

## Informe CIME

### Uso terapéutico de Cannabis en Argentina y su marco regulatorio

María Eugenia Bertotto

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: [cimecord@fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@fcq.unc.edu.ar)

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Este informe tiene por objetivo resumir la farmacología de los cannabinoides y brindar información sobre el marco regulatorio del uso terapéutico del Cannabis en Argentina. Está estructurado con preguntas sobre Cannabis, cannabinoides, sus efectos farmacológicos, reacciones adversas y usos aprobados en Argentina, así como las normativas y trámites vigentes en nuestro país.

### Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>¿QUÉ ES EL CANNABIS?</b> .....	<b>3</b>
<b>¿QUÉ SON LOS CANNABINOIDES?</b> .....	<b>3</b>
<b>¿CÓMO ACTÚAN LOS CANNABINOIDES?</b> .....	<b>4</b>
<b>¿QUÉ EFECTOS FARMACOLÓGICOS PRODUCEN LOS CANNABINOIDES?</b> .....	<b>5</b>
<b>¿QUÉ USOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES ESTÁN APROBADOS EN ARGENTINA?</b> .....	<b>6</b>
<b>¿QUÉ BENEFICIOS BRINDAN LOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA?</b> .....	<b>7</b>
<b>¿QUÉ ES EL ACEITE DE CANNABIS?</b> .....	<b>8</b>
<b>¿QUÉ MEDICAMENTOS CONTENIENDO CANNABINOIDES SE ENCUENTRAN DISPONIBLES EN OTROS PAÍSES Y CON USOS TERAPÉUTICOS DISTINTOS A LA EPILEPSIA REFRACTARIA? ..</b>	<b>8</b>
<b>¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PRODUCEN LOS CANNABINOIDES?</b> .....	<b>10</b>
<b>¿CON QUÉ COMPUESTOS PUEDEN INTERACCIONAR LOS CANNABINOIDES?</b> .....	<b>10</b>
<b>¿QUÉ DICE LA LEY NACIONAL: “USO MEDICINAL DE LA PLANTA DE CANNABIS Y SUS DERIVADOS”?</b> .....	<b>11</b>
<b>¿CÓMO INSCRIBIRSE EN EL REGISTRO NACIONAL DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CANNABIS (RECANN)?</b> .....	<b>12</b>
<b>¿EN QUÉ CONSISTE EL RÉGIMEN DE ACCESO DE EXCEPCIÓN A MEDICAMENTOS NO REGISTRADOS?</b> .....	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>14</b>

## Introducción

En los últimos años, las propiedades potencialmente terapéuticas de los compuestos químicos presentes en Cannabis (cannabinoides) han generado una gran expectativa en la sociedad. Aunque la planta de Cannabis ha sido utilizada en medicina desde hace miles de años, su uso terapéutico plantea en la actualidad un debate pocas veces visto en el estudio de otros productos naturales. El Cannabis pertenece al listado de drogas de uso prohibido, Lista IV de Estupefacientes (ver cuadro). Además del potencial de abuso y los aspectos sociales del uso del Cannabis, la compleja composición química de la planta complica aún más el abordaje del tema.

Los cannabinoides disponibles en algunos países están siendo utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades. Especialmente en pacientes con condiciones clínicas que ponen en riesgo la vida o comprometen significativamente la calidad de vida y luego de la falta de respuesta a los tratamientos estándares (tratamientos de primera elección o mejores disponibles). La eficacia y la seguridad de estas sustancias todavía permanecen en discusión, dada la escasez de ensayos clínicos comparativos con otras alternativas terapéuticas para una indicación determinada y que los resultados acerca de los efectos beneficiosos y adversos son insuficientes.

El objetivo de este informe es resumir la farmacología de los cannabinoides y los productos elaborados a base de Cannabis, informando además sobre el marco regulatorio de su uso terapéutico vigente en nuestro país hasta el momento.

**Cannabis, sus aceites, resinas y semillas** pertenecen a la **Lista IV** de Estupefacientes, que corresponde al listado de drogas de uso prohibido según la *Ley Nacional 17818 de Estupefacientes* (art. 3º).

La *Disposición ANMAT 885/2010* (art. 1º) adopta las siguientes definiciones:

**Psicotrópico:** cualquier sustancia natural o sintética, capaz de influenciar las funciones psíquicas por su acción sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

**Psicofármaco:** todo producto farmacéutico compuesto por sustancias psicotrópicas, utilizado como objeto del tratamiento de padecimientos psíquicos o neurológicos.

**Estupefaciente:** toda sustancia psicotrópica, con alto potencial de producir conducta abusiva y/o dependencia (psíquica/física, con perfil similar a morfina, cocaína, marihuana, etc.), actuando por sí misma o a través de la conversión en una sustancia activa que ejerza dichos efectos.

*Ley de Estupefacientes, Ley Nacional 17.818, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Agosto 08, 1969).*

*Psicotrópico, psicofármaco y estupefaciente-Definiciones, Disposición 885/2010 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (Marzo 09, 2010).*

## ¿Qué es el Cannabis?

El Cannabis es una planta originaria del centro de Asia que se ha adaptado para crecer en casi todas las partes del mundo. Es una de las plantas más antiguas cultivadas por el ser humano por sus propiedades médicas y con fines industriales para la obtención de la fibra de cáñamo.

La planta de Cannabis pertenece a la familia de las *Cannabaceae*. El género *Cannabis* comprende tres especies: *Cannabis indica* Lam., *Cannabis sativa* L. y *Cannabis ruderalis* Janisch. Sin embargo, existe discrepancia sobre esta clasificación y algunos autores las consideran subespecies de una única especie progenitora: *Cannabis sativa* L (1).

