

Caracterización de la problemática del uso terapéutico del Aceite de Cannabis en Córdoba, Argentina

Characterization of the problem of the therapeutic use of Cannabis Oil in Córdoba, Argentina

Caracterização do problema do uso terapêutico do óleo de cannabis em Córdoba, Argentina

Pablo Gabriel Manzo^{1,7}, Sandra Martín^{2,8}, Sonia Uema^{3,9}, Germán Charles^{1,10}, Felipe Montero Bruni^{1,11}, Susana Núñez Montoya^{3,12}, María Eugenia Bertotto^{3,4,13}, Martín Eynard^{5,14}, Pedro Armando^{4,15}, Carolina Bustos Fierro^{6,16}.

El incremento del consumo de preparados de "cannabis", comúnmente denominados aceites de "cannabis", se ha transformado en una problemática social que pone en tensión aspectos legales, sanitarios, científicos y culturales. Existen numerosos colectivos sociales organizados en torno al uso terapéutico y su preparación artesanal para ser utilizado en varias patologías; su provisión se realiza por canales externos al sistema de salud, desconociendo su composición química, la dosis a utilizar y la forma de realizar el seguimiento clínico. En el presente trabajo, se generó un espacio interactivo entre pacientes y profesionales universitarios para la caracterización del uso terapéutico del aceite de "cannabis" en Córdoba, poniendo de manifiesto cuestiones terapéuticas y de calidad de los mismos.

Conceptos clave:

Qué se sabe sobre el tema:

-En los últimos años la utilización de aceite de "cannabis" con fines terapéuticos se ha transformado en una problemática social que pone en tensión aspectos legales, sanitarios, científicos y culturales.

-En la literatura científica están descriptas una serie de patologías en las que el "cannabis" ha sido utilizado con un grado variable de eficacia terapéutica, en muchos casos cuestionable.

-En nuestro país, en el año 2017 se sancionó y reglamentó la Ley 27350 que regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor, de la planta de "cannabis" y sus derivados, con el objeto de garantizar y promover el cuidado integral de la salud. En noviembre de 2020, el Decreto 883/2020 PEN reglamentó la Ley derogando una reglamentación parcial previa de 2017.

-En Argentina, no se produce formalmente aceite de "cannabis" de manufactura de calidad (un preparado normalizado o estandarizado) que asegure la pureza, uniformidad y un contenido estándar de cannabinoides.

Qué aporta este trabajo:

-El presente trabajo ofrece una primera aproximación de lo que ocurre en la realidad sobre el uso de aceites de "cannabis" con fines terapéuticos en Córdoba (Argentina). Se logró establecer y fortalecer lazos de articulación entre diversos actores universitarios y extrauniversitarios, en torno a una problemática de salud de alta sensibilidad social.

-En la mayoría de las muestras analizadas de aceite de "cannabis" de elaboración artesanal se detectó THC. Se puso en evidencia la discrepancia por la elevada percepción en la efectividad del aceite de "cannabis" y el bajo contenido de cannabinoides hallado en la mayoría de las muestras de aceite analizadas.

1- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Química Aplicada (CeQuimap); Argentina.

2- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica; Argentina.

3- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Información de Medicamentos (CIME); Argentina.

4- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Farmacología; Argentina.

5- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Medicina Antropológica; Argentina.

6- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital Nacional de Clínicas. Farmacia Central; Argentina.

7- E-mail de contacto: pgmanzo@gmail.com

8- E-mail de contacto: martins@fcq.unc.edu.ar

9- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6982-0440>. E-mail de contacto: suema@fcq.unc.edu.ar

10- E-mail de contacto: gcharles@fcq.unc.edu.ar

11- E-mail de contacto: felipe_m@live.cl

12- E-mail de contacto: sununez@unc.edu.ar. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2030-0890>

13- E-mail de contacto: mebertotto@unc.edu.ar

14- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-0838>. E-mail de contacto: eynardmartin@yahoo.com.ar

15- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-0338>. E-mail de contacto: pdarmando@yahoo.es

16- E-mail de contacto: carbustosfierro@gmail.com

Recibido: 2020-11-16 Aceptado: 2021-05-16

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30922>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

El uso terapéutico del aceite de "cannabis" es una problemática social que pone en tensión aspectos legales, sanitarios, científicos y culturales. La dificultad en el acceso genera un vacío aprovechado por el mercado ilegal, al que recurren pacientes y familiares para mejorar su salud y calidad de vida. Estos aceites, de composición química desconocida, se emplean sin un seguimiento terapéutico. Un equipo interdisciplinario de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) inició el estudio de esta problemática con el objetivo de caracterizar el uso socio-terapéutico del aceite de "cannabis" en Córdoba y establecer una relación con el contenido real de cannabinoides. **Metodología:** Estudio observacional-descriptivo y transversal, aprobado por el Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud del Hospital Nacional de Clínicas de la UNC (CIEIS-HNC-UNC); entrevistas a pacientes/cuidadores mayores de edad que usaban el aceite (año 2019). Estudio experimental: análisis de muestras de aceites provistos por los entrevistados para determinar su contenido de cannabinoides, específicamente delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, siglas en inglés). **Resultados:** Se realizaron 37 entrevistas y se analizaron 48 muestras. El 73% fueron adultos y adultos - mayores. El 92% inició el uso del aceite sin prescripción o sugerencia médica, principalmente debido a la falta de efectividad de otras terapias (54%) y en la búsqueda de alternativas terapéuticas (33%). El 84% lo percibe efectivo (moderado-muy efectivo) y el 78% no manifestó eventos adversos. Usos principales: epilepsia refractaria 27% y artritis/artrosis 24%. El 15% de las muestras no presentaron contenidos cuantificables de CBD y THC, y el 67% presentó THC sin CBD. El contenido de cannabinoides cuantificables fue muy bajo. **Conclusiones:** Este trabajo permitió realizar un relevamiento preliminar sobre varios aspectos (sociales y terapéuticos) acerca del uso del aceite de "cannabis" en Córdoba, y analizar la calidad química de los aceites consumidos. Un hallazgo importante fue la discrepancia entre la efectividad percibida por los usuarios y el bajo contenido de cannabinoides detectados.

Palabras clave: cannabinoides (uso terapéutico); dronabinol; cannabidiol.

