



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA DE AGRONOMÍA

**CONTEXTO MEDICINAL Y MARCO LEGAL DEL USO DE CANNABIS EN CHILE Y SU CONTRASTE
CON HOLANDA, ESTADOS UNIDOS Y URUGUAY**

Memoria de título

Joaquín Lake Villegas

Talca, Chile

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

HOJA DE APROBACIÓN

APROBACIÓN:



Profesor Guía: Roberto Jara Rojas, Ingeniero Agrónomo, Dr. Cs. Agrarias



Profesor informante: Gabriela Cofré Bravo. Ingeniera Agrónoma, MSc. en Horticultura y Dr. en Ciencias Agrarias

Fecha de presentación de la Defensa de Memoria: 01 de octubre de 2021.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

En primer lugar, quiero agradecer a mis profesores, quienes a lo largo del camino me hicieron sentir que había una gran oportunidad por delante. Además de eso, me las dieron y ciertamente creyeron en mí, mostrándome con ello, quizás lo más importante, perseverancia, humildad, amor propio y por esta bella profesión que se abre por entre surcos, historias y letras.

Quiero agradecer a los compañeros y amigos que tuve en el paso por la Universidad, a los que están y a los que ya no. Con ellos aprendí sobre la camaradería, la confianza, el respeto, los límites, el amor y lo sano que es equilibrar las cosas en una justa medida, para avanzar como un todo.

Agradezco a la familia que me recibió en la tierra, sin ellos este sueño no habría sido. Agradezco sus presencias y ausencias, su apoyo en momentos muy difíciles, más sobre todo la tenacidad que me enseñó mi Madre, el empuje, el amor, la comprensión, el apoyo y fe que tuvo en mi durante todo este tiempo y los tres bellos hermanos que me dejó como compañía.

Agradezco a la familia que me dio el Cielo en este camino, a mi compañera. Te diré que sigo llorando cada vez que voy dentro mío a sentir cuanto te amo. Es abrumador, es bello, es algo vivo y gracias por todo, tu ayuda en esta parte del proceso no solo ha sido magnífica, sino de un nivel excelente, muy como tú. Ciertamente no hay palabras más dejo en esto un eco resonante de mi amor por todo lo que eres.

Dedicada con amor a todos los que la lean, más especialmente a Sofía y Alegría, madre e hija, de su feliz compañero y papá.

RESUMEN

En la actualidad más del 60% de los ciudadanos chilenos enfrentan una o más patologías que potencialmente podrían recibir un tratamiento basado en medicina cannábica, tales como las asociadas al dolor, inflamación, condiciones nutricionales o diversas afecciones mentales. Esta situación ha generado un debate en la población asociado al uso medicinal del *Cannabis* en Chile en los últimos años, motivado en los beneficios sobre la calidad de vida de las personas y debido a que el marco regulatorio vigente no entrega herramientas claras para el desarrollo del área.

En esta investigación se realiza una revisión de literatura para determinar cuáles patologías prevalentes en el país podrían tener tratamientos a base de *Cannabis*. De igual manera, se estudia sobre los aspectos técnicos para la producción de *Cannabis* medicinal, buscando potenciar el valor terapéutico y evitar cualquier efecto adverso producto del uso medicinal. Además, se realiza una comparación del marco regulatorio asociado al uso medicinal en cuatro países (Chile, Holanda, EE. UU y Uruguay) para determinar las brechas que existen en la regulación nacional en base a la realidad de otros países.

De acuerdo con lo anterior, se establece un Grado de Recomendación al tratamiento de patologías con *Cannabis*, agrupando la prevalencia en Chile de enfermedades asociadas al dolor, desórdenes del sueño, trastornos de la conducta alimentaria y algunas enfermedades mentales. Luego, se caracterizan aspectos críticos de cultivo con un enfoque a la producción y extracción de compuestos activos para aplicaciones de *Cannabis* medicinal. Finalmente, se realiza una comparación de los entornos legales de cuatro países, y debido a problemáticas y buenos resultados que han dado algunos aspectos de los marcos normativos internacionales, se hace evidente que es relevante normar los entornos productivos, de distribución y acceso al *Cannabis* medicinal, para con ello, facilitar el acceso a medicamentos seguros y efectivos, como también favorecer la investigación científica en pro de mejorar la calidad de vida de las personas.

ABSTRACT

At present, more than 60% of the Chilean citizens face one or more pathologies that are potentially treatable with Cannabis-based medicine, such as pain-related, inflammation, nutritional conditions, or diverse mental illnesses. This situation generated a social debate associated with the medicinal use of Cannabis in the last few years in Chile, motivated by the benefits that this can give over the quality of life of people and because the regulations don't give practical tools to develop this area.

In this research is realized a literature review to determine which pathologies with prevalence in the country could have Cannabis-based treatments. At the same time, a study about the technical aspects of Cannabis production with medical purposes, searching to increase the therapeutic value and avoid any adverse effect in the medical use. Further, a contrast of the regulations associated with the medical use of Cannabis considering four countries (Chile, Holland, USA, and Uruguay) to define the gaps between the national regulatory framework and other realities.

Later, relating different diseases present in Chile, like those allied to pain, dream disorders, eating disorders, and some mental pathologies is determined a Grade of Recommendation in the treatment with Cannabis. After that, is made characterization of critical aspects in production, considering the maximization of active compounds for medical purposes. Finally, later the comparison of the legal environments of the four countries becomes clear that it is relevant to regulate the production, distribution, and accessible environments for medicinal Cannabis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Hipótesis	11
1.2. Objetivo general	11
1.3. Objetivos específicos.....	11
2. REVISIÓN DE LITERATURA	12
2.1 Contexto medicinal	12
2.2 Contexto Técnico: El cultivo de <i>Cannabis</i> medicinal	14
2.3 Contexto legal.....	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1 Materiales	20
3.1.1 Diseño.....	20
3.1.2 Búsqueda estratégica.....	20
3.1.3 Criterios de inclusión.....	20
3.1.4 Extracción de los datos.....	20
3.2 Métodos	21
3.2.1 Distinción de las patologías prevalentes en Chile y su tratamiento con <i>Cannabis</i>	21
3.2.2 Descripción de los aspectos técnicos para el cultivo de <i>Cannabis</i> para uso medicinal.....	22
3.2.3 Comparación de los aspectos jurídicos chilenos con respecto a la realidad internacional.....	22
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
4.1 <i>Cannabis</i> medicinal: Patologías en Chile y su tratamiento con <i>Cannabis</i> basado en evidencia	23
4.2 Aspectos técnicos a considerar para el cultivo, elección de variedades y uso del <i>Cannabis</i> medicinal.....	27
4.3 Comparativa entre la normativa legal de Chile, Holanda, EE. UU. y Uruguay	32
5. CONCLUSIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

1. INTRODUCCIÓN

Cannabis es un género vegetal con registros de uso humano que se remontan al Holoceno temprano, hace alrededor de 8.000 años. Desde el siglo XIX es posible encontrar evidencia de su prescripción en la medicina moderna, dadas las propiedades terapéuticas de sus especies que han cautivado al área de la ciencia, actualmente se dispone de una extensa literatura que avala las propiedades medicinales. Esto último, ha resultado en la apertura en el uso legal del *Cannabis* medicinal en países como Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Portugal e Israel, como también en algunos estados de EE. UU. (Carranza 2012; NASEM 2017).

Desde los años 90's se ha incrementado el interés de la comunidad científica por el uso medicinal de *Cannabis*, generado un gran desarrollo de trabajo investigativo que describen distintas propiedades medicinales como: analgésicas, antidepresivas, inmunosupresoras, relajante muscular, antiinflamatorias, ansiolíticas, antiglaucomatosas, broncodilatadoras, antiobesidad, estimulantes del apetito y anticancerosas, entre otras. Debido a lo anterior, se hace relevante estudiar las relaciones farmacodinámicas de los compuestos activos de las plantas de *Cannabis* y buscar métodos de extracción que permitan la obtención eficiente de estos con fines terapéuticos (Rodríguez 2012).

En las últimas décadas se han identificado los compuestos responsables del efecto positivo para la salud presentes en la *Cannabis*. Dentro de los más estudiados está el Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) descubierto en 1964 por Raphael Mechoulam, quién aisló y sintetizó esta molécula. Posterior a este hallazgo, se han descrito una serie compuestos activos del grupo terpeno dentro de la familia *Cannabaceae*, algunos de ellos son específicos del *Cannabis*, como los fitocannabinoides. Recientemente, se ha comprobado que dentro del *Cannabis* es posible encontrar terpenos fitocannabinoides y no fitocannabinoides, y que hay un efecto terapéutico superior cuando estos se utilizan en conjunto. Este efecto es denominado "entourage effect" o "efecto séquito", el que se explica como un aumento en la capacidad terapéutica que tienen los terpenos fitocannabinoides y no fitocannabinoides al trabajar en conjunto, siendo más efectivos para el tratamiento de patologías que cuando se utilizan por separado (Russo 2011).

Entre los impactos positivos que tiene el *Cannabis* en la salud, uno de los relevantes es el efecto en el tratamiento del dolor, donde el uso de cannabis medicinal podría ser un tratamiento extremadamente recomendable para estos pacientes. Es de consideración que el 67% de la población chilena se encuentra afectada por patologías asociadas al dolor tales como artritis, artrosis y síntomas musculoesqueléticos, entre otras (NASEM 2017; MINSAL 2010; MINSAL 2020).

Si bien en Chile hay una serie de emprendimientos asociados al *Cannabis*, es relevante que el marco regulatorio actual carece de una serie de herramientas, que en la experiencia internacional han sido útiles en poner a disposición de la comunidad medicamentos y tratamientos efectivos y seguros. Las normativas que orientan la producción, distribución y consumo del *Cannabis* medicinal tienden a potenciar los efectos terapéuticos de esta, y el hecho que Chile carezca de estos instrumentos, le mantiene a un lado de las vías del desarrollo, en las materias de salud, agroproductivas y de justicia social.

Esta revisión de literatura permite comprender el contexto del uso medicinal de la planta de *Cannabis* en un plano general y de aspectos técnicos críticos para su producción. Finalmente, se busca determinar cuáles son los principales aspectos, provenientes de diferentes países en los que se ha normado el uso del *Cannabis*, son relevantes para determinar aquellos que debieran formar parte de una regulación en la realidad chilena.

1.1. Hipótesis

El instrumento legal chileno que regula el uso del *Cannabis* medicinal carece de aspectos regulatorios en relación con el marco legal de países como Holanda, EE. UU y Uruguay.

1.2. Objetivo general

Caracterizar el contexto del uso medicinal del *Cannabis*, en base a enfermedades posibles para tratamiento, cultivo y marco regulatorio.

1.3. Objetivos específicos

- a. Identificar patologías prevalentes en Chile que podrían seguir un tratamiento medicinal con *Cannabis*.
- b. Describir aspectos técnicos para el cultivo de *Cannabis* de uso medicinal.
- c. Comparar marco regulatorio chileno para uso medicinal de *Cannabis* con el marco legal de Holanda, EE. UU. y Uruguay.