Aunque se han realizado intentos de clasificaciones del Cannabis basadas en su composición química, en la actualidad los rasgos morfológicos de la planta son los mejores indicadores para diferenciar las especies de Cannabis (2). Esto se debe a que la diversidad actual de quimiotipos de Cannabis está determinada principalmente por la intervención humana (modificaciones genéticas y condiciones de cultivo), más que condicionada a la naturaleza de la especie. Además, el Cannabis se adapta a diferentes ecosistemas modificando las rutas biosintéticas de los compuestos fitoquímicos que le permiten sobrevivir. Esto explica por qué los especímenes de Cannabis que crecen en diferentes latitudes no son químicamente comparables a pesar de pertenecer a una misma especie.

El Cannabis contiene una mezcla compleja de sustancias químicas entre las que se encuentran alrededor de 120 compuestos terpeno-fenólicos, farmacológicamente activos, denominados fitocannabinoides (3). Los fitocannabinoides son producidos en pelos o tricomas glandulares que, si bien se encuentran en la mayoría de las superficies aéreas de la planta, se localizan principalmente en las brácteas y en las flores de la planta femenina. El Cannabis biosintetiza estos compuestos como ácidos carboxílicos, pero son descarboxilados al ser calentados, secados o expuestos a la luz, con el fin de obtener las formas activas.

## ¿Qué son los cannabinoides?

Cannabinoides es un término genérico que hace referencia a todos aquellos compuestos que interaccionan con proteínas receptoras específicas para cannabinoides y que tienen efectos similares a los producidos por la planta *Cannabis sativa* L. En cuanto a su fuente de origen, existen 3 tipos de cannabinoides:

- a) Fitocannabinoides: son los cannabinoides producidos por las plantas de Cannabis e incluyen a  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol, cannabigerol y  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabivarina. Los fitocannabinoides más estudiados son: el THC, principal constituyente psicoactivo de la planta y el CBD, de interés creciente por su potencial terapéutico.
- b) Endocannabinoides: son los cannabinoides endógenos, presentes en el organismo de todos los animales, desde los más simples hasta el ser humano; e incluyen a anandamida, 2-araquidonil-glicerol, éter del 2-araquidonilglicerol o noladina, virodamina, entre otros.
- c) Cannabinoides sintéticos: son análogos estructurales a los fitocannabinoides o endocannabinoides sintetizados en el laboratorio. Como ejemplos podemos mencionar: dronabinol, nabilona, ácido ajulémico y levonantradol (4, 5).

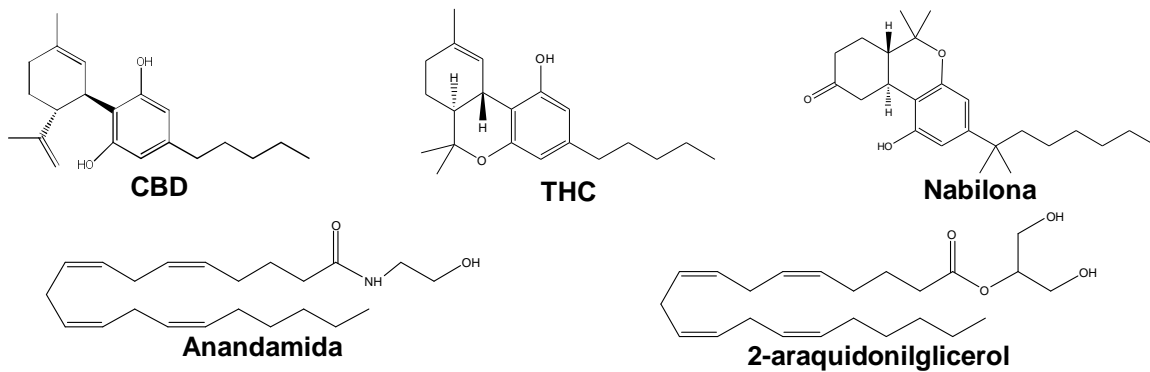


Figura 1: estructura química de los principales cannabinoides

## ¿Cómo actúan los cannabinoides?

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos y fisiológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2. Además, numerosos estudios farmacológicos revelan que algunos cannabinoides pueden interactuar con otros sistemas de receptores y modular varios canales iónicos y proteínas transportadoras de membrana.

Los receptores CB1 se localizan principalmente en el sistema nervioso central: con alta densidad en ganglios de la base, cerebelo, hipocampo y vías aferentes primarias dorsales de la medula espinal. La activación de este tipo de receptores modula la liberación de numerosos neurotransmisores y media la mayoría de los efectos psicoactivos del THC. El receptor CB1 también está presente en tejidos periféricos como corazón, testículo, próstata, tejido vascular y sistema inmune.

Los receptores CB2 predominan en la periferia, se encuentran distribuidos en bazo, células del sistema inmune y hematopoyéticas. Este tipo de receptor se vincula principalmente con los efectos en la inflamación e inmunomoduladores de los cannabinoides. El receptor CB2 también está presente en el sistema nervioso, especialmente en situaciones patológicas y neuroinflamatorias (5, 6).

Entre los sitios de fijación adicionales a los receptores CB1/CB2 que mediarían algunas acciones de los cannabinoides podemos mencionar: activación de receptores vaniloideos transitorios tipo 1 (TRPV1) y tipo 2 (TRPV2), bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub> y activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, modulación alostérica de receptores  $\mu$  y  $\delta$  opioides, unión a los receptores acoplados a proteína G, GPR55 y GRP18, e interacción con receptores nucleares activados por el proliferador de peroxisomas gama, PPAR $\gamma$  (7, 8, 9).