Abstract:

The therapeutic use of the "cannabis" oil is a social problem that puts legal, health, scientific and cultural aspects under stress. Difficulty in access generates an emptiness exploited by the illegal market, to which patients and relatives resort to improve their health and quality of life. These oils, with unknown chemical composition, are used without therapeutic follow-up. An interdisciplinary team from the Universidad Nacional de Córdoba (UNC) started the study of this problem with the aim of characterizing the socio-therapeutic use of "cannabis" oil in Córdoba and establishing a relationship with the real content of cannabinoids. **Methodology:** Observational-descriptive and cross-sectional study approved by the Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud, Hospital Nacional de Clínicas from UNC (CIEIS-HNC-UNC); interviews with patients/caregivers of legal age who used the "cannabis" oil (year 2019). Experimental study: analysis of oil samples obtained from interviewees to determine their cannabinoid content, specifically delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), by High Performance Liquid Chromatography analysis (HPLC). **Results:** thirty-seven interviews were conducted, and 48 samples were analysed. The 73% were adults and older adults. The 92% started using the oil without prescription or medical suggestion, mainly due to the lack of effectiveness of other therapies (54%) and in the search for therapeutic alternatives (33%). The 84% perceived it to be effective (moderate to highly effective), and 78% reported no adverse events. Main uses: refractory epilepsy 27% and arthritis/arthrosis 24%. Fifteen percent of the samples showed no quantifiable content of CBD and THC, and 67% had only THC. The quantifiable content of cannabinoids was very low. **Conclusions:** This work allowed carrying out a preliminary information-gathering on several aspects (social and therapeutic) about the use of "cannabis" oil in Córdoba, and to analyze the chemical quality of the oils consumed. An important finding was the discrepancy between the effectiveness perceived by users and the low cannabinoid content detected.

Keywords: cannabinoids (therapeutic use); dronabinol; cannabidiol.

Resumo:

O uso terapêutico do óleo de "cannabis" é um problema social que coloca em tensão aspectos legais, sanitários, científicos e culturais. A dificuldade de acesso gera um vazio que é explorado pelo mercado ilegal, ao qual os pacientes e familiares recorrem para melhorar a sua saúde e qualidade de vida. Estes óleos, de composição química desconhecida, são utilizados sem acompanhamento terapêutico. Uma equipe interdisciplinar da Universidade Nacional de Córdoba (UNC) iniciou o estudo deste problema com o objetivo de caracterizar o uso sócio-terapêutico do óleo "cannabis" em Córdoba e de estabelecer uma relação com o conteúdo real dos canabinóides. **Metodologia:** Estudo observacional-descriptivo e transversal, aprovado pelo Comité Institucional de Ética na Investigação em Saúde do Hospital Nacional de Clínicas da UNC (CIEIS-HNC-UNC); entrevistas com pacientes/cuidadores maiores de idade que faziam uso de óleo de "cannabis" (ano 2019). Estudo experimental: análise de amostras de óleo obtidas dos entrevistados para determinação do teor de canabinóides, especificamente delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e cannabidiol (CBD), por cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC, acrónimo inglês). **Resultados:** foram realizadas trinta e sete entrevistas e analisadas 48 amostras. Os 73% eram adultos e idosos. Os 92% começaram a utilizar o óleo sem receita médica ou sugestão médica, principalmente devido à falta de eficácia de outras terapias (54%) e na procura de alternativas terapêuticas (33%). Os 84% perceberam que é eficaz (moderado a altamente eficaz) e 78% não relataram eventos adversos. Utilizações principais: epilepsia refratária 27% e artrite/artrose 24%. Quinze por cento das amostras não apresentaram qualquer conteúdo quantificável de CBD e THC, e 67% tinham apenas THC. Os conteúdos quantificáveis de canabinóides eram muito baixos. **Conclusões:** Este trabalho permitiu um levantamento aproximado de vários aspectos (sociais e terapêuticos) sobre o uso do óleo de "cannabis" em Córdoba, e analisar a qualidade química dos óleos consumidos. Uma descoberta importante foi a discrepância entre a eficácia percebida pelos utilizadores e o baixo teor de canabinóides detectados.

Palavras-chave: canabinóides (uso terapêutico); dronabinol; canabidiol.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la utilización con fines medicinales de preparados de *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae), comúnmente denominada "cannabis", tales como los aceites de "cannabis", se ha transformado en una problemática social que pone en tensión aspectos legales, sanitarios, científicos y culturales. En la mayoría de las legislaciones nacionales, incluida Argentina, el "cannabis" y sus derivados están clasificados como estupefacientes y sustancia de uso restringido a fines médicos o de investigación⁽¹⁾. Esta clasificación, vinculada a dependencia, adicción y narcotráfico, genera en gran parte de la sociedad una idea de peligrosidad para la salud, que entra en conflicto con sus posibles usos medicinales⁽²⁾. Otro aspecto controvertido es su eficacia en un espectro de indicaciones terapéuticas. En la literatura científica se mencionan varias patologías en las que los extractos de "cannabis" y sus principales cannabinoides (principios activos) han sido utilizados con un grado variable -y en muchos casos cuestionable- de eficacia terapéutica, como son: algunos tipos de cáncer; espasticidad muscular; dolores crónicos; anorexia; epilepsia; estimulación del apetito en pacientes con HIV; síndrome de Tourette; entre otros⁽³⁻⁶⁾. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estas sustancias todavía permanecen en discusión, debido a numerosas deficiencias metodológicas en los ensayos clínicos como el reducido número de pacientes, la escasez de ensayos clínicos comparativos con otras alternativas terapéuticas, la corta duración de los estudios, la variabilidad en dosis y productos utilizados, entre las principales. Excepto en epilepsia refractaria, para la cual la certeza de la evidencia disponible es moderada, ya que cuenta con extensos ensayos clínicos de fase 3 con gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo⁽⁷⁾. Resulta importante destacar que, en general, se plantea el uso de los cannabinoides como un potenciador o coadyuvante del tratamiento de base, que permitiría suprimir o reducir la dosis de algún fármaco. Consecuentemente, no se considera el uso de "cannabis" como único tratamiento ni como primera opción terapéutica para ninguna condición clínica⁽³⁻⁷⁾.

En nuestro país, en 2017, se sancionó y reglamentó parcialmente la Ley 27350, la cual crea el "Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales". Durante el período de este estudio, los pacientes con epilepsia refractaria y prescripción de uso de "cannabis" inscriptos en un Registro Nacional de pacientes (RECANN) podían ser incorporados al Programa para acceder a la provisión del producto prescripto. Actualmente, las normativas existentes contemplan la posibilidad de incorporar otras patologías, pero hasta ese momento el resto de los pacientes debían utilizar la vía de acceso de excepción de medicamentos no registrados, que autoriza la importación del aceite de "cannabis", y afrontar los costos del tratamiento⁽⁷⁻¹⁰⁾. Este mecanismo formal para acceder a un tratamiento con "cannabis", a pesar de ser una alternativa posible, fue muy poco utilizado por su complejidad, los tiempos asociados y los costos implicados. Si bien los actores sociales involucrados ven con expectativa estos avances en el marco legislativo, predomina cierto escepticismo sobre la aparición de mecanismos que sustituyan las actuales prácticas informales en el corto plazo.