2. REVISIÓN DE LITERATURA

La siguiente revisión de literatura se centra en tres aspectos: 1) Contexto medicinal del *Cannabis* en el mundo, dando a conocer evidencias científicas que justifiquen el uso medicinal del *Cannabis*; 2) Contexto técnico asociado al cultivo del *Cannabis* medicinal y 3) Contexto legal orientado a la caracterización del marco regulatorio del uso de *Cannabis* medicinal en los países de Holanda, EE. UU, Uruguay y Chile.

2.1 Contexto medicinal

En el contexto medicinal del *Cannabis* al menos existen dos niveles de apreciación sobre sus potenciales efectos terapéuticos. El primer nivel corresponde a la percepción de los consumidores finales (pacientes) en relación con los beneficios terapéuticos que podrían obtener del uso medicinal de *Cannabis* en el tratamiento de algunas patologías, mediante la ingesta, inhalación y/o aplicación de soluciones tópicas de alguno de los formulados que actualmente se conocen. Esto hace que exista una importante preocupación de la comunidad científica, en lograr productos medicinales a base de *Cannabis* que sean seguros y de calidad (Sarma *et al.* 2020).

El segundo nivel está asociado a estudios científicos que intentan comprender las virtudes y limitaciones en el uso terapéutico del *Cannabis*. Uno de los descubrimientos más importantes que han sido descritos por la ciencia es que el cuerpo humano posee un sistema endocannabinoide, sobre el cual interactúan los fitocannabinoides (componentes activos de la planta de *Cannabis*). La estructura de este sistema incluye los receptores CB₁, CB₂ y endocannabinoides distribuidos como una red de enzimas y moléculas que transmiten señales. Estos receptores están presentes en el sistema nervioso central, tanto en el cerebro como en la médula espinal, en el sistema endocrino y en el sistema cardiovascular (CB₁). De igual manera se pueden encontrar en el sistema inmune, la piel, el músculo liso que integra al hígado y riñones, en el músculo esquelético y en la médula ósea (CB₁ y CB₂) (Ebbert *et al.* 2018; Soria-Lara, 2019).

Las plantas de *Cannabis* poseen moléculas que tienen afinidad con los receptores de los mamíferos, las que son conocidas como fitocannabinoides y en la actualidad existen más de 100 descritas. Dentro de los compuestos activos que es posible extraer de las plantas del género *Cannabis* podemos encontrar una amplia variedad de terpenos. A aquellos que son sintetizados únicamente en plantas del género se les denominan terpenos fitocannabinoides y terpenos no fitocannabinoides a todos los que pueden encontrarse también en otras fuentes además de plantas del género *Cannabis* (Ebbert *et al.* 2018).

Las moléculas de terpenos son ampliamente utilizadas debido a que poseen propiedades terapéuticas útiles en el tratamiento de patologías. En el contexto del *Cannabis* medicinal se ha descrito que si bien el

efecto terapéutico de estas moléculas aisladas es relevante, existe un “efecto séquito” (*entourage effect*), que implica una amplificación de la actividad de estos compuestos al utilizarse una gama completa de terpenos para el tratamiento de enfermedades. Es decir, que al utilizar los terpenos fitocannabinoides y los no cannabinoides juntos, se potencia la actividad biológica, con efectos tales como, antiinflamatorios, analgésicos y ansiolíticos (Ebbert *et al.* 2018; Ternelli *et al.* 2020).

Un buen ejemplo de las características positivas del “efecto séquito” (*entourage effect*), es cuando se cuenta con un balance de fitocannabinoides tales como el Δ^9 -THC y CBD en la dosis de *Cannabis* medicinal. Esto, es porque el CBD disminuye los efectos intoxicantes que posee el Δ^9 -THC cuando actúa aislado, favoreciendo la expresión de los efectos terapéuticos de esta última molécula (Ebbert *et al.* 2018).

El Δ^9 -THC es uno de los compuestos más estudiados del *Cannabis* y aunque presenta propiedades analgésicas y antiinflamatorias, pueden producir una reacción en el cuerpo denominada “intoxicación por Δ^9 -THC”. Algunas de las consecuencias que se generan mientras persiste el efecto intoxicante, es una reducción en la capacidad de aprendizaje, memoria, orientación espacial y atención. Además, puede generar taquicardia, hipotensión, ortostasis, xerostomía y xeroftalmia (Ebbert *et al.* 2018).

En la actualidad se sabe que los otros fitocannabinoides tienen una amplia variedad de actividades biológicas, como antibacteriales, sedantes y antiepilépticas (Ebbert *et al.* 2018).

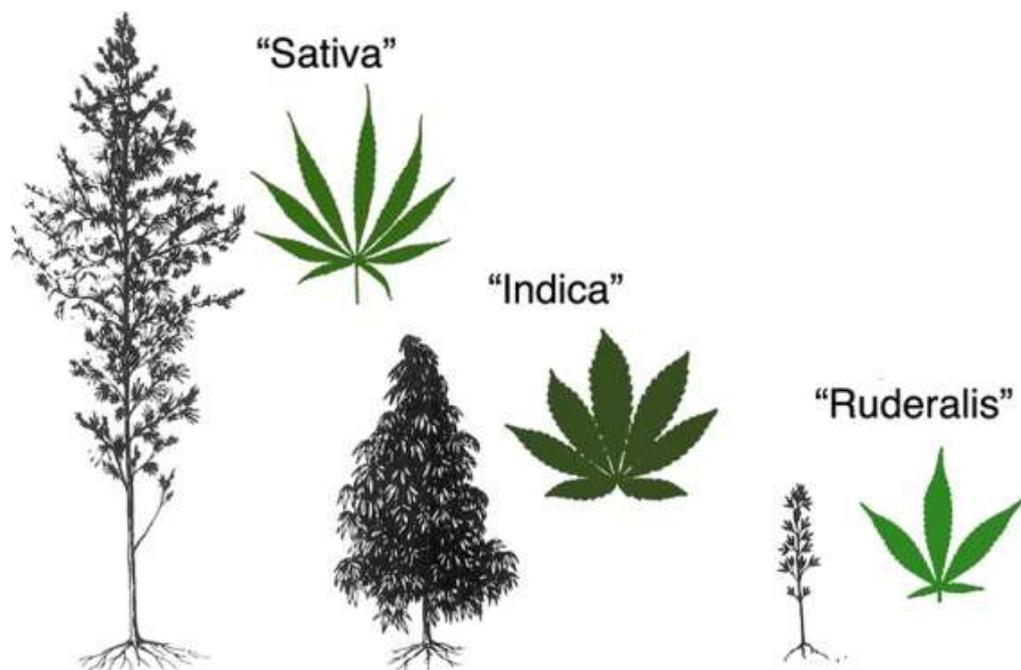
También es posible encontrar cannabinoides sintéticos. El Dronabinol y Nabilon son bioquímicos idénticos al Δ^9 -Tetrahidrocannabinol. El prescriptivo de los cannabinoides sintéticos más común tiende a resolver síntomas tales como dolor, espasmos, estimulación del apetito, náuseas y vómitos (Ebbert *et al.* 2018).

La National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) de los Estados Unidos de América, indica que hay evidencia substancial de una asociación entre el fumar *Cannabis* y enfermedades respiratorias, problemas de bajo peso al nacer, y esquizofrenia u otras psicosis. Si bien algunos datos indican que el fumar *Cannabis* se relaciona con la broncodilatación, esto se contrasta con los efectos a largo plazo que evidencian un menor volumen espiratorio forzado (FEV_1). Parámetro que corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de capacidad vital forzada (FVC). Además, se indica que el *Cannabis* fumado está asociado con producción de flemas, tos y bronquitis crónicas. Por otra parte, poco se sabe de los efectos de la vaporización sobre la salud o función pulmonar y el riesgo de cáncer, aunque la evidencia sugiere que se asocia a menos síntomas respiratorios que el acto de fumar (Ebbert *et al.* 2018; García-Río *et al.* 2013).

2.2 Contexto Técnico: El cultivo de *Cannabis* medicinal

En el género *Cannabis* se compone de plantas dicotiledóneas herbáceas anuales dioicas, que en raras ocasiones se expresan monoicas o hermafroditas. En la actualidad se identifican tres especies principales: 1) *Cannabis sativa* L. (1737) es una planta alta, ramificada y usada principalmente para producir fibras y semillas debido a su gran calidad, 2) *Cannabis indica* Lam. (1785), de menor tamaño, ramificación más densa, hojas más pequeñas, estrechas y con un mayor contenido de fitocannabinoides que *Cannabis sativa* L., 3) *Cannabis ruderalis* Janisch (1924) es una planta aún más pequeña, sin ramificaciones y que, usualmente, posee una concentración de fitocannabinoides débil (Elsohly *et al.* 2013; McPartland 2018).

Figura 2.1 Especies de *Cannabis*.



Fuente: McPartland 2018.

Algunos antecedentes relevantes para la elección de variedades están relacionados al origen geográfico de estas especies. Por una parte, se ha determinado que la división entre *sativa* e *indica* fue previa a la intervención humana. Los genes de *sativa* tienen trazas de cáñamo proveniente de Europa y Asia Central, en cambio *indica* posee características como la hoja pequeña que provienen de Asia Meridional, África y Sudamérica. La estrechez de las hojas tendría origen en Afganistán, Pakistán y el lejano Oriente y sus fibras poseen trazas provenientes de Nepal e India. Finalmente, *ruderalis* provendría de Asia Central (Elsohly *et al.* 2013).

Estos compuestos activos varían en concentración dependiendo de las prácticas agro culturales y genética de las plantas, de ellos, los principalmente estudiados son el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol o Δ^9 -THC y el Cannabinol o CBD, siendo el Δ^9 -THC el de mayor afinidad con los receptores CB₁ y CB₂ (Ebbert *et al.* 2018).

En términos generales son las hojas superiores e inflorescencias las que tienen mayor contenido de los componentes activos llamados fitocannabinoides, los cuales se encuentran encapsulados en tricomas visibles por el ojo humano. Estos tricomas son unicelulares o multicelulares y se encuentran en las brácteas o bractéolas que rodean las flores femeninas. Un gran número de tricomas unicelulares rodean las hojas por ambas caras, las brácteas y las bractéolas (Elsohly *et al.* 2013).

Cabe destacar que estas plantas poseen una alta capacidad de biosíntesis de fitocannabinoides cuando se cultivan solo las hembras, puesto que no gastan energía adicional en la formación de semillas. A través de la selección y mejoramiento genético se ha logrado incrementar las concentraciones de fitocannabinoides, por ejemplo, se ha potenciado la concentración de Δ^9 -THC de un 1% a más de un 29%, en los últimos 60 años. Durante este mismo periodo de tiempo, la concentración de cannabinoides como el CBD se ha mantenido relativamente estable, aunque las variedades con predominancia de CBD están siendo ampliamente estudiadas e hibridadas. Se ha evidenciado cuanto más prolongada es la privación de las plantas hembras a la presencia de plantas macho, más aumenta la producción de sus compuestos activos, puesto que estas paulatinamente incrementan la secreción de sustancias para intentar favorecer su capacidad de adhesión con el polen (Elsohly *et al.* 2013; Schwarz 2009).