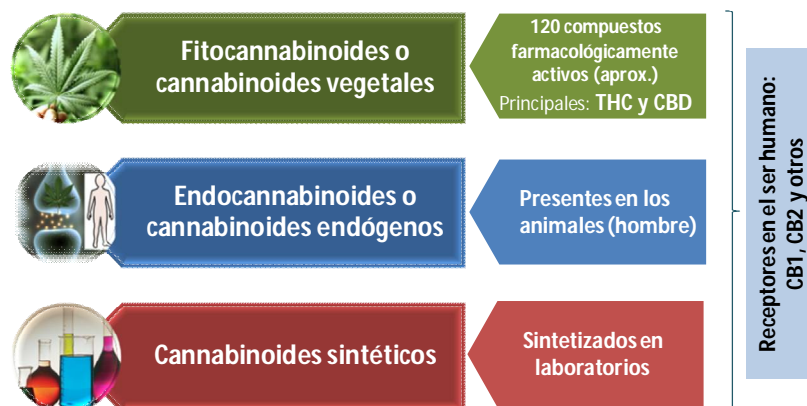


Figura 2: Clasificación de cannabinoides según su origen

## ¿Qué efectos farmacológicos producen los cannabinoides?

La estimulación de los receptores cannabinoides, ya sea por ligandos endógenos o exógenos y dependiendo de la dosis y la situación fisiopatológica, puede dar lugar a las siguientes respuestas fisiológicas (5, 10):

- ✓ Modificaciones del estado de ánimo (euforia, disforia), ansiedad, sedación y relajación.
- ✓ Aumento de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, alteraciones de la percepción temporal (sobrestimación del tiempo transcurrido) y de la memoria reciente.
- ✓ Acciones sobre el tono muscular (ataxia, debilidad muscular) y disminución de la coordinación motora.
- ✓ Actividad orexígena y antiemética.
- ✓ Hipotermia.
- ✓ Actividad analgésica y antiinflamatoria.
- ✓ Disminución de la presión intraocular.
- ✓ Efectos gastrointestinales: Sequedad de boca y disminución de la motilidad intestinal.
- ✓ Broncodilatación.
- ✓ Efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia).
- ✓ Efectos neuroendocrinos (disminución en la liberación de distintas hormonas sexuales, e incrementos en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés).
- ✓ Efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación a dosis bajas e inmunosupresión a dosis altas).
- ✓ Efectos antiproliferativos.

Los fitocannabinoides más estudiados por su potencial terapéutico son el THC y el CBD. El THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2 que se une con alta afinidad a ambos receptores. También interacciona con múltiples receptores no cannabinoides (5-7, 11). Entre las propiedades clínicamente probadas del THC destacan la supresión de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la estimulación del apetito y la inhibición del dolor y la espasticidad. Además, evidencias preclínicas sugieren potenciales efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antitumorales (6). Sin embargo, los efectos psicoactivos, el potencial adictivo y las alteraciones sobre la función cognitiva y la senso-percepción, limitan la utilidad terapéutica del THC (8, 12).

El CBD ha mostrado efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y antipsicóticos en pacientes; mientras que, en modelos preclínicos, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antieméticas, antitumorales y neuroprotectoras (6, 9). El CBD posee baja afinidad de unión a los receptores CB1 y CB2; modula la actividad del receptor CB1 por interacción alostérica y reduce la recaptación y la hidrólisis de anandamida, afectando el tono endocannabinoide. Además, el CBD interacciona con numerosas dianas moleculares no cannabinoides (5-7, 11, 13) entre las que podemos mencionar: actividad agonista serotoninérgica 5-HT<sub>1A</sub> relacionada al efecto ansiolítico e inhibición de la captación de adenosina y activación de receptores vaniloideos TRPV1 y TRPV2 implicados en los efectos analgésicos y antiinflamatorios. El mecanismo exacto que media su acción anticonvulsivante permanece desconocido (7-9).

## ¿Qué usos terapéuticos de los cannabinoides están aprobados en Argentina?

En Argentina únicamente está autorizado el uso de Cannabis y sus derivados para el tratamiento de pacientes que padezcan epilepsia refractaria (14-16). Específicamente, está autorizada la importación del aceite de Cannabis y derivados para pacientes con esta patología, siendo condición necesaria que posean prescripción médica de aceite de Cannabis o sus derivados, debido a que en el país no se producen medicamentos a base de esta planta (ver cuadro en Introducción).

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por una hiperexcitabilidad neuronal que conduce al desarrollo de convulsiones recurrentes. Los fármacos antiepilépticos son fundamentales para el control sintomático de las crisis convulsivas. Sin embargo, un 30% de los pacientes con epilepsia son resistentes a los tratamientos anticonvulsivantes actuales y presentan cuadros graves con mal pronóstico; especialmente niños y jóvenes con epilepsias refractarias como los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut (8, 17). Los cannabinoides exógenos se consideran una opción terapéutica en este tipo de pacientes, donde no se consigue un control adecuado de las crisis epilépticas con la farmacoterapia estándar y luego de la instauración de otras medidas, como la intervención quirúrgica, la neuroestimulación o la dieta cetogénica (17).

En la actualidad, se accede al aceite de Cannabis por la vía de Acceso de Excepción de Medicamentos No Registrados. Cuando se implemente el Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales, creado por la Ley Nacional 27350, la provisión será gratuita para los pacientes incorporados al Programa (16, 18).