En Argentina, hasta la fecha, no se produce formalmente aceite de "cannabis" (entendido como extracto de inflorescencias y hojas superiores de *C. sativa*) de calidad controlada y estandarizada, que asegure pureza, estabilidad y un contenido normalizado de cannabinoides. Hoy en día, hay una importante cantidad de personas que emplean productos derivados de "cannabis" para el tratamiento de diversas patologías, en virtud de percibir mejoras y beneficios en sus respectivos estados de salud⁽¹¹⁻¹³⁾. A juicio de los usuarios y sus familiares, esto justifica los riesgos relacionados al estatus legal de esta planta, a la controversia en torno a su eficacia, a los efectos adversos que se presentan⁽²⁾ y a las posibles interacciones entre medicamentos. Estos tratamientos ocurren, en la mayoría de las situaciones, en un contexto de informalidad terapéutica, donde la provisión del aceite de "cannabis" se realiza por canales externos al sistema de salud, desconociendo en muchos casos su composición

química, las dosificaciones a utilizar y la forma de realizar el seguimiento clínico (evolución) de la patología abordada. Sin embargo y a partir de experiencias propias, muchos de estos usuarios han acumulado importante información que, si bien no está estrictamente protocolizada, puede constituir una importante base para estudios posteriores.

Dada esta problemática y en función de no lograr una contención efectiva en el marco del sistema de salud, muchos pacientes y sus familiares se organizan en agrupaciones o colectivos sociales, para compartir conocimientos, empíricos o teóricos, formales o informales. En estos espacios se abordan aspectos relacionados a los efectos terapéuticos y a la forma de conseguir muestras de aceite de "cannabis" con determinadas características, compartiendo y promoviendo incluso acciones de "autocultivo" de la planta de "cannabis", para la elaboración posterior de aceites. Estas agrupaciones, en algunos casos, están formalizadas como Fundaciones y, en otros, son colectivos sociales con cierto grado de articulación operativa, fundamentalmente a través de redes sociales; quienes, además, mantienen encuentros o reuniones con cierta periodicidad. Desde estos colectivos surgen actualmente demandas concretas orientadas a establecer nuevos marcos legales y sanitarios superadores^(14,15).

La planta de "cannabis" (nombre popular asociado a fines medicinales que se diferencia del nombre vulgar "marihuana" asociado a efectos psicoactivos) corresponde a la especie *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae), incluidos sus morfotipos y quimiotipos⁽¹⁶⁾. Contiene una mezcla compleja de sustancias químicas entre las que se encuentran alrededor de 120 compuestos terpeno-fenólicos, farmacológicamente activos, denominados cannabinoides, de los cuales los más estudiados son el cannabidiol (CBD) y el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC o simplemente THC)⁽¹⁷⁾. El aceite de "cannabis" se prepara a partir de un extracto vegetal concentrado, obtenido por extracción de las flores secas y en algunos casos, también de las hojas superiores de la planta de "cannabis", que luego es vehiculizado en un aceite fijo para su posterior utilización. El propósito de la extracción es disponer de los cannabinoides en altas concentraciones y en su forma activa⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la composición química (cualitativa y cuantitativa) del extracto y del aceite preparado a partir de éste, está vinculada a muchos factores tales como: morfotipo/quimiotipo de "cannabis" utilizado; condiciones de cultivo; forma de recolección y desecación de la planta; partes de la planta utilizada y método de extracción empleado. La falta de estandarización de los métodos utilizados en la producción de extractos y aceites, como la selección del propágulo a cultivar (tipo de semilla, esqueje, clon), puede influir significativamente en el contenido relativo de los cannabinoides presentes en los productos finales, con el consecuente impacto en el efecto terapéutico posterior, dado que distintas proporciones de cannabinoides pueden conducir a efectos terapéuticos y adversos diferentes⁽¹⁹⁾. Debido a que la cadena de provisión no está formalizada, no hay garantías de composición ni de calidad; por lo que estos aspectos son directamente testeados con la respuesta del paciente usuario. La situación se torna compleja si se considera que, además, la utilización terapéutica de cannabinoides puede producir efectos adversos. En la literatura científica los efectos adversos más frecuentemente descriptos son: somnolencia, mareos, fatiga, sequedad de boca, debilidad muscular, dolor muscular y palpitations; y con menor frecuencia: desorientación, sensación de embriaguez, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, incoordinación motora, náuseas, hipotensión, taquicardia, estreñimiento, visión borrosa, nerviosismo, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones^(2,5,20). La mayoría de estos efectos 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 de aceite de "cannabis".

En este contexto general, es importante investigar sobre los siguientes interrogantes: ¿qué composición tienen las muestras que se utilizan en nuestro entorno regional?; ¿cuál es el espectro de afecciones/patologías para las que se usa?; ¿qué eventos adversos se manifiestan?; ¿cuáles son los factores principales que tienen en

cuenta los usuarios y sus familiares para la toma de decisiones en torno a esta problemática?

Con el fin de dar respuestas a algunos de estos interrogantes, un equipo interdisciplinario de profesionales planteó la realización de un proyecto de extensión universitaria. El objetivo del mismo fue caracterizar el uso socio-terapéutico del aceite de "cannabis" en Córdoba y establecer una relación con el contenido real de cannabinoides, a través de un estudio de percepción, mediante entrevistas a usuarios-pacientes (o cuidadores), y otro experimental en las muestras de aceite utilizadas.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

En el trabajo participaron profesionales de diferentes dependencias de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) y de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM), de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

El proyecto fue aprobado y financiado por la FCQ-UNC, Res. HCD 1178/2018 y visado por la Dirección de Asuntos Jurídicos-UNC. Contó con el aval del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) de la FCM-UNC como institución universitaria y fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud (CIEIS) de dicho establecimiento. Período: noviembre de 2018 a diciembre de 2019.

1- Estudio observacional-descriptivo y transversal: se realizaron entrevistas a pacientes/cuidadores mayores de edad, utilizando un cuestionario semiestructurado elaborado para tal fin.

