

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## REGULACIÓN, EVALUACIÓN Y USO RACIONAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS: EL CASO DE LOS DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL

### *Regulation, Assessment and Rational Use of Health Technologies: The Case of Medical Cannabis Derivatives*

Santiago Hasdeu<sup>1</sup>, Jorgelina Alvarez<sup>1</sup>, Santiago Torales<sup>1</sup>

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: Desde 2016 se sancionaron y reglamentaron leyes sobre cannabis medicinal en Argentina. El cannabis es una droga psicoactiva que posee cientos de compuestos; el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los de mayor interés terapéutico. El objetivo del estudio fue describir el proceso de incorporación del cannabis en distintas provincias argentinas. MÉTODOS: Se relevó el marco legal, evidencias científicas, participación de los decisores, pacientes, ONG, protocolos de implementación, convenios, gestiones por importación, judicializaciones y normativas nacionales vigentes para la adquisición. RESULTADOS: Entre 2016 y 2017, cinco provincias sancionaron leyes sobre cannabis medicinal, algunas de ellas realizando consultas mutuas y compartiendo informes. En 2017 se sancionó la Ley Nacional 27350, reglamentada parcialmente. El uso de CBD en la epilepsia refractaria es la indicación con mayor evidencia de efectividad en estudios científicos, lo que se refleja en la mayoría de las legislaciones. En el país no se comercializan legalmente preparados de CBD, que deben importarse por vía de excepción y autorización de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. CONCLUSIONES: Es necesaria una política sanitaria que ofrezca mayor beneficio que riesgo y documentar los resultados en los pacientes tratados. RedArets ha presentado un marco para la cobertura explícita, colaborando en la elaboración de leyes en sus provincias.

**PALABRAS CLAVE:** Cannabis; Utilización de Medicamentos; Preparaciones Farmacéuticas; Evaluación de la Tecnología Biomédica

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: Since 2016 laws on medicinal cannabis have been sanctioned and regulated. Cannabis is a psychoactive drug with hundreds of compounds, being delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) those of greatest therapeutic interest. The objective of the present work was to describe the process of incorporation of cannabis in different provinces of Argentina. METHODS: The legal framework, scientific evidence, participation of decision makers and/or patients, NGOs, implementation protocols, agreements, import procedures, judicialization and current national regulations for the acquisition of preparations were analyzed. RESULTS: Between 2016 and 2017, five provinces enacted laws on the medicinal use of cannabis, some of them carrying out mutual consultations and reporting on legislative experiences. In 2017, National Law No. 27350 was enacted, and partially regulated. The use of CBD in refractory epilepsy is the indication with the greatest evidence of effectiveness in existing studies, which is reflected in most of the laws. CBD preparations are not legally marketed in the country, and must be imported by way of exception and authorization from the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices. CONCLUSIONS: A health policy that offers more benefit than risk is needed, as well as to document the results in patients receiving treatments. RedArets has presented a framework for explicit coverage, collaborating in the elaboration of laws in their provinces.

**KEY WORDS:** Cannabis; Use of Medications; Pharmaceutical Preparations; Technology Assessment, Biomedical

<sup>1</sup> RedArets (Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Ninguna

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 5 de diciembre de 2018

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 5 de febrero de 2019

**CORRESPONDENCIA A:** Santiago Hasdeu

**Correo electrónico:** hasdeusanti@gmail.com

**Registro RENIS N°:** IS002242

### INTRODUCCIÓN

Distintos países de la región asisten a un proceso en el que pacientes, familiares, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, medios de comunicación, legisladores, políticos, jueces e investigadores expresan públicamente sus expectativas acerca del uso de derivados de cannabis para el tratamiento de diversos problemas de salud. A partir de 2016 se instalaron en Argentina debates legislativos a nivel nacional y provincial, con sanción y reglamentación de leyes, formulación de recursos de amparo y fallos judiciales, manifestaciones públicas de diversos actores y gran impacto mediático en la sociedad.