El *Cannabis* medicinal puede ser ingerido de diversas maneras, las principales formas de hacerlos son inhalándolo, sublingualmente, mediante sustancias tópicas, supositorios u oralmente. La inhalación puede realizarse combustionando flores y/u hojas secas mediante el acto de fumar o vaporizando extractos de *Cannabis*. Estos extractos de *Cannabis* pueden ser utilizados también, sublingualmente, mediante sustancias tópicas en formatos tales como parches, cremas, aceites, lociones, spray y bálsamos, para la producción de supositorios o preparaciones como gomitas comestibles o chocolates (Centennial spotlight 2021).

Es recomendable usar el *Cannabis* medicinal mediante soluciones tópicas o ingerida oralmente, lo que es posible mediante la extracción de componentes activos. De esta manera se aprovechan los beneficios terapéuticos de la planta en forma segura, sin causar daños colaterales como los generados por el acto de fumar. La principal base de elaboración de estos productos es una extracción de terpenos fitocannabinoides y no fitocannabinoides que se consigue de flores y/u hojas secas mediante tres principales técnicas 1) maceración en aceite de olivas, 2) extracción con Etanol o 3) integrar ambas técnicas, potenciando la extracción de los terpenos tanto fitocannabinoides como no fitocannabinoides (Russo 2011).

2.3 Contexto legal

El término “*Cannabis* medicinal” en el aspecto legal es un concepto que involucra una serie de compuestos provenientes de las diferentes partes de las plantas de la familia *Cannabaceae* que poseen afinidad con receptores del cuerpo humano y tienen un efecto sobre la salud de las personas cuando son ingeridos. Estos provienen de las especies *Cannabis sativa* Lineo, *Cannabis indica* Lambert o *Cannabis rudelaris* Janisch (Abuhasira *et al.* 2018).

En la actualidad, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) removi6 al *Cannabis* de la lista de sustancias altamente peligrosas y adictivas. Lo que tiene un impacto directo sobre la apertura a la investigaci6n cientifica de las aplicaciones del *Cannabis* medicinal. Los principales apoyos se obtuvieron de los EE. UU y la Uni6n Europea, y pa6ses como China, Rusia y Pakist6n se opusieron a dicha modificaci6n (Cenntenial Spotlight 2021).

En materia legislativa, en Chile se agrupa al *Cannabis* dentro de las drogas y estupefacientes, generando un prejuicio socio-cultural incluso en el uso medicinal de estas plantas. En Chile el marco legal asociado al *Cannabis* ha evolucionado desde un enfoque represivo a una mayor compresi6n asociada a los aspectos positivos que las plantas de *Cannabis* pueden ofrecer a las personas mediante el uso terap6utico. Esta evoluci6n en el marco legislativo, se pueden observar en el Cuadro 1.

Cuadro 2.1 A6os de publicaci6n leyes y t6tulos relacionados al Cannabis en Chile.

AÑO DE PUBLICACI6N	Nº LEY	TÍTULO
1973	Ley N°17.934	“Reprime el tr6fico de estupefacientes”
1985	Ley N°18.403	“Sanciona el tr6fico il6cito de drogas y estupefacientes y deroga la Ley N°17.943” (primera versi6n de Ley en Chile que en adelante y de manera literal, menciona las plantas del g6nero Cannabis)
1995	Ley N°19.366	“Sanciona el tr6fico il6cito de estupefacientes y sustancias sicotr6picas, dicta y modifica diversas disposiciones legales y deroga Ley N°18.403”
2005	Ley N°20.000	“Sustituye la Ley N°19.366, que sanciona el tr6fico il6cito de estupefacientes y sustancias sicotr6picas”

Fuente: Elaboraci6n propia, 2021.

La legislaci6n chilena siempre ha permitido el desarrollo de plantaciones y con ello de investigaci6n en el contexto medicinal. En este contexto, las plantaciones requieren la autorizaci6n de un ente regulador, representado por el Estado. El Servicio Agr6cola Ganadero (SAG) es quien, actualmente, otorga las autorizaciones para el cultivo. A pesar de que el consumo es permitido en el contexto de un tratamiento

médico, en la actual legislación aún existen brechas asociadas al contexto medicinal, ya que no indica metodologías para el uso, parámetros de producción para uso medicinal, forma de distribución del medicamento, patologías que podrían ser tratadas con *Cannabis*, ni programas de tratamiento para estas enfermedades, como si existen en otros países.

En la actualidad, en Chile se permite *de facto* el cultivo de *Cannabis* para el consumo personal, ya sea por motivos personales, medicinales, espirituales o rituales, orientando la persecución al tráfico ilícito. En principio, esto sucede por dos factores, por una parte, el poder judicial reconoce el uso de la planta para el desarrollo del ser humano y, por otro lado, la persecución judicial a personas que no son actores en el área del narcotráfico implica un costo elevado para el Estado que termina por absolver a los acusados en la mayoría de los casos (Poder judicial de la República de Chile 2017).

Con respecto al marco regulatorio de Holanda, en 1919 es promulgada la *Opiumwet* o ley del opio. Esta ley es la primera que determina disposiciones respecto de las drogas en este país. Luego en el Convenio de Ginebra (1925) se incorpora la importación y exportación de *Cannabis*, debido a una obligación del tratado internacional. A partir de 1953 el *Cannabis* comenzó a recibir igual categoría que los opiáceos y la cocaína, convirtiendo la posesión, fabricación y comercialización en delitos de grado penal. Esta ley, sufrió un ajuste en 1956, considerando como delito únicamente la parte seca superior de la planta (Korf 2019).

La regularización de la comercialización del *Cannabis* en Holanda surge mediante tres etapas sociales y el principal instrumento utilizado en términos de marco legal es el de los criterios **AHOJ-G**, que corresponderían a las siglas en holandés de: no publicidad abierta (*Affichering*), no drogas duras (*no Hard drugs*), no molestias (*Overlast*), no menores de edad (*Jongeren*) y no grandes cantidades (*no Grote hoeveelheden*). Estos principios fueron tolerados *de facto* y no fue hasta la revisión de la ley del opio de 1976 que en 1979 adquirieron un carácter de oficiales (Korf 2019).

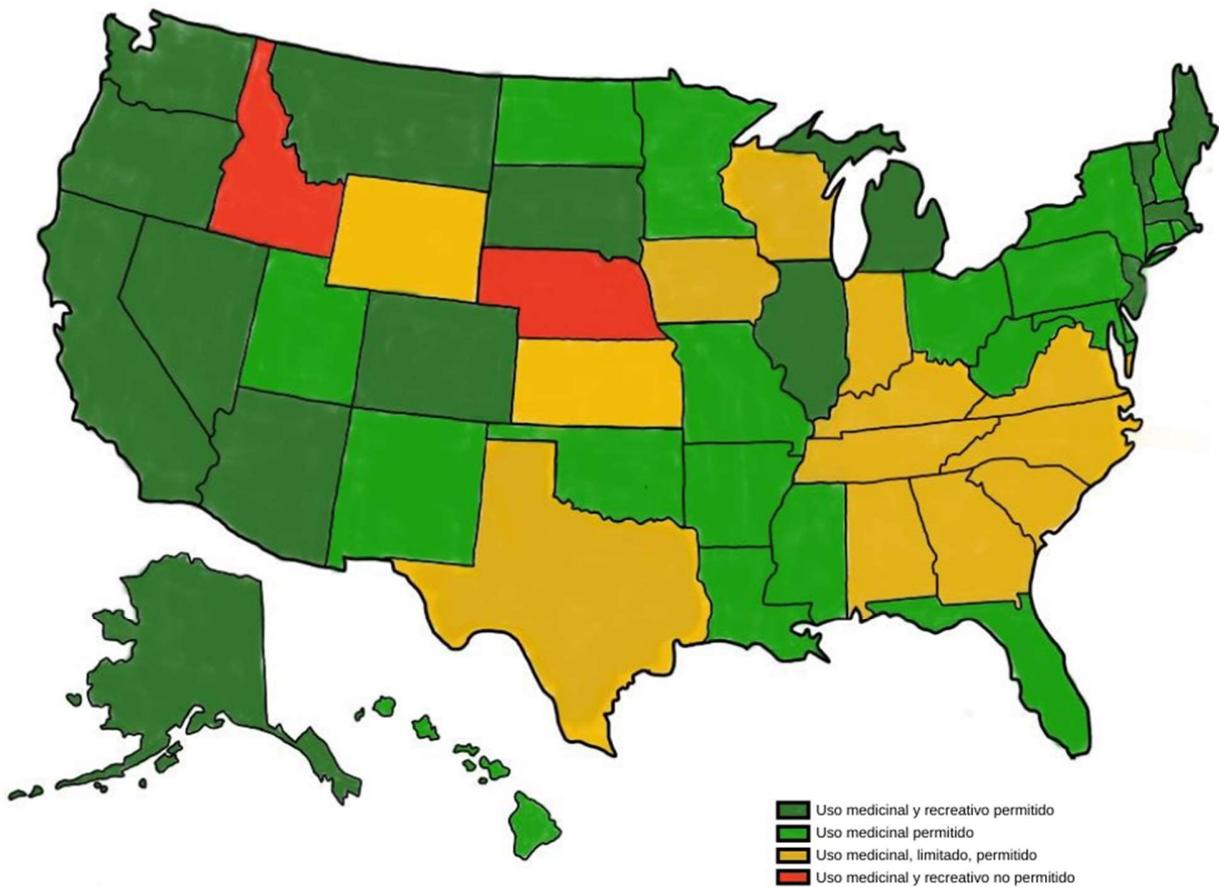
Cuadro 2.2: Etapas de la evolución de la legalización del uso de Cannabis en Holanda.

Etapa	Año	Descripción
1°	1960 - 1970	Apertura del mercado clandestino de <i>Cannabis</i>
2°	1970 - 1979	Tolerancia <i>de facto</i> a la producción - Desarrollo de los criterios AHOJ-G - Formalización de los criterios
3°	1996	Tolerancia <i>de facto</i> a la venta de <i>Cannabis</i> en coffeshops - Gobiernos locales adquieren la autoridad para autorizar estas actividades en el contexto de los criterios AHOJ-G

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Al estudiar el marco regulatorio de EE.UU es posible evidenciar que existen diferencias entre los reglamentos federales que son prohibitivos y los estatales, donde hay diferentes normativas en cada Estado. Actualmente 49 estados han autorizado el uso medicinal del *Cannabis* y solo 13 de ellos limitan el acceso al tratamiento de algunas patologías específicas. A fines del año 2020 se inició un proceso legislativo, de nivel federal, que busca eliminar al *Cannabis* de la lista de sustancias controladas. Lo anterior, ha provocado una creciente apertura legal produciendo el desarrollado de una serie de productos que incluyen alimentos, aceites, y una gran variedad de sustancias inhalables. Esta situación ha incrementado la preocupación de la salud pública, desencadenado una importante búsqueda de conocimiento en torno a los efectos del *Cannabis* en el ser humano, tanto en EE. UU como en el mundo (Centennial Spotlight 2021; Ebbert *et al.* 2018; NASEM 2017).