1-a) *Criterios de inclusión*: pacientes/familiares mayores de edad con uso terapéutico de aceite de "cannabis". Los individuos seleccionados fueron voluntarios provenientes de agrupaciones que otorgaron el aval a la realización del proyecto: Organización Mamá Cultiva Argentina, Asociación Civil Manuel Belgrano y Agrupación de pacientes autoconvocados que hacen uso del aceite de "cannabis". Estas personas fueron invitadas a participar en las reuniones que se realizaron en la UNC, donde se explicaron las generalidades del proyecto, aspectos específicos de la encuesta y alcances de los ensayos químicos a realizar en las muestras de aceite de "cannabis" aportadas. Todos los voluntarios recibieron un documento informativo sobre los alcances del proyecto y firmaron su consentimiento de participación.

1-b) *Aspectos generales de la entrevista*: Durante la entrevista a pacientes/cuidadores se realizó la encuesta utilizando un cuestionario o formulario en línea para guiar la entrevista y obtener información relevante acerca del uso terapéutico de las muestras de aceite de "cannabis". La elaboración del cuestionario estuvo a cargo de 5 de los autores y fue revisado por otros 10 integrantes académicos del proyecto, a modo de panel de expertos. Además, el instrumento diseñado se presentó y consensuó con los participantes involucrados, obteniéndose la versión final en marzo de 2019. Las entrevistas fueron realizadas entre abril-octubre de 2019, en el HNC. El tiempo aproximado de cada una fue de 30 minutos. La información se registró en formato electrónico.

El cuestionario contó con preguntas destinadas a obtener datos de contacto y sociodemográficos del paciente y del tutor o cuidador, e información descriptiva vinculada al uso terapéutico del aceite de "cannabis": tipo de patología, modalidad de tratamiento, grado de formalidad del procedimiento, posología, obtención del aceite, entre otros aspectos.

2- Estudio experimental: se analizaron muestras de aceite de "cannabis" provistas por los entrevistados para determinar su contenido de cannabinoides (THC y CBD) por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés).

2-a) *Recolección de muestras de aceite de "cannabis"*: Finalizada la entrevista, se solicitó al paciente/cuidador una muestra de 1 mL del/los aceite/s de "cannabis" que estaba utilizando en su tratamiento. Se codificaron para mantener al resguardo la identidad de cada paciente y la procedencia de las muestras al momento de su análisis. Una vez rotuladas con el código asignado, se registraron y almacenaron en condiciones adecuadas (heladera y al resguardo de la luz), para luego ser remitidas a la FCQ para su posterior ensayo.

2-b) *Análisis de muestras de aceite de "cannabis" por HPLC*: Las muestras de aceite de "cannabis" fueron analizadas en dos lotes (junio y noviembre 2019). Se cuantificaron las concentraciones de THC y CBD, utilizando sustancias de referencia certificadas. Los límites de cuantificación del método (LCM) son: para CBD: 0,06% P/V y para THC: 0,02% P/V.

Las muestras fueron analizadas por triplicado. Para su análisis, fueron diluidas cuantitativamente en hexano, filtradas con membrana de 0,22 micras y posteriormente analizadas mediante HPLC con detección UV-visible. Para ello se empleó un cromatógrafo *Agilent 1200 Series*, equipado con una bomba cuaternaria (*Agilent G1311A*), columna C18- 250 mm x 4,6 mm, 5 µm, 100 Å. La temperatura de la columna fue de 40 °C. El volumen de inyección fue de 20 µL y la longitud de onda para la determinación fue 210 nm.

Como fase móvil se utilizó un gradiente de dos soluciones: Acetonitrilo/Ácido Acético (0,25 %) y Agua/Ácido Acético (0,4 %).

El gradiente de fase móvil se detalla a continuación:

Tabla N° 1: Gradiente de fase móvil

Tiempo (min)	% Acetonitrilo/ Ácido Acético (0,25 %)
0	65,0
14,0	88,8
14,1	100,0
16,0	100,0
16,1	65,0
21,0	65,0

3- *Actividades de articulación con las organizaciones civiles*: Se llevaron a cabo tres instancias de articulación entre los distintos actores participantes, para definir las acciones operativas: 1) reunión de trabajo inicial para acordar aspectos generales de coordinación, 2) actividad en formato de conversatorio, entendido como un espacio institucionalizado para el intercambio de ideas, y 3) taller de presentación y discusión de resultados.

RESULTADOS

Relevamiento del uso terapéutico del aceite de "cannabis"

Los principales resultados de las 37 entrevistas realizadas, son descritos a continuación.

En la Figura 1, se puede observar la distribución de edades de los pacientes entrevistados. Los grupos más significativos son adultos mayores y adultos, seguidos por adolescentes y, en menor medida, niños.

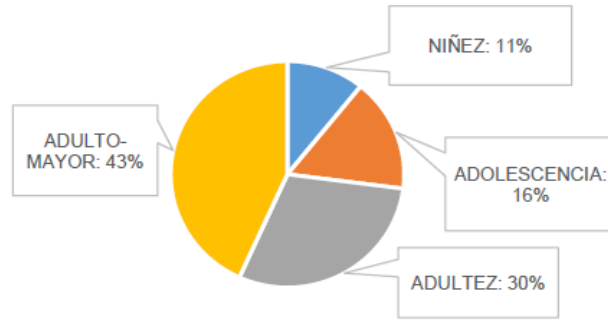


Figura N°1. Edad de los pacientes
N=37. Niñez: menos a 10 años; Adolescencia: de 10 a 20 años; Adulthood: de 21 a 60 años; Adultos mayores: mayores de 60 años.

En lo que respecta a las patologías involucradas (Figura 2), se observa una prevalencia de cuadros de epilepsia refractaria y de artritis/artrosis, que conjuntamente superan el 50%. En menor medida, aparece enfermedad de Parkinson, fibromialgia y autismo,

aunque también existen otros cuadros clínicos que individualmente no superan el 5%, por lo que fueron integrados conjuntamente como "otros".

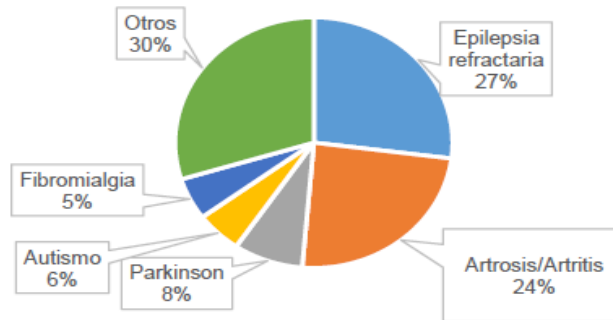


Figura N°2. Problema de salud en que emplea el aceite
N=37

En relación con la forma en que los pacientes tomaron contacto con el aceite de "cannabis", se constata que ingresan a este tipo de tratamiento por circuitos que están fuera del ámbito de la salud: principalmente comienzan por recomendación de parientes/amigos (41%), por iniciativa propia (38%) o por comentarios de otros pacientes (13%). Solo un 8% de los entrevistados (que corresponde a 3 pacientes) declara haber comenzado su tratamiento con aceite de "cannabis" de elaboración artesanal por recomendación de algún profesional de la salud. Otros dos pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria que inicialmente usaban aceite de elaboración

artesanal, accedieron luego, por prescripción médica, al aceite importado por la vía de excepción.