Se sugiere al lector ver los subtítulos *¿Qué es el aceite de Cannabis?* y *¿Qué dice la Ley Nacional: “Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados”?* y los subsiguientes del presente Informe.

Aunque al día de la fecha solamente se autoriza el uso del Cannabis y sus derivados para el tratamiento de la Epilepsia Refractaria, el Programa Nacional establece que podrá incorporar otras patologías basado en la mejor evidencia científica (14-16).

La **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)** es la autoridad sanitaria nacional que regula los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos de su competencia en todo el territorio nacional.



Garantiza que los medicamentos, alimentos y productos médicos a disposición de los ciudadanos posean eficacia (que cumplan su objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico), seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo) y calidad (que respondan a las necesidades y expectativas de la población).

Extraído de: *¿Qué es la ANMAT?* [en línea]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>

## ¿Qué beneficios brindan los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria?

Las propiedades anticonvulsivantes de los cannabinoides han atraído el interés de investigadores y pacientes, dado su potencial uso en la terapéutica de la epilepsia (8). Si bien la evidencia disponible es escasa y de baja calidad, los estudios de los últimos años han demostrado una efectividad del CBD para reducir la frecuencia de las convulsiones y mejorar la calidad de vida especialmente en pacientes con Síndrome de Dravet (12).

La ANMAT en el último año ha realizado rigurosas revisiones sistemáticas de la evidencia científica internacional acerca de la eficacia de las formulaciones conteniendo cannabinoides en el tratamiento de la Epilepsia Refractaria. En dichas revisiones concluye que el uso de CBD en formulaciones estandarizadas y controladas, como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y jóvenes, demostró efecto anticonvulsivante. El CBD en una concentración del 99% y nunca menor al 96% con respecto al THC, ha demostrado efecto anticonvulsivante principalmente en crisis motoras y constituye una alternativa efectiva y segura en el tratamiento de estos pacientes. Además, en los trabajos revisados por la ANMAT se han reportado otros beneficios del tratamiento con CBD como mejorías en conducta, alerta, lenguaje, comunicación y habilidades motoras (4, 17).

Resulta importante destacar que, en todos los estudios, la exposición al CBD ocurrió luego del fracaso de múltiples tratamientos y nunca fue considerado como monoterapia. Al contrario, se plantea el uso de los cannabinoides como un tratamiento coadyuvante y sinérgico con el tratamiento de base que permite, en la mayoría de los casos, reducir la dosis de otros fármacos anticonvulsivantes y sus efectos adversos.

Un gran número de publicaciones atribuyen las propiedades anticonvulsivantes del Cannabis al CBD. Sin embargo, varios estudios afirman que un extracto de Cannabis rico en CBD y conteniendo bajos niveles de THC, presenta mayor eficacia para la reducción de las convulsiones que la molécula aislada de CBD (19). La mayor eficacia terapéutica del extracto podría explicarse por interacciones aditivas o sinérgicas entre el CBD, el THC y decenas de cannabinoides menores o terpenos aromáticos de la planta (20, 21).

Científicos canadienses han identificado al CBD como un modulador alostérico negativo del receptor CB1. Cabe aclarar que el CBD solo puede modular los receptores CB1 activados, pero no puede por sí solo activar al receptor (13). En términos de la terapéutica, la eficacia del CBD como un modulador alostérico requiere la co-presencia de THC u otro cannabinoide. Estos hallazgos sustentan los resultados referidos a que, con la administración concomitante de CBD con THC y otros componentes del Cannabis, se potencian los beneficios terapéuticos y se reduce la incidencia o intensidad de los efectos adversos del THC mejorando su tolerabilidad (12, 21, 22). De lo expuesto se deriva el potencial terapéutico del aceite de Cannabis y el auge de su utilización para el tratamiento de la epilepsia refractaria. Los aceites de Cannabis deben contar con una manufactura de calidad y cantidades estandarizadas de cannabinoides. En estas formulaciones el contenido de THC debe limitarse a proporciones inferiores al 5% con respecto al CBD, para minimizar los efectos psicoactivos y el potencial adictivo (17, 22, 23).

## ¿Qué es el aceite de Cannabis?

El aceite de Cannabis es un extracto concentrado obtenido por extracción de las flores secas y las hojas superiores de la planta de Cannabis. El aceite de Cannabis es en realidad una resina y no un aceite fijo, su nombre deriva de su aspecto pegajoso y aceitoso. El propósito de la extracción, frecuentemente seguida de una fase de evaporación del disolvente, es que los cannabinoides y otros componentes como los terpenos estén disponibles en altas concentraciones (24). La composición química (cualitativa y cuantitativa) del aceite está condicionada a la especie o quimiotipo de Cannabis utilizada, las condiciones de cultivo, recolección y desecación de la planta, las partes de la planta utilizadas y el método de extracción empleado.

Específicamente, en los aceites de Cannabis utilizados para epilepsia se recomienda que el CBD se encuentre en una concentración del 99% y nunca menor al 96% con respecto al THC (4, 17, 22). Nuevamente, se plantea la necesidad de que estos aceites correspondan a formulaciones estrictamente estandarizadas desde la selección del quimiotipo, condiciones de cultivo y procedimiento de extracción, hasta el control del contenido de cannabinoides y contaminantes por un laboratorio certificado con el objetivo de asegurar un aceite de Cannabis de alta calidad.