Figura 2.2: Esquema de los Estados de EE.UU y el nivel de legalización del uso de *Cannabis*.



Fuente: Elaboración propia, 2021. **Adaptado de:** Centennial Spotlight, 2021.

En relación con el marco regulatorio de Uruguay, en 2013 se promulgó la Ley N°19.172 que regula la producción, distribución y venta de *Cannabis*. Esta normativa tiene como objetivo reducir los daños ocasionados por el consumo problemático de *Cannabis* entre la población y minimizar el riesgo, puesto que, si bien el *Cannabis* puede otorgar sustancias seguras en ciertas condiciones, mediante una ingesta inapropiada se pueden producir problemas en el sistema respiratorio, entre otros problemas.

El enfoque de la República de Uruguay es hacia la promoción de la información, educación y prevención del uso problemático de sustancias relacionadas a la planta. Esta legislación, no solo incluye un enfoque hacia la prevención de los efectos adversos, sino que también fomenta el tratamiento, rehabilitación y reinserción de aquellos usuarios de *Cannabis* que lleguen a niveles problemáticos de consumo, tales como enfermedades respiratorias o mentales debido al uso prologado e inadecuado de sus derivados. También, busca proteger a los ciudadanos del comercio ilegal y el narcotráfico, ya que permite plantar, cultivar, cosechar y comercializar cualquier planta para usos de investigación científica o tratamiento terapéutico (Presidencia Uruguay 2014).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

3.1.1 Diseño.

Se realizó una revisión bibliográfica de documentos de sociedades científicas, tales como universidades, instituciones públicas y privadas, así mismo, de revisiones y publicaciones científicas asociadas.

3.1.2 Búsqueda estratégica.

Se inicia el proceso de búsqueda en el sistema Metabusador de la Universidad de Talca utilizando las palabras clave “*Cannabis*”, “Cannabinoides”, “THC”, y conceptos tales como “*Cannabis* medicinal” y “Uso medicinal del *Cannabis*”.

La búsqueda se extiende a motores tales como Pubmed.gov y Pubs.acs.org, buscadores académicos específicos de documentación científica.

3.1.3 Criterios de inclusión.

- a. Documentación que se refiera al uso medicinal del *Cannabis*.
- b. Con límite de tiempo desde su publicación de diez años hasta la fecha de publicación de este documento. Aun así, se admiten ciertos documentos con antigüedad mayor a diez años por considerarse seminales en lo que respecta al presente estudio.
- c. Publicaciones provenientes de agrupaciones científicas reconocidas, tales como universidades, centros de investigación públicos o privados. También aquellos que son avalados por alguna revista científica perteneciente a motores de búsqueda tales como *pubmed.gov* o *pubs.acs.org*.

3.1.4 Extracción de los datos.

En el proceso de búsqueda se revisaron 44 documentos, de ellos fueron excluidos 17, debido a que no resultaron relevantes para los objetivos del estudio. Finalmente, fueron seleccionados 27 artículos, ya que el contenido permitía ahondar en la búsqueda objetivo del presente escrito.

3.2 Métodos

3.2.1 Distinción de las patologías prevalentes en Chile y su tratamiento con *Cannabis*.

La identificación de patologías se realizó mediante una revisión bibliográfica, cuyo material incluye metaanálisis y estudios con nivel de evidencia que fue clasificado utilizando la escala *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para medicina basada en evidencia, con el fin de utilizar estudios de alta calidad en lo que se refiere al tratamiento de patologías con *Cannabis*. De esta manera se compiló un universo de enfermedades que podrían eventualmente ser tratadas utilizando medicamentos a base de *Cannabis* (Harbour y Miller 2001).

Cuadro 3.1: Niveles de evidencia utilizada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (Harbour y Miller 2001).

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles o Estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación se causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Fuente: Harbour y Miller, 2001.

Además, se estableció el grado de recomendación al tratamiento con *Cannabis* de diferentes patologías presentes en Chile de acuerdo con lo indicado en la evidencia científica. Estos grados de recomendación varían según la simbología indicada en el siguiente Cuadro.

Cuadro 3.2: Grados de recomendación y su significado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
GR-I	Extremadamente recomendable
GR-II	Recomendación favorable
GR-III	Recomendación favorable, pero no concluyente
GR-IV	No se recomienda ni se desaprueba
GR-V	Evidencia limitada de que no tendría efectos positivos

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.2.2 Descripción de los aspectos técnicos para el cultivo de *Cannabis* para uso medicinal.

Se realiza una revisión bibliográfica para caracterizar el cultivo del *Cannabis* favoreciendo la toma de decisiones en los momentos críticos y el rendimiento por unidad de área. Así mismo, Se caracteriza una técnica de extracción de fitocannabinoides que se realiza integrando las dos técnicas mayormente conocidas, como son la maceración en aceite de olivas y la extracción con etanol, a modo de aclarar mediante esta las tres maneras mayormente conocidas para la extracción.

3.2.3 Comparación de los aspectos jurídicos chilenos con respecto a la realidad internacional.

Para la comparación de aspectos jurídicos asociados a *Cannabis* medicinal en los países de Chile, Holanda, EE. UU y Uruguay, se analizaron los marcos regulatorios de cada país para determinar si el instrumento legal chileno carece de elementos que pudieran ser favorables para un desarrollo seguro y conveniente de la producción de *Cannabis* medicinal a nivel nacional.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la revisión bibliográfica se considerarán tres áreas principales en los resultados. La primera está relacionada al contexto medicinal, la segunda al contexto técnico y la tercera al contexto legal anteriormente desarrollado.

4.1 *Cannabis* medicinal: Patologías en Chile y su tratamiento con *Cannabis* basado en evidencia

En la actualidad existe evidencia concluyente o substancial de que el *Cannabis* o los fitocannabinoides son efectivos para el tratamiento del dolor crónico en adultos, así mismo, como antieméticos útiles para tratar vómitos y náuseas relacionados a la quimioterapia y para mejorar síndromes de espasticidad muscular. En los Estados Unidos, en aquellos Estados que permiten la prescripción de *Cannabis*, se utiliza para tratar enfermedades tales como Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, caquexia/síndrome de desgaste, cáncer, enfermedad de Cronh, epilepsia y convulsiones, glaucoma, infección por hepatitis C, SIDA, esclerosis múltiple con espasticidad muscular, dolor severo y crónico, náuseas severas y estrés postraumático (Ebbert *et al.* 2018).

Por otra parte, la creencia de que el *Cannabis* es efectivo para el tratamiento de cualquier condición médica es insubstancial puesto que la evidencia sugiere que ésta es efectiva únicamente en el control de síntomas. Así es que, en algunos Estados de los EE.UU se cuenta con listas de patologías sobre las que se pueden obtener certificaciones o permisos para la prescripción de tratamientos médicos basados en *Cannabis*. Siguiendo este ejemplo, se construye un instrumento resumen que permite evidenciar el potencial nivel de impacto en Chile, cotejando la prevalencia de patologías en Chile con el grado de recomendación al tratamiento con *Cannabis* medicinal basado en evidencia (Ebbert *et al.* 2018).

El primer grupo, con Grado de Recomendación I (GR-I) es el *dolor*, se calcula que este síntoma afecta al 67,9% de la población chilena. Dentro de este grupo de patologías, se encuentran diversas enfermedades como la artritis reumatoidea, la artrosis y la epigastralgia, una afección relacionada al reflujo y acidez estomacal que afecta a un 5,3% de los chilenos, donde el dolor es un síntoma relevante. Asimismo, un 8,5% de los encuestados por el MINSAL declara padecer de migraña o dolor de cabeza, un 6,3% de patologías biliares, un 28,6% de síntomas musculoesqueléticos que podrían involucrar dolor y un 3,5% de úlceras pépticas que generan dolor comúnmente en la zona abdominal superior. Por lo tanto, en lo que refiere al primer grupo, el uso medicinal del *Cannabis* sería *extremadamente recomendable* (MINSAL 2010; MINSAL 2020; NASEM 2017).

En un estudio donde se comparó el consumo de opiáceos regularmente prescritos para tratar el dolor crónico y el consumo de *Cannabis* que se prescribe en ciertos Estados con el mismo fin, se aprecia una reducción en la muerte por sobre dosis de opiáceos de un 24,8% en el periodo 1999 a 2010 en los Estados en que se ha legalizado el consumo medicinal de *Cannabis*. Es de relevancia que estos opiáceos son prescritos de forma legal y como tratamiento paliativo del dolor en enfermedades como el cáncer, aun cuando pueden causar la muerte por sobredosis, y se indica que el 60% de los pacientes que utilizan estos medicamentos, no necesariamente enfermos de cáncer, elegirían utilizar medicina cannábica para tratar su malestar (Bachhuber 2014).

El segundo grupo, con un Grado de Recomendación II (GR-II) incluye los *desórdenes del sueño*, donde se estima que un 68,8% de los chilenos padecería condiciones tales como el insomnio. Por lo anterior, en lo que refiere al segundo grupo, el uso medicinal del *Cannabis* tendría una *recomendación favorable* (MINSAL 2010; NASEM 2017).

El tercer grupo, con un Grado de Recomendación III (GR-III), incluye los trastornos de conducta alimentaria que en Chile involucra a un 74,2% de la población que padece problemas tales como desnutrición, sobre peso, obesidad y obesidad mórbida. El Grado de Recomendación de estas patologías es una *recomendación favorable, pero no concluyente al tratamiento con Cannabis*. Este grupo es muy importante considerando que los problemas de exceso de peso son un factor de riesgo preponderante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que hoy día en Chile y en el mundo, se posicionan como una de las primeras o segundas causas de pérdida de años de vida y muerte (MINSAL 2010; MINSAL 2020; NASEM 2017; López-Jiménez 2011).

Algunas enfermedades relacionadas al sistema nervioso aún no cuentan con tratamientos definitivos y la investigación con *Cannabis* sugiere una *recomendación favorable, pero con concluyente* (GR-III) para este grupo de patologías. En lo que respecta al impacto de estas investigaciones en Chile, se debe considerar patologías tales como: el síndrome de Tourette que afecta a una de cada 1.000 personas y al Parkinson que registra más de 40.000 casos en Chile. Por otra parte, 200 por cada 100.000 habitantes han sufrido lesiones cerebrales traumáticas cada año, un 62,5% de la población chilena ha experimentado eventos vitales estresantes, y el 6,5% de la población que experimenta ansiedad (Chaná 2013; MINSAL 2010, 2013; OMS 2017; SENADO 2018).