Las causas principales por las que los pacientes iniciaron sus tratamientos, están categorizadas en la Figura 3. Más de la mitad declara falta de efectividad de otras terapias y un tercio por la búsqueda de alternativas que le mejoren su calidad de vida. Un 8% de los pacientes refieren que los eventos adversos manifestados con otras terapias es lo que motivó a usar aceite de "cannabis".

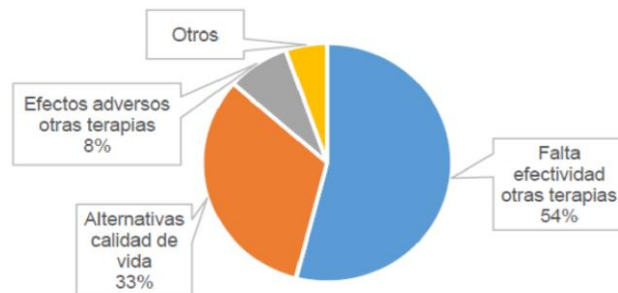


Figura N° 3. Causa principal que lo llevó a emplearlo
N=37

USO TERAPÉUTICO DEL ACEITE DE CANNABIS

En relación con el tiempo de adhesión al tratamiento con aceite de "cannabis", el 50% manifiesta que hace más de 1 año que está bajo tratamiento, mientras que un 37% declara estar en tratamiento en un periodo que va de 1 a 6 meses. Un 10% de los pacientes lleva menos de 1 mes bajo tratamiento y un 3% ha tomado contacto con esta terapia en un lapso que va de 6 meses a 1 año. Por otra parte, el 66% de los pacientes manifestó que usa de manera continua el aceite de "cannabis", esto es sin interrupciones prolongadas.

Respecto a la percepción por parte de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento con aceite de "cannabis" (Figura 4), la

mayoría declara que es muy efectivo, seguida por quienes consideran moderado el efecto y los restantes se reparten entre indefinido/variable y nada/muy poco. Además, se consultó si durante el tratamiento o utilización de aceite de "cannabis", percibieron otros efectos o problemas de salud, a lo que el 78% de los pacientes manifestó que no. Del total de pacientes entrevistados, 8 expresaron haber tenido algún evento adverso como sueño (n=1), aumento (n=1) o disminución (n=1) de apetito, boca seca (n=1), náuseas/vómitos (n=1) e irritabilidad, ansiedad y conducta agresiva (n=3).

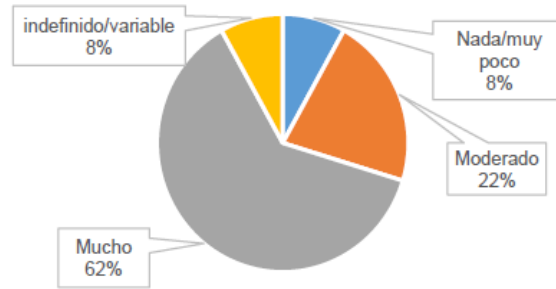


Figura N°4. Considera que el aceite es efectivo para el problema en cuestión
N=37

Resultados de las muestras de aceite de "cannabis": ensayos químicos

Se ensayaron un total de 48 muestras dado que algunos de los 37 pacientes usaban más de un aceite a la vez. En aquellos que aportaron más de una muestra se presentó alguna de las siguientes situaciones:

- usaban un aceite comprado (elaborado artesanalmente) y otro importado a través de la autoridad sanitaria.
- usaban un aceite comprado (elaborado artesanalmente) y otro aceite elaborado por ellos mismos o por sus familiares.
- usaban aceites comprados (elaborados artesanalmente) de diferentes elaboradores.

Los aceites de elaboración artesanal tenían diversas procedencias, algunos eran elaborados en las provincias de Córdoba, Santa Fe y

Mendoza, y otros provenían de Chile y Uruguay. Sus presentaciones eran de 10, 15, 20, 25 y 30 mL y con diferentes agregados como saborizantes.

Solo dos de las muestras fueron adquiridas a través de la autoridad sanitaria para su uso compasivo, mientras que el resto fueron elaboradas artesanalmente.

El grupo mayoritario (67%) presentó algún contenido de THC con ausencia de CBD, mientras que muy pocas contenían CBD en concentraciones iguales o superiores al LCM, sin presencia simultánea de THC. Esta distribución de contenidos de cannabinoides puede observarse en la Figura 5 y el detalle en la Tabla 1.