El cannabis es una droga psicoactiva proveniente de la planta *Cannabis sativa* (marihuana o cáñamo), que está sujeta a regulación internacional por los Estados e incluida en la Lista 1 de Estupefacientes en Argentina (Ley 17818)<sup>1</sup>. La planta posee cerca de 400 compuestos activos conocidos como cannabinoides, 60 de los cuales tienen actividad farmacológica<sup>2</sup>. Se han señalado propiedades terapéuticas en dos de ellos: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal constituyente psicoactivo, y el cannabidiol (CBD), sin propiedades psicoactivas y de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico<sup>3</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el uso racional como aquel que ocurre cuando "los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad"<sup>4</sup>. Para lograrlo, una de las herramientas propuestas por la OMS es la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), que constituye el proceso sistemático de valorización de las propiedades, los efectos y/o los impactos de las tecnologías sanitarias; se diferencia de la gestión de tecnologías, que implica los mecanismos de adquisición y distribución de ellas.

La Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArets) es una red de centros de ámbito público, que desarrolla productos de ETS y apunta a lograr un sistema sostenible de cooperación interjurisdiccional en Argentina, que permita generar y difundir los productos de la ETS, compartir los recursos y poner los resultados a disposición de los decisores sanitarios de una manera eficiente.

Se propone aquí una descripción de la evolución y situación actual de los aspectos regulatorios y jurídicos sobre la evaluación, selección y gestión de tecnologías sanitarias en derivados de cannabis para uso medicinal desde la perspectiva de provincias seleccionadas pertenecientes a la RedArets.

El objetivo del presente trabajo fue describir el proceso de desarrollo del marco legal, la evaluación y gestión de los derivados del cannabis en su incorporación a las prestaciones de salud, en el ámbito de organismos públicos de provincias argentinas seleccionadas.

## MÉTODOS

Se realizó un trabajo descriptivo de recopilación documental, para lo cual se analizaron puntos focales de la RedArets mediante la participación de profesionales de provincias seleccionadas. Estos estuvieron involucrados en el proceso de reglamentación, cobertura y acceso a los productos del cannabis, recolectando y sintetizando las intervenciones efectuadas. Se invitó a participar a los seis ministerios de Salud provinciales que forman parte de RedArets, junto a otras instituciones no ministeriales. Los referentes de ETS recogieron la información con un instrumento de relevamiento diseñado en planilla Excel, que permitió la descripción y el análisis de los siguientes aspectos:

- Marco legal: Participación de los nodos de la red en la sanción o reglamentación del uso medicinal del cannabis.

Fecha de sanción y reglamentación. Tipo de cannabinoide e indicaciones autorizadas.

- Interpretación de las evidencias científicas en relación con el cannabis.
- Participación de decisores o pacientes, familiares y ONG.
- Protocolos de implementación, convenios, gestiones por importación y judicialización en las provincias.
- Normativas nacionales vigentes para la adquisición de preparados.
- Elaboración de consentimientos informados, participación de comités de ETS y de ética.

El trabajo de campo consistió en la recolección de información proveniente de tres provincias que conforman RedArets, organismos públicos nacionales como la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP) y el Ministerio de Salud de la Nación, sociedades científicas, la red de ETS de las Américas (RedETSA) y colaboradores externos de RedArets. El período de análisis y relevamiento abarcó desde enero de 2016 hasta octubre de 2017. Los datos provistos por los informantes fueron confirmados por otras vías alternativas, como informantes clave en cada ministerio provincial, recolección de información periódica gráfica y repositorio digital de legislaciones.

El análisis fue descriptivo, con una síntesis en orden cronológico de los principales hitos relacionados con los objetivos del estudio. Se tabularon las distintas legislaciones, recursos de amparo, procesos de evaluación y gestión de los medicamentos derivados del cannabis en cada una de las provincias para facilitar la comparación entre ellas. Se aportó información sobre la legislación nacional y de otras provincias del país para ilustrar mejor el contexto.

Por tratarse de una investigación documental, el trabajo fue exceptuado de la evaluación por parte de un comité de ética. No se incluyó a pacientes ni prescriptores, y cada uno de los participantes del equipo suscribió su declaración de conflicto de intereses.