El cuarto grupo, con un Grado de Recomendación IV (GR-IV), considera enfermedades que aún *no cuentan con suficiente evidencia como para que se recomiende o desapruében los tratamientos*, tales como, la epilepsia que tiene una prevalencia de 17,7 casos por cada 1000 habitantes, la enfermedad de Huntington que registra más de 380 casos en Chile, la distonía con una prevalencia de 16,4 cada 100.000 habitantes o

adicciones como el tabaquismo, que afectan al 42% de la población chilena. Además, patologías como la esquizofrenia u otras psicosis con niveles de prevalencia de 15,2 cada 100.000 habitantes como media (Campos 2013; Madrid 2010; MINSAL 2009, 2010, 2013, 2020; NASEM 2017; SENADIS 2013; UChile 2020).

Cuadro 4.1: Nivel de recomendación de tratamiento con *Cannabis*, problemas de salud y porcentaje de incidencia sobre la población chilena.

GRADO DE RECOMENDACIÓN	GRUPO O PATOLOGÍA	CONDICIÓN MEDICA	PREVALENCIA EN CHILE	FUENTE
GR-I	Dolor	Artritis reumatoidea	6,90%	MINSAL 2020
		Artrosis	8,80%	MINSAL 2020
		Epigastralgia	3,40%	MINSAL 2010
			5,30%	MINSAL 2020
		Migraña o dolor de cabeza	8,50%	MINSAL 2020
		Patología biliar	6,30%	MINSAL 2010
		Síntomas musculoesqueléticos	34,20%	MINSAL 2010
			28,60%	MINSAL 2020
	Úlcera péptica	3,50%	MINSAL 2020	
	Quimioterapia (Náuseas y vómitos)		25,9%*	INE 2020
GR-II	Espasmos / Esclerosis múltiple		>2.400 pacientes	UCHILE 2020
	Desordenes del sueño	Insomnio	5,60%	MINSAL 2020
		Trastornos del sueño	63,20%	MINSAL 2010
GR-III	Trastornos de la conducta alimentaria (TCA)	Bajo peso	1,80%	MINSAL 2010
			1,10%	MINSAL 2020
		Obesidad	25,10%	MINSAL 2010
			31,20%	MINSAL 2020
		Obesidad mórbida	2,30%	MINSAL 2010
		3,20%	MINSAL 2020	
		Sobrepeso	39,30%	MINSAL 2010
			39,80%	MINSAL 2020
		Síndrome de Tourette	1:1000 hab.	SENADO 2018
		Enfermedad de Parkinson	>40.000 pacientes	CHANÁ 2013
	Traumatismo cerebral / Hemorragia intracraneal	200:100.000 hab/año	MINSAL 2013	
	Ansiedad		6,50%	OMS 2017
	Desorden de estrés postraumático	Eventos vitales estresantes	62,50%	MINSAL 2010
GR-IV	Cáncer		25,9%*	INE 2020

	Síndrome de colon irritable		26,20%	MADRÍD 2010
	Epilepsia		17,7:1000 hab.	CAMPOS 2013
	Enfermedad de Huntington		>380 pacientes	SENADIS 2013
	Distonía		16,4:100.000 hab	MINSAL 2017
	Adicciones	Tabaquismo	42%	MINSAL 2010
	Esquizofrenia y otras psicosis		15,2:100.000 hab	MINSAL 2009
GR-V	Demencia	Deterioro cognitivo adulto mayor	10,40%	MINSAL 2010
	Glaucoma		1,90%	MINSAL 2010
			1,80%	MINSAL 2020
	Depresión	Síntomas depresivos	17,20%	MINSAL 2010
			15,80%	MINSAL 2020

Fuente: Elaboración propia, 2021. * porcentaje relacionado a la cantidad de muertes por cáncer en 2017.

En enfermedades como el cáncer y los síntomas asociados a los tratamientos de quimioterapia como son las náuseas y los vómitos, no es posible llegar a un porcentaje de prevalencia en la población chilena, ya que actualmente no existen estudios que permitan recabar dicha información. Sin embargo, es relevante mencionar que en 2017 un 25,9% de los fallecimientos en Chile fueron a causa de esta enfermedad. En relación con el cáncer, aún *no se recomienda o desaprueba su tratamiento* por medio de tratamientos médicos a base de *Cannabis*. No obstante, es *extremadamente recomendable* (GR-I) el tratamiento de las náuseas y vómitos con medicamentos de base cannábica. Cabe destacar que desde hace más de 30 años que en Estados Unidos se recetan medicamentos a base de *Cannabis* para el tratamiento de estas molestias (INE 2020; NASEM 2017).

Dentro del Grado de Recomendación V (GR-V) se encuentra el glaucoma, según la Sociedad Nacional de Oftalmología de Chile en 2021, esta patología afecta entre un 1 y un 3% de la población mayor a 40 años. Esta enfermedad aumenta en nivel de riesgo con el incremento en edad y está posicionada a nivel mundial como la primera causa de ceguera irreversible. En lo que respecta al tratamiento con base de *Cannabis* para esta enfermedad, actualmente existe *evidencia limitada de que no tendría efectos positivos* y se estima que el tratamiento con medicamentos cannábicos (oral u oftalmológicamente), tendría efectos a corto plazo (Ebbert *et al.* 2018).

4.2 Aspectos técnicos a considerar para el cultivo y uso del *Cannabis* medicinal

El Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte del Gobierno Holandés desarrolló un lineamiento de cultivo que promueve la expresión de las características medicinales de la planta del *Cannabis*. Este está diseñado para un manejo Indoor (controlando el medio en que se desarrolla la planta), aunque es también aplicable a una conducción de exterior. Esta metodología es la propuesta a su vez por la American Herbal Pharmacopoeia de los EE.UU, como una metodología enfocada a la producción de *Cannabis* para fines medicinales y dista de las técnicas utilizadas para el fortalecimiento de la concentración de Δ^9 -THC (Elsohly *et al.* 2013).

Respecto de la selección del material vegetal, este puede provenir de semillas o clones. Dado que la presencia de semillas genera una inflorescencia menos densa, es importante que las plantaciones sean exclusivamente de plantas hembra. La reproducción de clones a partir de cortes realizados en plantas femeninas ayuda a evitar la presencia de machos (que se vuelve incierta en la propagación por semillas), y por consiguiente descartar la polinización, haciendo posible un mayor rendimiento por unidad de área de resina y fitocannabinoides a cosecha. Para la generación de clones es necesario utilizar segmentos con al menos dos nudos frescos los que se propagan vegetativamente en sustrato, hidroponía o algún tejido para in vitro.

Cuando se propagará en sustrato, se debe seleccionar y cortar una rama nodal fresca en un ángulo de 45° inmediatamente bajo un nudo, rápidamente se debe sumergir en agua destilada, aplicar hormona de crecimiento y finalmente ser plantada en macetas con fibra de coco, cubriendo hasta el primer nudo. Luego de dos a tres semanas, las raíces estarán desarrolladas y la planta deberá ser trasplantada a una maceta más grande y expuesta a 18 horas de luz (Elsohly *et al.* 2013).

En el caso de reproducción hidropónica, se debe seleccionar una rama nodal en desarrollo con dos a tres hojas, la que se corta y sumerge rápidamente en agua destilada. Luego debe ser sumergida en un compuesto enraizante e insertada en cubos de lana de roca o sustrato neutro. Las plantas tienen que ser suplementadas con solución nutritiva como, por ejemplo, Advanced Nutrients desarrollado en Canadá. Finalmente, expuestos a un ciclo lumínico de 18 horas de luz y 6 de oscuridad con luz difusa. Dos a tres semanas luego de la iniciación de las raíces, las plantas estarán listas para enfrentar trasplantes (Elsohly *et al.* 2013).

La micropropagación in vitro con selección de tejidos meristemáticos es ampliamente recomendada para obtener un gran número de clones. A diferencia de la multiplicación vegetativa a base de brotes, que son un número limitado en cada planta madre, la multiplicación con segmentos nodales y brotes axilares permite generar, además de una mayor cantidad de ejemplares, estabilidad e integridad genética, por tanto, uniformidad de cultivo (Elsohly *et al.* 2013).

La nutrición es elemental en la producción de plantas, en condición hidropónica la solución de nutrientes debe estar a pH entre 5,2 y 5,8 para obtener la mejor eficiencia de absorción. Por otra parte, la planta de Cannabis prefiere suelos arcillo arcillosos, de buena retención de agua y pH neutro a alcalino (6,5 a 7,2), libre de metales pesados y contaminantes, pesticidas y elementos que no sean promotores del desarrollo de esta. En lo que respecta a abonos en base a heces, es importante evitar las de origen humano, puesto que entre 1975 y 1987 se registraron brotes de hepatitis en Alemania y México por su uso, de utilizarse heces de origen animal, deben ser estabilizadas mediante un proceso de compostado que genere un producto microbiológicamente estable. Se recomienda el uso de fertilizantes que lixivien al mínimo (Elsohly *et al.* 2013).

Así como el suelo debe estar libre de elementos perjudiciales para el desarrollo de la planta, el agua debe ser de la mejor calidad posible y estar siempre disponible. El control del sobre riego es importante para evitar que las raíces se asfixien y se recomienda regar nuevamente cuando la capa superior del sustrato se ha secado (Elsohly *et al.* 2013).

En conducciones al exterior las plantas pueden alcanzar su expresión sexual en ocho semanas desde la semilla, con las primeras flores es posible determinar la sexualidad de las plantas y así, generar los controles necesarios para favorecer el cultivo de las inflorescencias, o hibridar, según sea la intención de cultivo. La floración puede ser tan temprana como cuatro semanas luego de germinación, dependiendo de las condiciones ambientales. Las variedades autoflorescentes de Cannabis pueden llegar a madurez de cosecha en 75 días desde su emergencia (Elsohly *et al.* 2013).

En el hemisferio sur es común comenzar a cultivar en agosto o septiembre, evitando la exposición a heladas tardías de primavera. De esta forma, se puede obtener una planta totalmente madura luego de seis u ocho meses, la que conserva por entre dos a tres semanas la mayor concentración de THCA. Esta concentración comienza a decaer al comenzar el proceso de senescencia de la planta. En condiciones de exterior es difícil garantizar el desarrollo específico de elementos medicinales, como si es posible en cultivos de interior. Aunque el contenido de fitocannabinoides es similar cuando se alcanza un estado de madurez similar, ya sea en cultivos de interior o exterior (Elsohly *et al.* 2013).

Los cultivos de interior serían más precoces que los de exterior, pero estos últimos son más resistentes a plagas y enfermedades que los cultivos de interior, los cultivos Indoor son más susceptibles al ataque de ácaros, trips, áfidos y moscas blancas. El uso de pesticidas es poco necesario en Cannabis, puesto que la rusticidad de la planta la hace ampliamente resistente a las pestes. Sin embargo, descuidar los controles podría significar que las plantas se infesten de insectos. El uso de extracto de ajo es recomendado como solución natural para dichos problemas. En caso de que sea requerido el uso de químicos, se debe tener en

consideración que el tratamiento permita la recolección de elementos inocuos para el consumo humano, como también íntegros en lo que a sus características organolépticas y medicinales refiere (Elsohly *et al.* 2013).