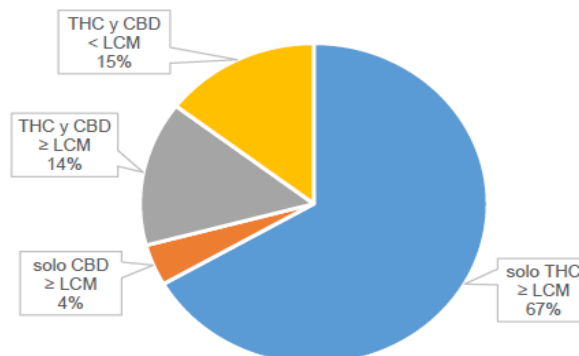


Figura N°5. Contenido de CBD y THC
N=48

CBD: cannabidiol

HTC: delta-9-tetrahidrocannabinol

<LCM: menor al límite de cuantificación del método

≥LCM: mayor o igual al límite de cuantificación del método

Tabla N° 2: Contenido de cannabinoides en las muestras recolectadas

Código de muestra	[CBD] %P/V (g en 100 mL)	[THC] %P/V (g en 100 mL)
001A	0,26	0,65
001B	2,67	0,60
001C	<LCM	0,27
002A	<LCM	0,04
002B	7,06	0,17
003A	<LCM	0,20
003B	<LCM	0,03
004	<LCM	0,32
005	6,91	0,16
006A	<LCM	0,08
006B	0,72	1,02
007	<LCM	0,05
008	<LCM	0,09
009	<LCM	0,52
010A	<LCM	<LCM
010B	<LCM	<LCM
010C	<LCM	<LCM
011	<LCM	0,24
012	<LCM	0,05
013A	<LCM	0,26
013B	<LCM	0,12
013C	<LCM	0,12
014	<LCM	0,10
016A	<LCM	0,22
016B	<LCM	0,36
017	<LCM	<LCM
018	0,16	<LCM
019	<LCM	1,11
021	<LCM	0,18
022	<LCM	<LCM
023	<LCM	<LCM
024A	<LCM	0,06
024B	<LCM	0,15
025	<LCM	0,09
026A	<LCM	0,05
026B	<LCM	0,10
027A	0,37	<LCM
027B	<LCM	0,03
028	0,25	0,27
029	1,56	0,02
030	<LCM	0,23
031	<LCM	0,08
032	<LCM	0,18
033	<LCM	0,21
034	<LCM	0,39
035	<LCM	0,04
036A	<LCM	0,05
036B	<LCM	<LCM

<LCM: Menor al límite de cuantificación del método; LCM para CBD: 0,06% P/V; LCM para THC: 0,02% P/V.

Los resultados expresados en la Tabla 1 corresponden al promedio de las determinaciones. El coeficiente variacional obtenido del análisis del conjunto de muestras cuantificadas, fue del 5% para ambos analitos (CBD y THC).

Actividades públicas con los participantes

- Reunión de trabajo inicial (21/12/2018) con los representantes de las organizaciones extrauniversitarias y de las dependencias universitarias que participaron en el proyecto. Participaron 13 personas.

- Una actividad en formato de conversatorio (15/02/2019) conducida por un moderador, sociólogo, donde se presentaron: a) caracterización general de la problemática; b) definición de los aspectos operativos para la convocatoria de los voluntarios, diseño y utilización del formulario encuesta; c) consideraciones éticas y consentimiento informado de registro de datos; d) usos terapéuticos del aceite de "cannabis", sus eventos adversos y la definición de elementos comunicacionales para la difusión de los resultados del proyecto. Participaron 15 personas.

- Taller de presentación y discusión de resultados (09/11/2019): se expusieron los resultados generales del proyecto, se intercambiaron opiniones sobre los mismos con la moderación del sociólogo y se entregaron los informes individuales a cada paciente/familiar entrevistado con los análisis de las muestras. Los resultados de los ensayos químicos se presentaron conjuntamente con los resultados de las entrevistas, particularmente en lo que respecta a la percepción de la efectividad y la seguridad de los productos utilizados. Participaron 28 personas.

DISCUSIÓN

El presente estudio representa una primera aproximación para conocer sobre los aceites de "cannabis" utilizados en Córdoba con fines terapéuticos y pretende ofrecer un panorama preliminar sobre esta problemática de salud. Sin embargo, deben reconocerse las limitaciones de diseño del trabajo. Los diagnósticos de los problemas de salud manifestados por los usuarios, no fueron constatados por informes médicos. La elaboración de un cuestionario semiestructurado para registrar experiencias subjetivas introduce la posibilidad de fuentes de confusión, por ejemplo: sesgo de selección de los participantes, sus expectativas, ausencia de controles con placebo y auto-evaluación de efectividad y tolerabilidad⁽²¹⁾. Esto se manifiesta en la discrepancia entre la elevada tasa de efectividad del aceite de "cannabis" percibida por pacientes/cuidadores y el bajo contenido de cannabinoides hallado en las muestras analizadas. Los aceites consumidos por los pacientes que los consideraron muy efectivos (62% en Figura 4), tenían CBD por debajo de su LCM a excepción de uno de origen importado.

La elevada efectividad reportada supera ampliamente el efecto placebo presente al evaluar eficacia en ensayos clínicos que fue aproximadamente del 17% en ensayos con extractos de CBD^(22,23). Tampoco puede descartarse que otros medicamentos de uso concomitante u otras sustancias presentes en las muestras de aceite (no analizadas) hayan contribuido en la alta tasa de efectividad percibida.

La mayoría de las muestras de aceite de "cannabis" analizadas provienen de la elaboración artesanal; no se corresponden con formulaciones estrictamente estandarizadas, ni de calidad o grado farmacéutico, que puedan asegurar la pureza y uniformidad de contenido del aceite (24). Se observó que los aceites elaborados artesanalmente poseían una gran variedad de procedencias. No obstante, no se puede descartar que algunos tengan el mismo origen, debido a la falta de un registro formal de los elaboradores y que no se pudo indagar al respecto.

Específicamente, en los aceites de "cannabis" utilizados para epilepsia refractaria se recomienda que sean de buena calidad y el CBD se encuentre en una concentración nunca menor al 96% con respecto al THC^(25,26). El empleo de una formulación de manufactura casera conteniendo cantidades elevadas de THC podría llegar a ser perjudicial, debido a los efectos psicoactivos y el potencial adictivo

del THC; además del deterioro cognitivo que podría ocasionar en niños su uso a largo plazo (27). Tampoco puede descartarse que otros constituyentes y contaminantes presentes en la preparación puedan generar efectos adversos adicionales a los reportados para los extractos enriquecidos en CBD. Así, el perfil de reacciones adversas y demás datos de seguridad provenientes de extractos de "cannabis" de grado farmacéutico, no pueden extrapolarse a estos preparados artesanales de calidad desconocida^(28,29). El Epidiolex®, único medicamento autorizado por FDA (autoridad sanitaria de Estados Unidos) para las convulsiones asociadas a la epilepsia refractaria (específicamente los Síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut) obtenido a partir del "cannabis" contiene un 99% de CBD (100 mg/mL)⁽²⁰⁾. En Argentina, a fines del 2020, la autoridad sanitaria (ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas) autorizó una especialidad medicinal similar o equivalente, el Convupidiol®, como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut o el Síndrome de Dravet en conjunto con clobazam para pacientes desde los 2 años. El Convupidiol® constituye la primera especialidad medicinal obtenida a partir del "cannabis" de calidad farmacéutica y de producción nacional disponible en el mercado⁽³⁰⁾.

Del total de pacientes que usaron aceites de "cannabis" para epilepsia refractaria (27% en Figura 2), un 70% manifestó que los aceites fueron entre muy o moderadamente efectivos. Estos pacientes utilizaron 17 aceites diferentes. El 35% de estos aceites presentaron niveles cuantificables de CBD, sólo dos tuvieron concentraciones comparables, aunque inferiores a los medicamentos a base de extractos estandarizados (Epidiolex® y Convupidiol®, los cuales contienen 10% P/V de CBD) (20,30). Estos dos aceites fueron adquiridos para uso compasivo por la vía de excepción. El 76% de los aceites usados para esta patología mostraron un contenido variable de THC entre 0,04 y 1,02 % P/V.