## RESULTADOS

### Cronología del proceso

Durante el primer trimestre de 2016 se iniciaron intercambios en RedArets a partir de los primeros casos de noticias en los medios y fallos judiciales sobre la temática<sup>4</sup>. Se compartieron novedades legislativas, informes técnicos, marcos jurídicos y experiencias en la gestión de cannabis medicinal. ANMAT elaboró en junio de 2016 un informe sobre Usos Terapéuticos de los Cannabinoides<sup>5</sup>. Entre septiembre de 2016 y marzo de 2017 las provincias de Chubut, Santa Fe, Neuquén, Salta y Mendoza, de manera consecutiva, sancionaron sus leyes sobre uso medicinal de cannabis. En marzo de 2017 se sancionó la Ley Nacional N° 27350<sup>6</sup>, que fue parcialmente reglamentada en septiembre de 2017<sup>7</sup>. En diciembre de 2017, Chaco se sumó a las provincias con legislación propia. Neuquén, Mendoza y Santa Fe realizaron mutuas consultas, compartiendo informes técnicos y experiencias legislativas

que permitieron la sanción e implementación de las leyes provinciales mencionadas. En la Tabla 1 se muestran los procesos de sanción e implementación en cada una de las tres provincias.

Como se detalla en la tabla, las tres provincias sancionaron sus leyes en un mismo período de tiempo: Mendoza y Santa Fe completaron la reglamentación, mientras que Neuquén tiene el proyecto de reglamentación elaborado, pero aún sin sanción. Las tres leyes, al igual que la ley nacional, contemplan todas aquellas indicaciones que la autoridad de aplicación considere pertinentes.

En la mayoría de las leyes provinciales se menciona la cobertura para uso en formas graves de epilepsia, con indicaciones más amplias incluidas en Santa Fe. En las tres provincias se prevé la posibilidad de que la autoridad de aplicación modifique las indicaciones médicas. La ley nacional no menciona indicaciones médicas del cannabis, sino que crea un programa nacional para su estudio e investigación en la órbita del Ministerio de Salud, encargado de "establecer la eficacia para cada indicación terapéutica y el aseguramiento del acceso al tratamiento para toda persona que se incorpore al programa en las condiciones que establezca la reglamentación"<sup>7</sup>.

### Evidencia científica sobre eficacia y seguridad del cannabis medicinal

Las tres provincias realizaron informes de ETS desde sus comités. Como se describe en la Tabla 2, en los tres casos

se priorizó la inclusión de los tipos de diseño de investigación que representan un mayor nivel de evidencia, tanto para la eficacia como para la seguridad. Mendoza y Neuquén coinciden con la interpretación de ANMAT en cuanto al uso de CBD en la epilepsia refractaria de niños y jóvenes; se considera a esta indicación como "la única en la cual los estudios existentes permiten suponer una utilidad terapéutica real. Para esta gravísima condición, de difícil tratamiento y frecuentes efectos adversos derivados de la medicación, la evidencia científica, aunque débil, permite considerarla como una alternativa adyuvante válida"<sup>6</sup>. Los estudios controlados randomizados prospectivos acerca de la eficacia terapéutica de los cannabinoides en epilepsias refractarias en población pediátrica muestran una reducción de la frecuencia de convulsiones con CBD, sin grupo control o comparado con placebo<sup>9-12</sup>. Otras potenciales indicaciones de cannabis cuentan con evidencias científicas menos claras y con mayor incertidumbre en los resultados. La legislación en Santa Fe amplía el campo clínico a otras indicaciones (tratamiento del dolor, glaucoma, esclerosis múltiple, fibromialgia), aunque las supedita a la revisión de nueva evidencia por parte del Ministerio de Salud provincial o a la inclusión de pacientes en estudios de investigación clínica.

En lo que respecta a la seguridad a largo plazo, los meta-análisis de estudios observacionales son la mejor fuente de evidencia disponible; si bien incluyen a pacientes con uso recreativo, muestran una asociación entre el uso crónico de cannabis y un incremento en el riesgo de esquizofrenia<sup>2</sup>.