Respecto a los medicamentos obtenidos a partir de la planta de Cannabis utilizados en el tratamiento de la epilepsia refractaria, podemos destacar a un producto aún no autorizado para su comercialización: el Epidiolex®. Se trata de un extracto de Cannabis de grado farmacéutico, conteniendo 99% de CBD, producido por la Compañía Farmacéutica *GW Pharmaceuticals*. El Epidiolex® ha obtenido la designación de medicamento huérfano por la FDA en Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de los Síndromes de Lennox-Gastaut, Dravet y otros similares (25). Actualmente, se encuentra bajo estudios clínicos de Fase III, autorizados por la FDA, para el tratamiento del Síndrome de Dravet y el Síndrome de Lennox- Gastaut. Resulta importante destacar que en estos estudios, el Epidiolex® se agregó a los regímenes de tratamiento farmacológico anticonvulsivante (26).

En Argentina, y por el momento, los aceites de Cannabis ingresan como importaciones, a través de una solicitud del paciente ante la ANMAT. Cabe destacar que los aceites solicitados se encuentran aprobados como suplementos dietarios por las agencias regulatorias del país de origen, como por ejemplo la FDA en EEUU. Por esta razón, no cumplen con los estándares fijados por dicha agencia para un medicamento. No obstante, se diferencian de los aceites artesanales, aquellos obtenidos mediante extracción casera, por la pureza y uniformidad de contenido. En consecuencia, es importante la manufactura con garantía de calidad de los aceites de Cannabis, con el fin de asegurar un contenido estándar de cannabinoides.

## ¿Qué medicamentos conteniendo cannabinoides se encuentran disponibles en otros países y con usos terapéuticos distintos a la epilepsia refractaria?

El espectro de las posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides se ha ampliado en los últimos años. Sin embargo, ese crecimiento no fue en paralelo con estudios que avalen la seguridad y la eficacia de los mismos ni con el número de formulaciones cannabinoides aprobados para uso clínico.



Actualmente, los únicos medicamentos conteniendo cannabinoides aprobados para su uso en terapéutica son Sativex®, Cesamet® y Marinol®. Estos medicamentos difieren notablemente en su composición química de las formulaciones utilizadas para epilepsia refractaria, debido a que presentan un alto contenido de THC o de análogos del mismo.

Resulta importante resaltar que los cannabinoides no se consideran medicamentos de primera línea de tratamiento ni medicamento único en ninguna de las intervenciones terapéuticas; en general, se plantea su uso como coadyuvantes del tratamiento de base.

Nombre comercial	Principio activo y forma farmacéutica	Usos terapéuticos Aprobados	Países donde está Aprobado y/o Comercializado
<b>CESAMET®</b> (1, 9, 27, 28)	Cápsulas de 1 mg de nabilona (un análogo sintético del THC)	- Tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, en pacientes adultos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales.	Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Irlanda, Gran Bretaña, Australia, México, Argentina.
<b>MARINOL®</b> (1, 9, 27, 29)	Cápsulas de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de dronabinol (THC sintético) disuelto en aceite de sésamo.	- Tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, en pacientes adultos y pediátricos que no han respondido satisfactoriamente a los tratamientos antieméticos convencionales. - Tratamiento de la anorexia/caquexia en pacientes adultos con SIDA o cáncer terminal.	Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica, Dinamarca.
<b>SATIVEX®</b> (1, 9, 27, 30)	Spray oromucosal o sublingual de un extracto estandarizado de Cannabis. Cada pulverización libera una dosis fija de 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.	- Tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a Esclerosis Múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. - Tratamiento coadyuvante para el alivio sintomático del dolor neuropático en pacientes adultos con EM. * - Tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con cáncer avanzado que sufren de dolor moderado a severo a pesar de un tratamiento con medicamentos opiáceos a dosis máxima. *	Aprobado para su uso en 27 países (entre ellos España, Canadá, Países Bajos, Reino Unido, Australia, Dinamarca, Suecia, Suiza, Bélgica, Alemania, Italia, Francia, Israel).

\* Estos usos terapéuticos solo están aprobados en Canadá e Israel.

## ¿Qué efectos adversos producen los cannabinoides?

La utilización terapéutica de cannabinoides puede producir efectos secundarios en el paciente. En general, la mayoría de los eventos adversos descritos en los ensayos clínicos citados en el informe de ANMAT “Usos terapéuticos de los cannabinoides”, mostraron un rango de intensidad leve a moderada (4).

Los efectos adversos más frecuentemente observados incluyen: somnolencia, mareos, fatiga, boca seca, relajación muscular, dolor muscular, palpitaciones, irritación de conjuntivas y aumento del apetito. Con menor frecuencia también se ha descrito: sensación de embriaguez, desorientación, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, incoordinación motora, náuseas, hipotensión, taquicardia, estreñimiento, visión borrosa, disforia, nerviosismo, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones (4, 9, 31). La mayoría de estos eventos adversos fueron reportados durante el uso terapéutico de formulaciones estandarizadas de cannabinoides, y por lo tanto, la incidencia y gravedad de los mismos, no puede extenderse a preparaciones artesanales, al uso recreativo o al abuso del Cannabis.

Un excelente estudio prospectivo realizado durante años por Meier y colaboradores determinó que usuarios persistentes de Cannabis, con inicio del consumo en la adolescencia, presentan un significativo deterioro neuropsicológico. Demuestra que el deterioro del funcionamiento cognitivo fue global, en diferentes test de memoria, razonamiento perceptual y comprensión verbal con reducción del coeficiente intelectual. Además, sugiere que los daños neurotóxicos producidos por el Cannabis son irreversibles dado que la interrupción del consumo y la educación no reestablecieron completamente el déficit (32).