Los factores más importantes de manejar en el cultivo de interior son la luz, humedad, temperatura, concentración de dióxido de carbono, riego y la circulación de aire. En relación a la luz, se recomiendan periodos de exposición de entre 12 y 18 horas de luz para un desarrollo óptimo, además, en la etapa vegetativa se recomienda el uso de ampollitas de haluro y luego del establecimiento se recomienda luz de alta densidad de sodio. Las ampollitas deben estar a una distancia de entre 60 y 120 centímetros de las plantas para evitar exceso o falta de exposición (Elsohly *et al.* 2013).

Durante la etapa vegetativa es necesaria una concentración del 70% de humedad, en cambio en la etapa reproductiva un 55 a 60% de humedad favorecería el desarrollo de la planta. Para conseguir esto, se recomienda la aspersión de agua de forma constante sobre las hojas. La temperatura debe rondar los 25 a 30°C para estimular un crecimiento adecuado. Altas concentraciones de dióxido de carbono generan un incremento en la fotosíntesis y mayor eficiencia del uso del agua en las plantas de Cannabis, en un 50 y 111% respectivamente, cuando la concentración aumenta al doble (Elsohly *et al.* 2013).

Las plantas pueden ser cosechadas íntegramente o por partes. Cuando el método de cosecha es seccionado, se recomienda partir por las partes más altas de las plantas, de esta manera se puede exponer a las partes bajas a más luz y así favorecer un mayor grado de maduración a medida que pasan los días. Un nivel de madurez superior se asocia a un mayor contenido de fitocannabinoides. El indicador más común para cosechar es el cambio de color de los tricomas a una tonalidad café, cuando el 70% de los elementos han conseguido dicha característica, es recomendable optar por algún método de cosecha (Elsohly *et al.* 2013).

Para el secado, es importante que las inflorescencias sean ubicadas en un ambiente libre de enfermedades e insectos, seco, resguardado de la luz y deben ser colgados con la zona apical apuntando al suelo. Las hojas más grandes pueden ser recortadas y se recomienda hacerlo cuando la inflorescencia se encuentra en una transición de textura de elástica a quebradiza, esta labor se conoce como manicura (Elsohly *et al.* 2013).

Una forma de cerciorarse de que las inflorescencias están bien secas es comprobando si estos sostienen su flexibilidad o se han vuelto ligeramente quebradizos. El proceso de secado se puede llevar a cabo de forma natural o utilizando herramientas que faciliten el mismo, como calefactores o deshumidificadores. Estos son más eficaces en el proceso de secado, debido que conservan altas concentraciones de clorofila, lo que afecta las características organolépticas de las inflorescencias. En el uso de sistemas asistidos de secado se recomienda trabajar a temperatura de 40°C por entre 12 a 13 horas (Elsohly *et al.* 2013).

El proceso natural de secado tarda entre 48 y 72 horas para conseguir una inflorescencia con centro quebradizo. Una vez que se llega a este estado, el secado se prosigue lentamente en bolsas plásticas o envases de vidrio, este proceso es comúnmente denominado curado, para que este suceda en óptimas condiciones los frascos deben estar completamente llenos y sellados, el contenido tendrá que ser ventilado con regularidad, durante una a dos semanas, cada 12 o 24 horas, esto permitirá secar totalmente el Cannabis y conservar los fitocannabinoides prácticamente intactos por años, si es que se tiene cuidado de proteger el contenido de la luz solar y el oxígeno (Elsohly *et al.* 2013).

Como se mencionó anteriormente, se ha determinado que los efectos terapéuticos del *Cannabis* se ven favorecidos en lo descrito como “entourage effect” o “efecto séquito”. Este efecto involucra la interacción de los terpenos fitocannabinoides y los no fitocannabinoides, lo que potencia significativamente el tratamiento de síntomas o patologías tales como dolor, inflamación, depresión, ansiedad, adicciones, epilepsia, cáncer, infecciones fúngicas y bacterianas (incluyendo *Staphylococcus aureus*) (Russo 2011).

Uno de los formatos más utilizados para el uso medicinal es el extracto de aceite de *Cannabis*. Estudios realizados por la Universidad de Modena y Reggio Emilia, en Italia, compararon ocho metodologías para la elaboración de aceite a base de *Cannabis* para determinar cuáles permiten una mejor y mayor conservación de los terpenos (fitocannabinoides y no fitocannabinoides). Estos extractos de *Cannabis* pueden tener múltiples usos, en el estudio anterior elaboraron un aceite compuesto por una relación de 1:10 (p/v) de extracto y aceite de olivas extra virgen, partiendo con una variedad de *Cannabis sativa* llamada Bedrocan®. Esta variedad certificada es de origen holandés y posee un contenido de 22% de Δ^9 -THC y menos de 1% de CBD (p/p) (Ternelli *et al.* 2020).

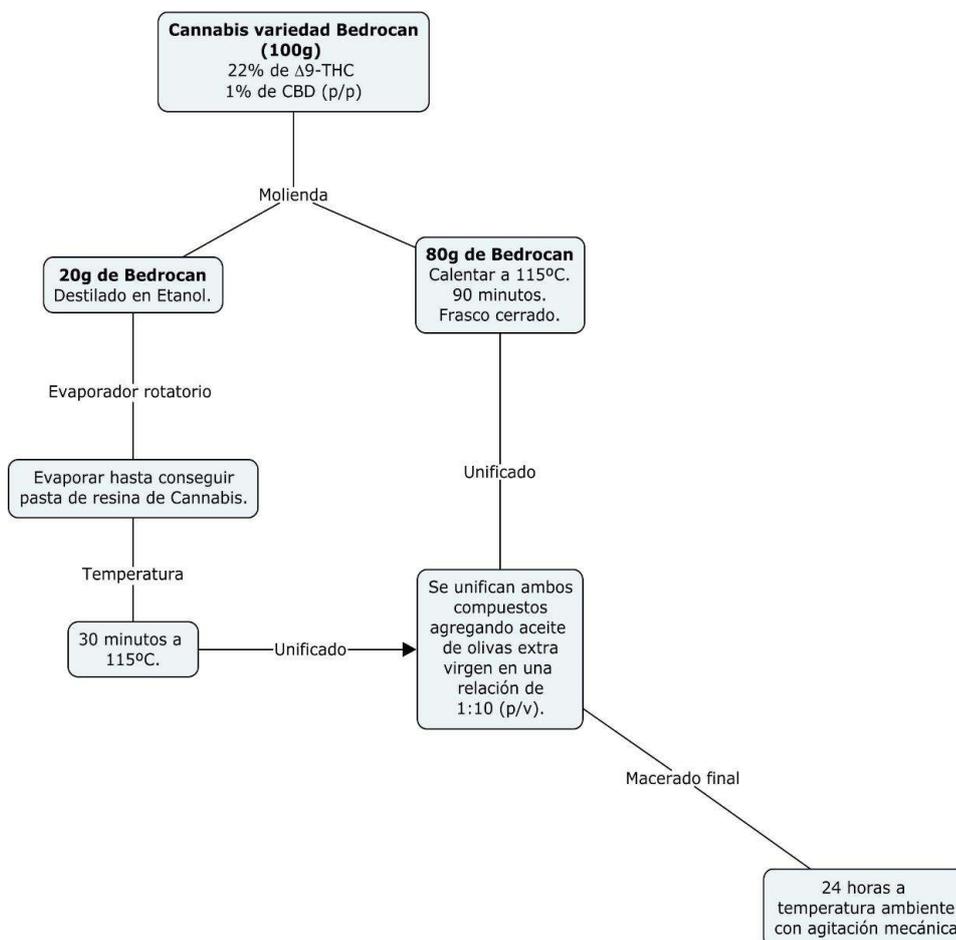
El mismo estudio determinó que el mejor protocolo de formulación de aceite de *Cannabis*, para lograr altos índices de compuestos activos (fitocannabinoides y no fitocannabinoides), es integrar las técnicas de extracción conocidas como son la maceración en aceite de olivas y la extracción con etanol.

El procedimiento utilizado fue el siguiente, se inició con 100 gramos de inflorescencia de *Cannabis*, que fueron molidos para pasar por el proceso de extracción. Luego, se apartó el 80% del peso de inflorescencias y puestas en un frasco cerrado, se calentaron hasta los 115°C por 90 minutos, con el objetivo de conseguir una descarboxilación de los fitocannabinoides desde las formas ácidas a las neutras. De manera simultánea, el 20% restante fue sometido a un proceso de destilación con etanol, el cual después, fue evaporado utilizando un evaporador rotatorio hasta que se obtuvo una pasta de resina, esta se somete a temperatura de 115°C por 30 minutos. Una vez lista esta última parte del proceso, se agrega aceite de oliva Extra-Virgen a ambos preparados para generar una mezcla, esta deberá someterse a un proceso de macerado por 24 horas en

temperatura ambiente con agitación mecánica. La metodología descrita se puede observar en la Figura 4.1. (Ternelli *et al.* 2020).

Es importante mencionar, que la temperatura de descarboxilación está determinada en función de evitar la pérdida de compuestos volátiles y el hecho de que una porción sea destilada en etanol, responde a querer capturar la mayor cantidad posible de fitocannabinoides y terpenos que son más solubles en etanol que en aceite de olivas. Con todo ello, las cantidades de Δ^9 -THC rondan entre 13 y 15,7 mg/mL (Ternelli *et al.* 2020).

Figura 4.1: Esquema de producción de aceite de *Cannabis* con conservación de terpenos.



Fuente: Adaptado de Ternelli *et al.* 2020.

4.3 Comparativa entre la normativa legal de Chile, Holanda, EE. UU. y Uruguay

Si bien el uso del *Cannabis* medicinal se extiende desde hace miles de años, la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961 enlista al *Cannabis* en la categoría I como “no aceptado para usos médicos y con alto potencial de adicción” junto a estupefacientes como la cocaína y la heroína. Generando así, que el *Cannabis* fuera considerado una droga controlada, por lo que es actualmente ilegal en la gran mayoría de los países (Ebbert *et al.* 2018; NASEM 2017; Whiting *et al.* 2015; Abuhasira *et al.* 2018).

Si bien en la actualidad, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) a determinado sacar al *Cannabis* de la categoría I, cabe analizar la actualidad de los marcos legales en diferentes naciones que vienen regulando el uso del *Cannabis* para usos medicinales antes de ello.

Respecto de la elaboración de medicinas a base de *Cannabis* en la Unión Europea (UE), existen dos rutas para la obtención de autorizaciones de comercialización de productos. La primera es una vía a través de la European Medicines Agency (EMA), quienes entregan una autorización simple de alcance europeo y la otra vía, es a través de las autoridades locales de cada país. Sin embargo, se piensa que existe una gran dificultad para desarrollar este tipo de medicinas por la vía EMA, sobre todo cuando el tratamiento con *Cannabis* está dirigido a enfermedades extrañas o poco conocidas o de afecciones de implicancia pediátrica, donde se aporta incluso con incentivos y protección de patentes para fomentar el desarrollo investigativo (Abuhasira *et al.* 2018).