**TABLA 1.** Uso medicinal del cannabis en Argentina: la experiencia de provincias seleccionadas de RedARETS.

Categoría de análisis	Santa Fe	Neuquén	Mendoza
Ley Provincial	Ley Provincial 13602/16 Noviembre de 2016	Ley Provincial 3042/16 Diciembre de 2016	Ley Provincial 8962/17 Marzo de 2017
Reglamentación	Sí. 5 de diciembre de 2016 (Decreto 4196)	No. Fue elevado el proyecto de reglamentación al Ejecutivo.	Sí. Protocolo de vigilancia tutelada sobre uso medicinal del cannabis. Resolución Ministerial 2237/17
Derivado de cannabis autorizado	No especifica ningún producto en particular	Cannabidiol	No especifica ningún producto en particular
Problemas de salud	Epilepsia, dolor, glaucoma, esclerosis múltiple y fibromialgia	Epilepsia refractaria	Epilepsia refractaria
Subsectores alcanzados	Salud Pública y Obra Social Provincial	Salud Pública y Obra Social Provincial	Salud Pública y Obra Social Provincial

**TABLA 2.** Participación de comités de ETS en el proceso de sanción y reglamentación

Categoría de análisis	Santa Fe	Neuquén	Mendoza
Intervención del nodo RedARETS	Sí	Sí	Sí
Metodologías de recolección de evidencias científicas	Informe de ETS priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios controlados y randomizados para indagar sobre la eficacia y estudios observacionales de tipo cohortes y casos y controles para indagar sobre seguridad a largo plazo		
Etapa en la que participó el nodo RedARETS	No participó formalmente en el armado de la ley, pero sí participaron en su reglamentación áreas del nodo provincial como la Comisión Provincial de Medicamentos y la Dirección de Farmacia (en sus temas específicos), así como el Laboratorio Industrial Farmacéutico, la Secretaría de Normativas Legales y la Dirección Provincial de Calidad y Evaluación Sanitaria.	Participó previa sanción de la ley, con posibilidad de sugerir y realizar modificaciones, acotar indicaciones y especificar el tipo de cannabinoide autorizado. Según el texto de la ley, queda conformado un Consejo Consultivo multisectorial y multidisciplinario, que será un órgano asesor del Ministerio de Salud en lo relacionado con el uso racional del cannabis medicinal, y será coordinado por el nodo de RedArets.	Participó en la sanción de la ley, con posibilidad de agregar algunos aspectos (como restringir a epilepsias y vigilar su uso). Se conformó una comisión (Resolución 1204/2017) de reglamentación de la ley, que incluyó la elaboración del protocolo de directrices clínicas. Se realizaron informes y reuniones con especialistas e informantes claves. Se coordinó el equipo de reglamentación de la ley (protocolo de uso)

Abreviaturas: ETS = evaluación de tecnologías sanitarias; RedARETS = Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Otros problemas de seguridad identificados son empeoramiento de pacientes con trastorno bipolar, mayor riesgo de desarrollo de trastorno de ansiedad e ideación suicida, y otros efectos menores como disforia, ataxia, sedación, mareos, boca seca e inyección conjuntival y síntomas respiratorios<sup>2</sup>. El balance riesgo-beneficio del uso de cannabis es dudoso para indicaciones de menor gravedad potencial en uso prolongado, cuando existen alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad probadas. En estos casos, el principio bioético de precaución orienta a recomendar por el momento otras alternativas<sup>13,14</sup>. En 2017, en la 38° Reunión del Comité de Expertos en Dependencia de Drogas de la OMS, se analizó una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad del cannabis medicinal en diversas afecciones. Allí se plantea la preocupación por los efectos en la salud mental, se recomienda profundizar las investigaciones y también se menciona que la creciente disponibilidad de cannabis en muchos países puede tener un impacto negativo en la salud de la población y necesita ser monitoreada de cerca. El documento concluye convocando a una próxima reunión para continuar discutiendo el tema<sup>15</sup>. Cabe señalar que los derivados del cannabis no fueron incluidos en la 17° Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS de 2017<sup>16</sup>.