Por otra parte, del total de muestras analizadas, el 81% presentó concentraciones cuantificables de THC. Se destaca que sólo dos aceites contenían valores alrededor del 1% P/V (con contenido de CBD < LCM), y fueron utilizados uno para fibromialgia y otro en epilepsia refractaria, con una percepción de alta efectividad. Solo uno de estos pacientes manifestó como evento adverso irritabilidad y conducta agresiva.

En concordancia con nuestros resultados, la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, detectó un bajo contenido de cannabinoides al analizar muestras de aceites de "cannabis"⁽³¹⁾. La mayoría de estos aceites también eran de producción artesanal y utilizados sin supervisión médica. El principal uso reportado para estas muestras fue el tratamiento del dolor (crónico, artrosis, artritis, fibromialgia, entre otras).

Braithwaite et al. (2021) expresan que el dolor e insomnio se encuentran entre los usos más mencionados de los cannabinoides. Sin embargo, la evidencia es pobre o escasa, con limitaciones o defectos metodológicos y sugerencias cuestionables. Se debiera evitar la permisividad del uso basado en su popularidad y en reportes anecdóticos; en cambio, promover estudios de calidad y revisiones críticas para confirmar su utilidad terapéutica⁽³²⁾.

Una preocupación declarada por pacientes, usuarios y familiares es el estatus legal que condiciona el acceso a productos de calidad con fines medicinales. La importación de productos industrializados de calidad controlada resulta muy costosa, por lo que recurrían a vías alternativas (ilegales o mercado negro). Muy pocos cannabinoides o sus derivados sintéticos han sido aprobados como medicamentos; mientras que los aceites de "cannabis" son considerados suplementos dietarios⁽³³⁾.

Esta problemática no es exclusiva de Argentina, sino que la dificultad en el acceso a formulaciones de grado farmacéutico también se extiende a otros países donde la situación legal del cannabis es compleja. En estos países, los usuarios acceden a preparados de "cannabis" principalmente por compra en línea, donde la oferta abarca productos de calidad y procedencia variable. En general, muestran concentraciones de cannabinoides más bajas que las indicadas por los proveedores^(28,29,34).

Para el presente proyecto se requirió establecer y fortalecer lazos de articulación entre diversos actores universitarios y extrauniversitarios, en torno a una problemática de salud de alta sensibilidad social. Distintos referentes de los grupos de

pacientes/familiares bajo tratamiento, se manifestaron respecto a algunos aspectos, tales como: i) la necesidad de tener un acompañamiento continuo en relación al análisis de los aceites que están consumiendo en los tratamientos; ii) la importancia de que la Universidad se involucre en esta temática, lo que genera mayor visibilidad y apoyo para intentar modificar los marcos legales; iii) el contraste entre las urgencias personales que requieren tratamientos inmediatos y la lucha social que implica procesos a mediano y largo plazo, además de requerir del compromiso de muchos actores, individuales y colectivos.

Globalmente, los cambios recientes en la regulación de “cannabis” y la aprobación de cannabidiol como medicamento, están acercando las barreras legales y el enfoque más centrado en el paciente y personalizado^(21,24,33,35). La investigación clínica de su uso y los resultados en los pacientes deben ser registrados y documentados para favorecer la disponibilidad de evidencia^(21,24,33,36). Incluso se discute si es apropiada la regulación, considerando las limitaciones de acceso para uso medicinal. Aunque se sostiene el requerimiento de un escrutinio riguroso de la evidencia, se sugiere un abordaje diferencial de las plantas medicinales respecto a otros ingredientes farmacéuticos activos, debido a su complejidad. Se plantea la batalla por el acceso al “cannabis” medicinal en términos de un derecho humano⁽²³⁾. No obstante, persiste la preocupación por los eventos adversos a largo plazo, en particular aquellos irreversibles en el desarrollo del cerebro, la necesidad de continuar investigando otros usos, así como su comportamiento en síntomas de ansiedad y depresión de los usuarios y la evaluación sistemática del “cannabis” medicinal en problemas de salud mental^(15,16,21).

CONCLUSIÓN

Los principales aspectos emergentes del presente trabajo se resumen en los siguientes puntos: i) se estableció un compromiso institucional por parte de la FCQ al involucrarse en la temática a través de un proyecto de extensión, para lo cual hubo que superar barreras formales de aprobación, como fue contar con un dictamen de la Dirección de Asuntos Jurídicos de la UNC; ii) se generó evidencia técnica que constituye un importante antecedente para futuros proyectos de investigación y/o extensión; iii) se conformó un grupo de trabajo interdisciplinario, dispuesto a colaborar en otras instancias, que aportó diferentes miradas en una temática muy compleja; iv) se pusieron de manifiesto algunos aspectos de la problemática, tanto en las cuestiones terapéuticas como en la calidad de los aceites de “cannabis”. En este sentido es necesario remarcar la discrepancia entre la efectividad percibida con la utilización del aceite de “cannabis”, por parte de los pacientes o cuidadores, y el bajo contenido de cannabinoides detectados en la mayoría de las muestras analizadas.

Al momento de la realización de este estudio, la reglamentación vigente en nuestro país autorizaba el acceso a preparados de “cannabis” sólo para pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria y con prescripción médica, por vía de la excepción. La reglamentación actual⁽³⁷⁾ amplía el uso de la planta de “cannabis” y sus derivados a otras patologías o como paliativo del dolor. También prevé la provisión gratuita por parte del Estado (inscripción REPROCANN) y la cobertura por las obras sociales y medicina prepaga, siempre con indicación médica.

En el cierre del último encuentro con los participantes, se acordó conformar un grupo de trabajo para el diseño de instrumentos comunicacionales para difundir los resultados del presente proyecto. El presente trabajo constituye un relevamiento preliminar de la problemática asociada a los preparados artesanales de aceite de “cannabis” en Córdoba. No obstante, revela la necesidad de continuar investigando para acrecentar la evidencia científica en cuanto a la efectividad y seguridad de estos preparados, indispensable para la toma de decisiones en beneficio de la salud de las personas usuarias-pacientes.