Actualmente existen tres medicamentos aprobados por la principal agencia responsable de regular y aprobar las diferentes drogas en Holanda. La EMA actualmente ha aprobado los medicamentos Nibiximols (Sativex), que es un spray de uso nasal para tratar los síntomas de espasmos en esclerosis múltiple; Nabilone (Cesamet o Canemes), cuyas cápsulas de consumo oral se utilizan para tratar las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia; Dronabiol (Marinol o Syndros), que se utiliza para tratar la anorexia asociada a pacientes con VIH y también náuseas y vómitos asociados a quimioterapia (Abuhasira *et al.* 2018).

El contexto holandés ha ido transformándose con el paso de los años y es posible notar tres etapas de desarrollo en lo que respecta al marco regulatorio del *Cannabis*:

Etapa 1: Es cuando se abre un mercado clandestino de *Cannabis* al detalle entre los años 1960 y 1970 (Korf 2019).

Etapa 2: Comienza cuando se genera una apertura de tolerancia hacia los traficantes residentes o “*house dealers*” en los centros juveniles dentro del contexto del “principio de conveniencia”, es durante esta etapa que autorizó el comercializar *Cannabis* cuando se cumpliera con los criterios AHOJ-G. El “Principio de conveniencia” es un principio rector del derecho penal holandés, opuesto al de legalidad, que determina que

los delitos del *Cannabis* no eran de interés público, sino que generaban una estigmatización de los jóvenes y su aislamiento de la sociedad (Korf 2019).

Etapa 3: Se tolera *de facto* la venta de *Cannabis* en coffeeshops, siempre y cuando, estos cumplieran con los criterios AHOJ-G. El gobierno en 1996 deposita en las comunidades locales la potestad de permitir o no la existencia de coffeeshops, desde entonces estos pueden funcionar solo si cuentan con permisos municipales y bajo los criterios AHOJ-G. Los locales comerciales no pueden realizar publicidad, únicamente poseen una autorización que permite una referencia menor al exterior de los establecimientos. En esta etapa, no está permitido guardar o vender drogas duras en los establecimientos, además fuera de los establecimientos debe estar expedito, libre de ruido, basura o clientes merodeando. Tampoco se permite la entrada o venta a menores de 18 años, la cantidad de venta máxima diaria por persona al día es de cinco gramos, el establecimiento puede conservar un máximo de 500 gramos y el acceso es únicamente para residentes (Korf 2019).

Una de las mayores problemáticas que existe en la legislación holandesa es el “backdoor problem” o “problema de la puerta trasera”. Esto se refiere a la idea que es posible entrar por la puerta principal de un coffeshop a comprar *Cannabis*, pero la producción aún se considera ilegal y únicamente funciona bajo la tolerancia policial cuando se realiza discretamente y en pocas cantidades. Esta ideal generó una serie de dificultades y criminalización en la producción de *Cannabis*, lo que terminó por endurecer las penas asociadas a la producción profesional o a gran escalada de *Cannabis* en el país europeo (Korf 2019).

En 2001 es creada la Oficina para el *Cannabis* Medicinal (BCM, siglas del neerlandés), un órgano del Gobierno de Holanda que se encarga de la producción de *Cannabis* para usos científicos y médicos, surtiendo exclusivamente la demanda de farmacias y controlando la importación y exportación del producto. Otra de sus funciones es el aseguramiento de calidad mediante la supervisión directa a productores y distribuidores. A partir del 2003, Bedrocan es el encargado oficial de la producción de los 5 tipos de *Cannabis* para uso medicinal. Esta institución es el único distribuidor del producto en farmacias, hospitales y/o veterinarias. Estos cinco tipos de *Cannabis* son Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedrolite y Bedica, cuya potencia y composición es variable y se presentan todos en forma de flores secas de la punta del *Cannabis* (Korf 2019).

La principal agencia que regula el desarrollo de productos a base de *Cannabis* en los EE. UU es la Food and Drugs Administration (FDA), una agencia similar a la EMA, que a la fecha ha aprobado medicamentos tales como Cesamet, Marinol y Syndros, para el uso terapéutico en los Estados Unidos. Sin embargo, tal como ocurre en Europa, una serie de Estados se han amparado en sus grados de autonomía para ampliar el acceso a medicamentos de *Cannabis* medicinal como a la elaboración de estos (Abuhasira *et al.* 2018).

En EEUU el nivel de legalización es diferente dependiendo del Estado y es habitual el uso de listas de patologías sobre las que se puede recomendar el tratamiento de *Cannabis*. Incluso, algunos Estados han permitido el uso de *Cannabis* medicinal para “otras condiciones médicas debilitantes del mismo tipo o clase o que sean comparables con aquellas enumeradas, y sobre las cuales, los médicos crean que el uso medicinal de *Cannabis* pudiera reducir los riesgos a la salud del paciente”. Los médicos no requieren contar con una especialidad profesional determinanda para poder prescribir *Cannabis* a sus pacientes (Abuhasira *et al.* 2018).

Sin embargo, en la mayoría de los Estados se recomienda que los médicos deban tener una relación de larga data con los pacientes y así poder registrarlos en los programas de *Cannabis*. De hecho, se requiere que los médicos completen un programa de educación sobre *Cannabis*, esto como prerrequisito para ingresar a los programas con tratamiento a base de *Cannabis* (Abuhasira *et al.* 2018).

En EE.UU el *Cannabis* solo se puede obtener en distribuidores autorizados y usualmente se puede encontrar en diferentes formatos, como son: aceite, aceites de vaporización y cápsulas. Por su parte, el *Cannabis* para fumar o en productos alimentarios está ampliamente prohibido en la gran mayoría de los Estados (Abuhasira *et al.* 2018).

En el caso de Uruguay, el Estado asume el control sobre la producción y la regularización de todas las actividades de importación, exportación, plantación, cultivo, cosecha, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución del *Cannabis* y sus derivados. Esta normativa prohíbe la plantación, cultivo, cosecha y comercialización de cualquier planta de la cual se puedan extraer y generar sustancias que pudieran generar dependencia física, salvo aquellas que pudieran utilizarse para investigaciones científicas o para fines terapéuticos (Presidencia Uruguay 2014).

Así mismo, mediante esta misma ley se crea en Uruguay el Instituto de Regulación y Control del *Cannabis* (IRCCA), cuyo objeto es “promover y proponer acciones tendientes a reducir los riesgos y daños asociados al uso problemático de *Cannabis* y fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones contenidas en la ley y la reglamentación, sin perjuicio de las competencias constitucionales y legales atribuidas a otros organismos y entes públicos”. Este instituto tiene personalidad jurídica de derecho público no estatal y asesora a la Junta Nacional de Drogas de la Presidencia de la República para la fijación de la política nacional en materia de *Cannabis*. Además, es el encargado de autorizar y ejercer control sobre todas las plantaciones de *Cannabis* en Uruguay, sin perjuicio de los contralores previstos por la ley, quienes son asignados por organismos pertinentes (IRCCA 2021; Presidencia Uruguay 2014).

También, la ley permite el autocultivo de plantas de *Cannabis* psicoactivo destinadas para el consumo personal y compartido en el hogar. La normativa indica que el máximo permitido es seis plantas con un

producto final de hasta 480 gramos anuales. Sin embargo, se eximen de esta prohibición los clubes de cultivo autorizados por el IRCCA, los que tienen que funcionar como clubes de membresía (15 a 45 socios) y ser autorizados por el poder ejecutivo del país. En estos clubes se pueden plantar hasta 99 plantas de *Cannabis* psicoactivo, con un máximo de acopio proporcional al número de socios. Por otra parte, el IRCCA también autoriza a las farmacias para la distribución de *Cannabis* para consumo personal, estos establecimientos deben estar registradas y no pueden entregar más de 40 gramos mensuales por usuario (Presidencia Uruguay 2014).

Respecto al contexto chileno, existe un proyecto de ley cuya materia es el autocultivo de *Cannabis*. Este proyecto en la actualidad se encuentra en la Cámara de Diputadas y Diputados de Chile y desde el 2016 se encuentra en estado de "Primer trámite Constitucional" y busca modificar la Ley N°20.000, sobre Tráfico de estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas, con el objetivo de legalizar el autocultivo de *Cannabis* para el consumo privado. Este proyecto de ley busca autorizar el cultivo de hasta seis plantas por domicilio, además de autorizar el consumo con fines terapéuticos, con prescripción médica, para padres o adultos con el cuidado personal de niños para el tratamiento de enfermedades previamente diagnosticadas. También, permite el transporte de hasta diez gramos de *Cannabis* sin autorizaciones previas y autorizar la administración, siempre y cuando, no involucre la incineración de la planta y que esta tampoco contenga aditivos. En dicha modificación seguiría siendo el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) en encargado de autorizar todas las actividades de producción relacionadas al *Cannabis*, aunque aquellas plantaciones que no excedieran seis plantas quedarían permitidas bajo el mismo ministerio de la ley. Todos los excedentes que fueren encontrados, además de ser sancionados, quedarían en disposición del Instituto de Salud Pública para la destinación de tratamientos médicos, investigación científica o destrucción (Cámara de Diputadas y Diputados 2015).

A continuación, se presenta una tabla que resume y contrasta algunas de las características más relevantes de las normativas vigentes en Chile, Holanda, EE. UU. y Uruguay.

Cuadro 4.2: Comparativa entre el contexto legal de Chile, Holanda, EE. UU. y Uruguay en el contexto del Cannabis medicinal.

	Chile	Holanda	EE.UU.	Uruguay
Entidad regulatoria	Instituto de Salud Pública / SAG	European Medicines Agency (EMA)	Food and Drug Administration (FDA) / Gobernanza Estatal	Junta Nacional de Drogas / Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA)
Medicinas autorizadas basadas en Cannabinoides	Legales en contexto de tratamiento médico. Sativex, Cannabiol, T100, TC100	Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedrolite, Bedica, Nabiximol y Dronabiol	Autorizados Cesamet, Marinol y Syndros (Nivel Federal) / Legal en ciertos Estados	Legal con autorización IRCCA
Preparaciones magistrales (incluyendo permisos especiales)	No autorizadas	Autorizadas	Ilegal e nivel Federal / Legal en ciertos estados	Autorizadas
Cannabis fresco	Legal su producción con autorización SAG	Autorizada la comercialización y la producción medicinal es gestionada solo por el Estado	Ilegal a nivel Federal / Legal en ciertos estados	Legal su producción domiciliaria, venta en farmacias y clubes, cuando se cuenta con autorización del IRCCA

Fuente: Elaboración propia, 2021.

5. CONCLUSIONES

A modo de conclusión y dado el contexto medicinal presentado en este trabajo, es relevante ampliar la investigación de los efectos positivos para la salud del *Cannabis*, además, de conseguir formulaciones en relación con la posología, basados sobre investigación en la realidad chilena.

Por otro lado, es esencial el desarrollo y aplicación de la mejora continua sobre las técnicas de cultivo, elección de variedades y metodologías de extracción de componentes activos que aumenten el poder terapéutico de los medicamentos basados en la planta.

Con relación a la hipótesis de este estudio, efectivamente el instrumento legal chileno carece de elementos legales en comparación con las realidades del uso medicinal del *Cannabis* de los países estudiados, principalmente el relacionado a facilitar el acceso para tratamientos terapéuticos en patologías que afectan a los cuidados chilenos/as.