Reportes epidemiológicos muestran una mayor incidencia de efectos adversos centrales asociados con un alto contenido de THC, respecto de preparaciones de Cannabis ricas en CBD. Además, sugieren que la coadministración de CBD reduce los efectos psicoactivos del THC ampliando su ventana terapéutica (21, 22, 33). Nuevamente, se deduce la relevancia de utilizar formulaciones estandarizadas con cantidades bajas de THC como estrategia para reducir potenciales daños, principalmente en niños pequeños con un cerebro en desarrollo que podrían ser más vulnerables a estos.

La falta de estudios sobre el uso terapéutico prolongado de los cannabinoides que permitan valorar los efectos sobre el aprendizaje, la memoria y el comportamiento, especialmente en niños, impide determinar su seguridad a largo plazo. El deterioro cognitivo, los efectos psicoactivos y el potencial adictivo del THC podrían ser factores críticos de su potencial clínico a largo plazo. Mientras que las posibilidades terapéuticas en tratamientos a largo plazo del CBD son mucho más promisorias, debido a su menor potencial adictivo y su acción moduladora sobre los efectos del THC (8, 12).

## ¿Con qué compuestos pueden interactuar los cannabinoides?

Los cannabinoides son metabolizados principalmente en el hígado por las isoenzimas del complejo citocromo P-450 y pueden interactuar con otras sustancias también metabolizadas por estas enzimas. El THC se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C. El CBD inhibe la actividad de dos enzimas del complejo CYP2C19 y CYP2D6, por lo que risperidona y clobazam (y posiblemente otros antiepilépticos) se metabolizan más lentamente al ser

administrados junto con CBD. Las interacciones clínicamente más relevantes se presentan con sustancias que comparten los mismos sistemas efectores (9, 34):

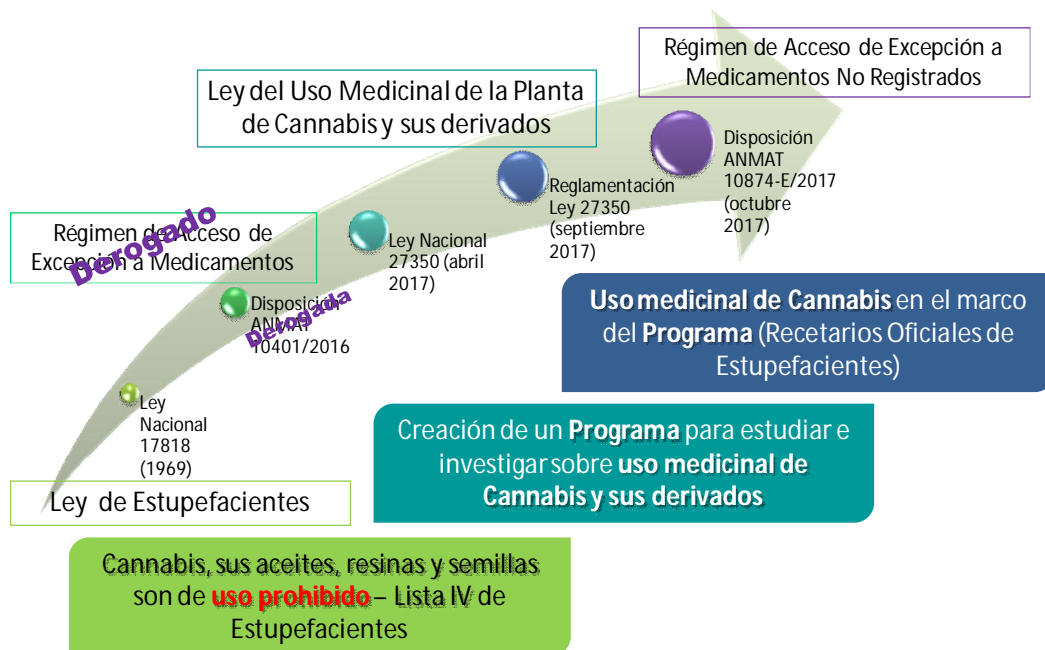
- Con depresores del sistema nervioso central (alcohol, opiáceos, benzodiazepinas, barbitúricos, buspirona, antihistamínicos, ketamina) se produce la potenciación de los efectos sedantes e hipnóticos.
- Con anticolinérgicos, anfetaminas, cocaína, antidepresivos tricíclicos y otros simpaticomiméticos se producen efectos aditivos cardiovasculares (taquicardia e hipertensión).

### ¿Qué dice la Ley Nacional: “Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados”?

En nuestro país, la Ley 27350 sancionada el 29 de marzo de 2017 por el Congreso de la Nación y publicada en el Boletín Oficial el 19 de abril, regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de Cannabis y sus derivados (14). Por tanto, el uso medicinal de la planta de Cannabis y sus derivados debe estar bajo la supervisión médica y científica, con el objeto de garantizar y promover el cuidado integral de la salud. La mencionada Ley, junto a su reglamentación mediante el Decreto Reglamentario 738/2017 (15) y la Resolución del Ministerio de Salud 1537-E/2017 (16), establecen:

- La creación de un Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal del Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales, en la órbita del Ministerio de Salud.
- Que los objetivos del Programa son comprobar los beneficios y efectos adversos del uso terapéutico y/o paliativo de la Planta de Cannabis y sus derivados a fin de establecer la seguridad de su uso medicinal.
- Que por el momento, las personas que padezcan epilepsia refractaria y se les prescriba el uso de Cannabis y sus derivados podrán ser incorporadas al Programa a través de un Registro Nacional voluntario que funcionará en el ámbito del Ministerio de Salud (ver más adelante RECANN).
- Que el Programa podrá incorporar otras patologías que incluyan como modalidad terapéutica el uso de la planta de Cannabis y sus derivados, y cuyos diagnósticos se ajusten a los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Que la provisión del aceite de Cannabis y sus derivados será gratuita para los pacientes inscriptos en el Programa.
- Que se continúe habilitando la importación del aceite de Cannabis a pacientes con prescripción médica de aceite de Cannabis y sus derivados no inscriptos en el Programa, según los procedimientos del Acceso de Excepción a Medicamentos.
- Que el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) son los únicos autorizados para realizar el cultivo de Cannabis con fines de investigación médica o científica.
- Que el Estado Nacional impulsará la producción pública del aceite de Cannabis a través de los laboratorios de medicamentos nucleados en la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos.