#### Forma farmacéutica de uso actual en Argentina

La ley nacional y algunas leyes provinciales mencionan como objeto a la planta de cannabis y sus derivados, mientras que otras leyes provinciales mencionan al CBD únicamente. Chubut establece la incorporación por nombre comercial de un producto dietario en base a CBD<sup>17</sup> (con potencial conflicto con la ley de prescripción por genéricos<sup>18</sup>). El informe de evaluación de tecnología de ANMAT es categórico: "la relativa facilidad en la obtención del aceite en ningún caso debe hacer suponer que su elaboración artesanal sea posible, ni siquiera imaginable"<sup>6</sup>. Existen evidencias claras sobre la variabilidad de composición y concentración en los preparados de venta libre por Internet<sup>19</sup>.

#### Acceso a las formas terapéuticas de cannabis

En Argentina, ANMAT incluyó el uso terapéutico de derivados con proporción 16:1 CBD/THC para epilepsia refractaria a través de la vía de excepción<sup>20</sup>. Dado que en el país no se comercializan legalmente preparados de CBD naturales ni sintéticos, deben importarse mediante el mecanismo conocido como uso compasivo, que implica un trámite individual y renovable de manera mensual para cada paciente. Esta dificultad administrativa genera en distintas provincias y coberturas una evidente complejidad para asegurar la continuidad del tratamiento, con las consecuencias negativas que pueden surgir de su interrupción. La situación induce indirectamente a que algunos profesionales y familiares se inclinen por la utilización de formas artesanales de aceites, que no cumplen los requisitos mínimos de calidad. En distintas provincias se llevaron a cabo manifestaciones públicas de sectores que están a favor de legalizar el autocultivo para uso medicinal y recreativo, o seguir experiencias como las

de Uruguay, donde el Estado realiza el cultivo y distribución de marihuana con fines de consumo personal, pero no medicinal<sup>21</sup>.

#### Participación de los comités de ETS en el proceso de sanción y reglamentación

Como se describe en la Tabla 2, las tres provincias contaron con una importante participación en los procesos de sanción de la ley y reglamentación locales, así como en la elaboración de consentimientos y colaboración con la gestión y monitoreo de uso.

#### DISCUSIÓN

Los derivados de cannabis, entre los cuales el cannabidiol parece ser el más promisorio, representan una alternativa terapéutica que aún no cuenta con estudios sólidos sobre eficacia, efectividad y seguridad a largo plazo según la interpretación de las tres provincias incluidas en el estudio y de ANMAT. La inexistencia de un producto medicinal registrado en el país impide contar con medicamentos de calidad asegurada y fácil acceso. El mecanismo actual de importación por vía de excepción resulta lento y atenta contra la continuidad de los tratamientos. La producción pública nacional y provincial aún no se encuentra consolidada, en parte por las dificultades para obtener la materia prima. Ante esta situación compleja y controversial, tres provincias han avanzado de manera conjunta gracias al trabajo colaborativo en red. Es necesaria una política sanitaria que ofrezca mayor beneficio que riesgo, facilitando el acceso a la forma farmacéutica adecuada para los pacientes que cumplan con los requisitos pre-establecidos en las leyes y normativas vigentes. Es de suma importancia sanitaria documentar los resultados en los pacientes tratados, de modo de contar con información sobre los efectos en la epilepsia refractaria pediátrica y en otras indicaciones en que puedan ser utilizados estos derivados. Los nodos de RedArets han presentado un marco responsable para colaborar con la redacción y reglamentación de sus leyes provinciales, y la gestión de la cobertura explícita.

#### RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Este trabajo aporta una descripción documentada de la situación de diversas provincias del país en relación con el uso medicinal del cannabis. En ese sentido, es un insumo para que decisores, clínicos, legisladores, financiadores y la población en general conozcan detalles del proceso y propongan puntos de mejora y soluciones a un tema que —por su alcance— reviste carácter de problema de salud pública.

#### RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

La realización de este estudio permite consolidar la información y brindar un estado de conocimiento sobre la intervención desde la introducción como ley del uso medicinal del cannabis. Asimismo, señala los vacíos de conocimiento, evidencias y respuestas que aún restan por obtener.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES: No los hubo durante la realización del estudio.**

**Cómo citar este artículo:** Hasdeu S, Alvarez J, Torales S. Regulación, evaluación y uso racional de tecnologías sanitarias: el caso de los derivados de cannabis medicinal. Rev Argent Salud Pública, 2019; 10(38): 29-33

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- <sup>1</sup> ANMAT. *Ley 17818*. 1997. [Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/ley17818.pdf>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>2</sup> National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington DC: The National Academies Press; 2017. doi: 10.17226/24625. [Disponible en <https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>][Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>3</sup> Newton-Howes G. Cannabis as Medicine. *BMJ*. 2017;357:j2130. Disponible en <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2130> [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>4</sup> Asamblea Mundial de la Salud, 39. *Conferencia de expertos sobre uso racional de los medicamentos ( Nairobi, Kenia, 25-29 de noviembre de 1985) : informe del Director General*. Organización Mundial de la Salud. 1986 . [Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/200411>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>5</sup> General La Madrid: el pueblo argentino que se unió para cultivar marihuana medicinal. *Diario La Nación*. 30/03/2016 [Disponible en: <https://www.lanacion.com.ar/1884090-general-la-madrid-el-pueblo-argentino-que-se-unio-para-cultivar-marihuana-medicinal>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>6</sup> ANMAT. *Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Usos Terapéuticos de los Cannabinoides*. 2016. [Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS\\_Cannabinoides.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf)] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>7</sup> InfoLEG. *Investigación Médica y Científica. Ley 27350. Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados*. 2017. [Disponible en: <http://servicios.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>8</sup> Ministerio de Salud. *Resolución 1537-E/2017*. Reglamentación del Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales. 2017. [Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/171256/20170925>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>9</sup> Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for Epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3. Art. No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.
- <sup>10</sup> Tzadok M, Ulriel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-Enriched Medical Cannabis for Intractable Pediatric Epilepsy: The Current Israeli Experience. *Seizure*. 2016;35:41-4. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800377>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>11</sup> Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in Patients with Treatment-Resistant Epilepsy: An Open-Label Interventional Trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-8. [Disponible en <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/wp-content/uploads/2015/12/Devinsky-CBD-LANCET-NEURO-2015.pdf>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>12</sup> Devinsky O. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-2020. [Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611618?query=pfw&jwd=000012278332&jspc#=#=article>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>13</sup> Goldstein BD. The Precautionary Principle Also Applies to Public Health Actions. *American Journal of Public Health*. 2001;91(9):1358-1361. [Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446778/>][Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>14</sup> Sánchez E. El principio de precaución: implicaciones para la salud pública. *Gac Sanit*. 2002;16(5):371-3. [Disponible en [https://www.researchgate.net/publication/26377565\\_El\\_principio\\_de\\_precaucion\\_implicaciones\\_para\\_la\\_salud\\_publica](https://www.researchgate.net/publication/26377565_El_principio_de_precaucion_implicaciones_para_la_salud_publica)][Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>15</sup> OMS. *38° WHO Expert Committee on Drug Dependence*. 2017. [Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255046/9789241210140-eng.pdf;jsessionid=13DE0A074D6774F8C179828FCBE0A2E2?sequence=1>][Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>16</sup> OMS. *WHO Model Lists of Essential Medicines*. 2017. [Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>][Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>17</sup> Provincia de Chubut. *Ley 588*. X. [Disponible en: <http://farmaceuticoschubut.com.ar/ley-no588-charlotte-web-aceite-de-cannabis/>] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>18</sup> Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina. *Ley N° 25649 - Genérica*. 2002. [Disponible en: [https://cofatuc.org.ar/wordpress/wp-content/uploads/2016/03/ley25649\\_medic\\_genericos.pdf](https://cofatuc.org.ar/wordpress/wp-content/uploads/2016/03/ley25649_medic_genericos.pdf)] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>19</sup> Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 2017;318(17):1708-1709.
- <sup>20</sup> ANMAT. *Disposición 10041*. Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos. 2016. [Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/BO/Disposicion\\_10401-2016.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_10401-2016.pdf)] [Último acceso: 08/03/2019]
- <sup>21</sup> Rovira F, Decia JP, La Rosa G. La nueva legislación uruguaya sobre marihuana y sus derivados. *Cad Ibero-Amer Dir Sanit*. 2014;3(1). [Disponible en: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/download/23/47>] [Último acceso: 08/03/2019]



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional*. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.