Del modelo holandés, hay que destacar la importancia de reglamentar en los aspectos de la cadena productiva, como son, la producción, distribución, suscripción-tratamiento y consumo, puesto que dejar cualquiera de estos elementos fuera, desfavorece la oportunidad de otorgar a la ciudadanía un acceso a medicinas seguras y efectivas para el tratamiento de patologías y genera riesgos a ciudadanos que no son consumidores, sino actores de la cadena productiva.

De la realidad de los EE. UU resulta muy útil la búsqueda de desarrollar un listado de patologías tratables con *Cannabis*, como también, el desarrollo de protocolos que permitan a los profesionales de la salud y a la población embarcarse en tratamientos y estudios con uso del *Cannabis*.

Finalmente, de la legislación uruguaya sobre el *Cannabis*, considerar la importancia de desarrollar un Ecosistema del *Cannabis*, y del gran valor que tiene un enfoque hacia la educación. Por ecosistema, se entienden las instituciones reguladoras, farmacias, dispensarios, agrupaciones de cultivo y producciones personales, que permiten dar orden desde la producción hasta el consumo del *Cannabis* medicinal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABUHASIRA, R; SHBIRO, L; LANDSCHAFT, Y. 2018. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine*. Jerusalem, Israel. 2018. 5 (p).

BACHHUBER, M. 2014. Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999 - 2010. Centre of Health Equity Research and Promotion, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center. Philadelphia, Pennsylvania, USA. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1668-1673. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4005.

CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS DE CHILE. 2015. Cannabis: Diputados aprueban en general proyecto que legaliza autoconsumo y despenaliza uso medicinal. Sala de prensa. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.camara.cl/prensa/sala_de_prensa_detalle.aspx?prmID=126715

CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS DE CHILE. 2021. Modifica ley N°20.000, sobre Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, con el objetivo de legalizar el autocultivo de cannabis para el consumo privado. Cámara de Diputadas y Diputados de la República de Chile. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.camara.cl/legislacion/ProyectosDeLey/tramitacion.aspx?prmID=9886&prmBL=9471-11>

CAMPOS, M. 2013. Realidad actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica. *Rev Med Clínica las Condes*, 2013. Santiago, Chile. 12(p).

CARRANZA, R. 2012. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Departamento de farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. *Salud Ment* vol 35 (3). México, 2012.

CHANÁ, P. 2013. Mortalidad por enfermedad de Parkinson en Chile. *Rev Med Chile* 2013. 5(p).

DIRECTORIO MÉDICOS SIN MARCA. 2019. Negocios millonarios y conflictos de interés en la industria de "cannabis medicinal". CIPER CHILE 2019. Revisado el 28 de mayo de 2020. Disponible en: <https://ciperchile.cl/2019/07/11/negocios-millonarios-y-conflictos-de-interes-en-la-industria-de-cannabis-medicinal/>

EBBERT, J; SCHARF, E; HURT, T. 2018. Medical Cannabis. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clinic. Rochester, Minnesota, USA. 2018.

ELSOHLY, M; CHANDRA, S; LATA, H; WILLIAMSON, E; UPTON, R; HARDER, D; SLADE, D; RADWAN, M; LI, K; APPPLEQUIST, W; BROWN, P; BRENNEISEN, R; CORRAL, M; EISNER, S; GROTHENHERMEN, F; JOHANSEN, E; KABABICK, J; KREN, L; LÄNGER, R; MEIJER, E; POTTER, D; REICH, E; ROBERTS, J; SHERER, S; SCHOENBART, B; SOUMYANAFH, A; SUDBERG, E; WATSON, H; APPENDINO, G; DI MARZO, V; MECHOULAM, R; PAGE, J; RUSSO, E; SHARAF, M and STEENHONT, M. 2013. AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEIA: *Cannabis* Inflorescence, *Cannabis spp*, Standards of identity, analysis, and quality control. American Herbal Pharmacopoeia. University of Massachusetts. University of Mississippi. GW Pharmaceuticals. Americans for Safe Access. The Center for the Study of Cannabis and Social Policy. USA. 65 (p).

FUNDACIÓN DAYA. 2015. Fundación Daya inicia cosecha de mayor plantación de Cannabis de Latinoamérica. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/fundacion-daya-inicia-cosecha-de-mayor-plantacion-de-cannabis-de-latinoamerica/>

GARCÍA-RÍO, F. 2013. Espirometría. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. 14 (p).

GOROSTIDI, M. 2008. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia. 13 de mayo de 2008. 7 (p).

HARBOUR, R; MILLER, J. 2001. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of Physicians of Edinburgh. Edinburgh, Scotland. 2001. 3 (p).

HERRERA, J. 2017. Fármacos a base de cannabis salen hoy a la venta por primera vez en Chile. Diario la Tercera. Santiago, Chile. 10 de mayo de 2017. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.latercera.com/noticia/farmacos-base-cannabis-salen-hoy-la-venta-primera-vez-chile/>

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS. 2020. Cáncer en Chile: 25,9% de las muertes en 2017 se produjo por tumores. Instituto Nacional de Estadísticas. Santiago de Chile, 2017.

INSTITUTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DEL CANNABIS. 2021. Creación del IRCCA. Revisado el 12 de marzo de 2013. Disponible en: <https://www.ircca.gub.uy/creacion-del-ircca/>

KNOP LABORATORIOS. 2021. ¿Qué es Cannabiol?. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: <http://www.cannabiol.cl/cannabiolweb/que-es-cannabiol/#:~:text=Cannabiol%C2%AE%20es%20un%20producto,estudios%20cl%C3%ADnicos%20en%20seres%20humanos>

KORF, D. 2019. La regulación del Cannabis en Europa: informe sobre los países bajos. Instituto de criminología Bongier. Transnational Institute. Universidad de Amsterdam, Holanda. Febrero de 2019. 21 (p).

Ley N°17.934. Diario Oficial de la República de Chile. Chile. 16 may 1973.

Ley N°18.403. Diario Oficial de la República de Chile. Chile. 04 mar 1985.

Ley N°19.172. Registro Nacional de Leyes y Decretos. Uruguay. 20 dic 2013.

Ley N°19.366. Diario Oficial de la República de Chile. Chile. 30 ene 1995.

Ley N°20.000. Diario Oficial de la República de Chile. Chile. 16 feb 2005.

López-Jiménez, F. Cortés-Bergoderi, M. 2011. Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón. Obesidad y corazón. Division of cardiovascular diseases, Department of Medicine, Mayo Clinic Foundation, Mayo Clinic Faculty of Medicine Rochester, Minnesota, Estados Unidos. 2011. 10 (p).

MADRID, A. 2010. Controversias en síndrome de intestino irritable. Laboratorio de enfermedades funcionales digestivas. Sección de gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCh. Santiago, Chile 2010. 10(p).

MCPARTLAND, J. 2018. Cannabis systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. Cannabis Cannabinoids Research. Mary Ann Liebert, Inc. 3(1), 203-212.

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2009. Guía Clínica PARA EL TRATAMIENTO DE PERSONAS DESDE PRIMER EPISODIO SE ESQUIZOFRENIA. Ministerio de Salud. Santiago de Chile. 2009. 99(p).

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2010. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública. Santiago, Chile. 2010. 1064 (p).

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2013. Guía clínica AUGÉ: Traumatismo Cráneo-encefálico moderado o grave. Ministerio de Salud. Santiago, Chile. 2013.

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2017. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Condición de salud: Disonía. Subsecretaría de salud pública. Ministerio de Salud de Chile. Santiago de Chile 2017. 32(p)

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2020. Encuesta nacional de salud, primeros resultados. Chile 2016-2017. Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología. Santiago, Chile. 2020. 61(p).

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. 2020. Encuesta nacional de salud, segunda entrega de resultados. Chile 2016-2017. Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología. Santiago, Chile. 2020.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington DC; The National Academies Press. Washington DC, USA. 2017. 487 (p).

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. 2017. Depresión y otros trastornos mentales comunes: Estimaciones sanitarias mundiales. Organización mundial de la Salud. Washington DC, USA 2017. 24(p).

PRESIDENCIA DE URUGUAY. 2014. El poder Ejecutivo promulgó ley que regula producción, distribución y venta de Cannabis. Revisado el 12 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/promulgacion-regulacion-cannabis#:~:text=Rep%C3%BAblica%20Oriental%20del%20Uruguay&text=El%20Ejecutivo%20promulg%C3%B3%20la%20Ley,uso%20problem%C3%A1tico%20de%20ese%20producto>

RODRÍGUEZ, R. 2012. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Departamento de farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. Salud Ment vol. 35 no 3. México. May/Jun 2012.

RUSSO, E. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology. 163 (7). 1344-1364.

SARMA, N; WAYE, A; ELSOHLY, M; BROWN, P; ELZINGA, S; JOHNSON, H; MARLES, R; MELANSON, J; RUSSO, E; DEYTON, L; HUDALLA, C; VRDOLJAK, G; WURZER, J; KHAN, I; KIM, N; GIANCASPRO, G. 2020. Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy. Journal of Natural Products. USA. 2020. 18 (p).

SENADO, 2018. Síndrome de Tourette: 7 de junio de cada año será el día para concientizar sobre esta enfermedad. Senado de Chile. Valparaíso, Chile. 12 de junio de 2018.

SERVICIO NACIONAL DE LA DISCAPACIDAD. 2013. Senadis, agrupación chilena de Huntington y Corporación Cetram inauguran Centro Diurno para personas con enfermedad de Huntington. Santiago de Chile, 2013.

SCHWARZ, M (director). 2009. Cannabis, la botánica del deseo (documental). Michael Pollan (presentador - autor del libro). Reino Unido. Productora: Kikim Media. 1 video, 23 min. 35 seg., son., color.

SOCIEDAD CHILENA DE OFTALMOLOGÍA DE CHILE. 2021. Todo sobre el glaucoma. Revisado el 17 de mar de 2021. Disponible en: <https://www.sochiof.cl/enfermedades/3/todo-sobre-el-glaucoma>

TERNELLI, M; BRIGHENTI, V; ANCESCHI, L; POTO, M; BERTELLI, D; LICATA, M; PELLATI, F. 2020. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content in both cannabinoids and terpenes. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. University of Modena and Reggio Emilia. Modena, Italia. 2020.

UCHILE, 2020. Estudio de la Universidad de Chile destaca que el factor socioeconómico es el de mayor riesgo para pacientes con esclerosis múltiple. Comunicaciones VID. Universidad de Chile. Santiago, Chile. 5 de agosto de 2020.

WHITING, P; WOLFF, R; DESHPANDE, S; DI NISIO, M; DUFFY, S. HERNANDEZ, A; KEURENTJES, C; LANG, S; MISSO, K; RYDER, S; SCHMIDLKOFER, S; WESTWOOD, M; KLEINJNEN, J. 2015. Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. American Medical Association. Jun 23-30. Vol 313(24). Pag 2456-2473.