La Ley 27350 representa uno de los mayores avances en el país relacionados al uso medicinal del Cannabis y derivados **con fines terapéuticos**, y permite su acceso gratuito a pacientes incorporados al Programa, **pero no contempla el autocultivo**.



**Figura 3:** Marco regulatorio sobre el uso medicinal de Cannabis y sus derivados

### ¿Cómo inscribirse en el Registro Nacional de Pacientes en Tratamiento con Cannabis (RECANN)?

Podrá inscribirse en el Registro toda persona que padezca epilepsia refractaria con prescripción de uso de Cannabis y sus derivados como tratamiento de dicha patología, en base a las evidencias científicas existentes.

Para la inscripción se debe ingresar a la página web del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA) del Ministerio de Salud de la Nación: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/> Allí, deberá seleccionar el icono titulado "RECANN", desde donde se puede descargar el instructivo y el formulario de solicitud de inscripción en el RECANN, a través del cual se gestionarán en el futuro los ingresos de Cannabis. La inscripción se realiza por única vez y la solicitud de inscripción tiene carácter de Declaración Jurada. A modo de resumen la documentación necesaria para la inscripción es la siguiente:

1. Receta por triplicado aceptada por ANMAT para prescripción de estupeficientes (Recetarios Oficiales de Estupeficientes Cod. 2081. ANMAT).
2. Formulario impreso completo y firmado por el médico y por el solicitante, padre, madre, tutor o encargado.
  - Datos personales del solicitante de la inscripción incluido el domicilio constituido.
  - Datos del padre, madre, tutor o encargado en caso de pacientes menores de edad.
  - Datos del médico tratante.

- Resumen de historia clínica relatando las condiciones particulares del paciente en relación a su salud.
- Especificaciones de diagnóstico y patologías asociadas conforme a la clasificación CIE-10.
- Producto indicado, detallando dosis, tiempo estimado de tratamiento, cantidad de frascos.
- Compromiso a remitir información de seguimiento y datos solicitados por el Programa.

La documentación se debe entregar personalmente o enviarse por correo postal a las delegaciones de ANMAT de todo el país. En Córdoba puede ser presentada en la Delegación del ANMAT de Córdoba (Obispo Trejo N° 635 - Tel: 0351- 4212300).

Luego de analizada la solicitud, se recibirá un correo electrónico informando la aprobación o rechazo de la misma y se enviará el consentimiento informado.

3. Consentimiento Informado suscripto por el registrado, o su representante.

Posteriormente, la aprobación o rechazo será fehacientemente notificada al domicilio constituido. Ante cualquier duda, comunicarse al correo electrónico: [programacannabis@msal.gov.ar](mailto:programacannabis@msal.gov.ar)

### **¿En qué consiste el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados?**

El Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM-NR), o uso compasivo de medicamentos, es un recurso que permite el ingreso desde el exterior, sin arancel, de medicamentos no registrados o no disponibles en el país; por no estar comercializados o por tratarse de un medicamento aún en etapa de investigación clínica. El RAEM-NR reviste carácter extraordinario y está destinado al tratamiento de un paciente en particular, para el que no existe en el país una alternativa terapéutica adecuada y en situaciones clínicas con un alto riesgo de muerte o de severo deterioro de la calidad de vida.

La solicitud de autorización de ingreso de medicamentos vía RAEM-NR se debe presentar ante la mesa de entradas del RAEM en el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) que depende de la ANMAT. La documentación necesaria para este trámite se encuentra detallada en la Disposición 10874-E/2017 del ANMAT (18). A modo de resumen:

1. Receta médica original debidamente conformada, firmada y sellada con la prescripción de la cantidad total de medicamento para un tratamiento que no supere los 60 días.

*Aclaración: los pacientes con tratamiento prolongado podrán realizar una solicitud por 180 días de tratamiento luego de 3 importaciones consecutivas por 60 días.*

2. Resumen de la historia clínica dirigida al tratamiento solicitado.
3. Declaración Jurada confeccionada y firmada por el médico tratante. La declaración jurada tiene una vigencia de 45 días corridos a partir de la fecha de emisión.
4. Consentimiento informado, firmado por el paciente y/o su representante legal.

5. Prospecto del medicamento con el cual se comercializa en su país de origen o en el caso de productos en fase de investigación clínica toda la información científica utilizada para justificar la indicación en ese paciente en particular.
6. Curriculum vitae resumido del médico interviniente debidamente firmado.
7. Conformidad de la Institución Sanitaria en los casos donde la aplicación del medicamento requiera ser efectuada en un establecimiento asistencial.
8. Declaración Jurada de Conflicto de Intereses firmada por el médico tratante.

En Córdoba este trámite puede ser presentado en la Delegación del ANMAT de Córdoba (Obispo Trejo N° 635 - Tel: 0351- 4212300) que luego lo remite al INAME para su validación.

**Agradecimientos:** a Dras. Daniela Fontana, Sonia Uema, Liliana Cancela y Farm. Mariana Caffaratti por la revisión del manuscrito.