Agradecimientos

Se agradece por su aporte al presente trabajo a la Secretaría de Extensión de la FCQ y a: Caffarati Mariana, Vallejo Mariana, Ortega Gabriela, Blanco Guillermo, Falchi Ezequiel, Gavelli María Emilia, Fernández Enrique, Díaz Cecilia, Calantoni Miguel, Caballero Fabián, Núñez Mariana, Charles Germán, Toselli Ricardo, Montero Felipe, Cancela Liliana, Martínez Samanta, Suarez Héctor, Gallego Cecilia, Guzmán Andrea.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación fue un proyecto de Extensión financiado por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Estupefacientes. Ley N° 17.818. Buenos Aires: Poder Ejecutivo nacional; 1961. [acceso 2020 septiembre 23]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/20000-24999/20883/texact.htm>*
2. *Callado LF. Cuestiones de Interés en torno a los usos terapéuticos del Cannabis [en línea]. Departamento de Farmacología (UPV/EHU) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); 2012. Disponible en: http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf*
3. *Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol. 2006 Apr 21;105(1-2):1-25. doi: 10.1016/j.jep.2006.02.001.*
4. *Lorenzo P, Leza JC. Utilidad terapéutica del Cannabis y derivados. 2000; 12: 149-68. Disponible en: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/678>*
5. *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Usos terapéuticos de los cannabinoides. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria [en línea]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud; 2016 junio 8. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf*
6. *Epistemonikos Foundation [en línea]. Selección FRISBEES sobre uso médico de cannabis y cannabinoides; Disponible en: <https://es.epistemonikos.cl/2018/02/14/seleccion-frisbees-sobre-uso-medico-de-cannabis-y-cannabinoides/>*
7. *Bertotto ME. Uso terapéutico de Cannabis en Argentina y su marco regulatorio. Informe CIME 2018 [en línea]. Centro de información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. 2018 marzo. Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2018/04/Cannabis-Informe-CIME-v.final_.pdf*
8. *Investigación médica y científica del uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. Ley 27350. Buenos Aires: Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina; 2017. [acceso 2020 septiembre 23]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>*

9. Investigación médica y científica del uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. (reglamentación) Decreto 738/2017. Buenos Aires: Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina; 2017. [acceso 2020 septiembre 23]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/275000-279999/279831/norma.htm>
10. 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. Buenos Aires. Ministerio de Salud, República Argentina; 2017. [acceso 2020 septiembre 23]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/275000-279999/279883/norma.htm>
11. Wershoven N, Kennedy AG, MacLean CD. Use and Reported Helpfulness of Cannabinoids Among Primary Care Patients in Vermont. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720946954. doi: 10.1177/2150132720946954.
12. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:138-41. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009.
13. International Association for Cannabinoid Medicines. Boletín de la IACM Canabioid medicines. IACM. [acceso 2021 mayo 03] Disponible en: http://www.cannabis-med.org/spanish/bulletin/ww_es_db_cannabis_search.php
14. Canabis Medicinal Argentina; 2021 [acceso 2021 abril 19]. Disponible en: <https://www.cannabismedicinal.com.ar/>
15. Mamá cultiva Argentina. 2019 [acceso 2021 abril 19]. Disponible en: <https://www.mamacultivaargentina.org/>
16. Sarma ND, Wayne A, ElSohly MA, Brown PN, Elzinga S, Johnson HE, Marles RJ, Melanson JE, Russo E, Deyton L, Hudalla C, Vrdoljak GA, Wurzer JH, Khan IA, Kim NC, Giancaspro GI. Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. *J Nat Prod*. 2020 Apr 24;83(4):1334-1351. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01200.
17. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:1-36. doi: 10.1007/978-3-319-45541-9_1.
18. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*. 2013; 1:1-11 [acceso 2020 octubre 1]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/297707359_Cannabis_oil_Chemical_evaluation_of_an_upcoming_cannabis_based_medicine
19. Reddy DS, Golub VM. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Apr;357(1):45-55. doi: 10.1124/jpet.115.230151.
20. U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information: Epidiolex®; 2018. [acceso: 2020 septiembre 23]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
21. Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *J Psychiatr Res*. 2019 Apr;111:134-139. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.024.
22. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
23. Privitera M, Bhatthal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Villanueva V, Checketts D, Knappertz V, VanLandingham K. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1130-1140. doi: 10.1111/epi.16878.
24. Ali S, Parker APJ. Medicinal use of cannabis-based products: a practical guide for paediatricians. *Paediatr Child Health*. 2019; 30 (2): 79-83. doi: 10.1016/j.paed.2019.11.009.
25. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria: Cannabinoides y epilepsia. Buenos Aires: ANMAT: Ministerio de Salud; 2017. [acceso 2020 septiembre 23]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf
26. 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 Feb;35:41-4. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.004.
27. Englund A, Freeman TP, Murray RM, McGuire P. Can we make cannabis safer? *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):643-648. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30075-5.
28. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jul;59(7):923-934. doi: 10.1002/jcph.1387.
29. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1840-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003.
30. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición DI-2020-8920-APN-ANMAT#MS, EX-2020-67988515-APN-DFYGR#ANMAT. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud; 2020 diciembre 3.
31. Bazzoni C. Advierten una gran circulación de aceites de cannabis fraudulentos. *La Capital*. 2019 mayo 05 [acceso 2022 marzo 31]. Disponible en: <https://www.lacapital.com.ar/la-ciudad/advierten-una-gran-circulacion-aceites-cannabis-fraudulentos-n1761003.html>
32. Braithwaite I, Bhagavan C, Doppen M, Kung S, Oldfield K, Newton-Howes G. Medicinal applications of cannabis/cannabinoids. *Curr Opin Psychol*. 2021 Apr;38:1-10. doi: 10.1016/j.copsyc.2020.06.002.
33. Cáceres Guido P, Riva N, Calle G, Dell'Orso M, Gatto M, Sberna N, Schaiquevich P. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020 Jan-Feb;60(1):212-215. doi: 10.1016/j.japh.2019.09.012.
34. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1708-1709. doi: 10.1001/jama.2017.11909.
35. O'Brien K. Medicinal Cannabis: Issues of evidence. *Eur J Integr Med*. 2019; 28: 114-20. doi: 10.1016/j.eujim.2019.05.009
36. Cáceres Guido P, Riva N, Caraballo R, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R, Agostini S, Fabiana Delaven S, Pérez Montilla CA, García Bournissen F, Schaiquevich P. Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2021 Jan;62(1):e7-e12. doi: 10.1111/epi.16781.
37. Reglamentación de la Ley 27350. Investigación Médica y Científica de Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados", Anexo (IF-2020-77460970-APN-SSMEIE#MS). Decreto 883/2020. Buenos Aires: Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina; 2020. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/340000-344999/344131/norma.htm>