---

**Comité Editorial** (Resolución HCD 1196/2017 FCQ-UNC)

Dras. Susana Nuñez Montoya, Mariana Vallejo, Analía Valdomero, Flavia Bollati, Natalia Ángel Villegas y Dra. Carolina Romañuk.

---

Este **informe** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos (CIME) destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.

## Bibliografía

1. Gloss D. An Overview of Products and Bias in Research. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 731-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604179/>
2. de Meijer EPM. Chapter 5: The chemical phenotypes (chemotypes) of cannabis. In: Pertwee R, editor. *Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0004>
3. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017; 103:1-36. Review. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>
4. ANMAT. Usos terapéuticos de los cannabinoides [en línea]. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud; junio 8, 2016. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS\\_Cannabinoides.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf)
5. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Guía básica sobre los Cannabinoides [en línea]. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: [http://www.socidrogalcohol.org/phocadownload/Publicaciones/cannabis/Documentos/potencial\\_terapeutico\\_cannabinoides.pdf](http://www.socidrogalcohol.org/phocadownload/Publicaciones/cannabis/Documentos/potencial_terapeutico_cannabinoides.pdf)
6. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. Review. *Physiol Rev*. 2016; 96: 1593-659. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00002.2016>

7. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. Review. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017; 103: 103-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345356/>
8. Reddy D, Golub V. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 357: 45-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230151>
9. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids, *Critical Reviews in Plant Sciences*. 2016; 35: 378-405. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/07352689.2016.1265360>
10. *Clinical Pharmacology* [en línea]. EEUU: © 2017 Gold Standard/Elsevier [acceso: 06/12/2017]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com> (Acceso restringido).
11. De Caro C, Leo A, Citraro R, De Sarro C, Russo R, Calignano A, Russo E. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17: 1069-79. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2017.1373019>
12. Detyniecki K, Lawrence H. Marijuana Use in Epilepsy: The Myth and the Reality. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 65. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-015-0586-5>
13. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015, 172: 4790-805. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621983/>
14. Ley del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados, Ley 27350, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (Abril 19, 2017). Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>
15. Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados (reglamentación) Decreto 738/2017, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (septiembre 22, 2017). Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/275000-279999/279831/norma.htm>
16. Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus derivados y Tratamientos no Convencionales. Resolución 1537-E/2017, Ministerio de Salud, República Argentina (septiembre 25, 2017). Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/275000-279999/279883/norma.htm>
17. ANMAT. Cannabinoides y epilepsia [en línea]. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud; junio 21, 2017. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides\\_y\\_epilepsia.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf)
18. Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados, Disposición 10874-E/2017 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (octubre 17, 2017). Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/BO/Disposicion\\_104874-E-2017.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_104874-E-2017.pdf)
19. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy & Behavior* 2017, 70: 328-33. Disponible en: [http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30477-2/](http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30477-2/)
20. Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006, 66: 234-46. Disponible en: [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(05\)00431-7/](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(05)00431-7/)
21. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Review. *Br J Pharmacol*. 2011, 163: 1344-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165946/>
22. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, Nissenkorn A, Yosef OB, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 2016; 35: 41-4. Disponible en: [http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(16\)00005-4/](http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(16)00005-4/)
23. Englund A, Freeman TP, Murray RM, McGuire P. Can we make cannabis safer? Personal View. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 643-8. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(17\)30075-5/](http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(17)30075-5/)
24. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids* 2013; 1: 1-11. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/297707359\\_Cannabis\\_oil\\_Chemical\\_evaluation\\_of\\_an\\_upcoming\\_cannabis\\_based\\_medicine](https://www.researchgate.net/publication/297707359_Cannabis_oil_Chemical_evaluation_of_an_upcoming_cannabis_based_medicine)
25. Epidiolex®, GW Pharmaceuticals [en línea] [acceso: 16/10/2017]. Disponible en: <https://www.gwpharm.com/epilepsy-patients-caregivers/patients>
26. *Clinical trials.gov*. National Library of Medicine [en línea] [acceso: 16/10/2017]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=epidiolex&Search=Search>
27. ANEXO 1. Situación ante las agencias de medicamentos en países de alta vigilancia sanitaria [en línea]. En: ANMAT. Usos terapéuticos de los cannabinoides [en línea]. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud; junio 8, 2016. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides\\_Anexo\\_I.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_Anexo_I.pdf)

28. U.S. Food & Drug Administration, FDA [en línea]. Ficha técnica o resumen de las características de Cesamet® [acceso: 06/12/2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf)
29. U.S. Food & Drug Administration, FDA [en línea]. Ficha técnica o resumen de las características de Marinol® [acceso: 06/12/2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf)
30. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características de Sativex® [acceso: 06/10/2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/72544/Prospecto\\_72544.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/72544/Prospecto_72544.html.pdf)
31. Wang T, Collet JP, Shapiro S. et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ 2008; 178: 1669-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2413308/>
32. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109: E2657-64. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/109/40/E2657.long>
33. Hermann D, Schneider M. Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. Curr Pharm Des 2012; 18: 4897-905. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/102822/article>
34. Stirring the Pot: Potential Drug Interactions With Marijuana. News & Perspective. Medscape; June 8, 2017 [acceso: 18/10/2017]. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/881059?nlid=115670\\_1842&src=WNL\\_mdplsfeat\\_170613\\_mscpedit\\_wir&uac=67990CY&spon=17&impID=1367326&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/881059?nlid=115670_1842&src=WNL_mdplsfeat_170613_mscpedit_wir&uac=67990CY&spon=17&impID=1367326&faf=1)