

Uso racional del Cannabis en terapéutica humana

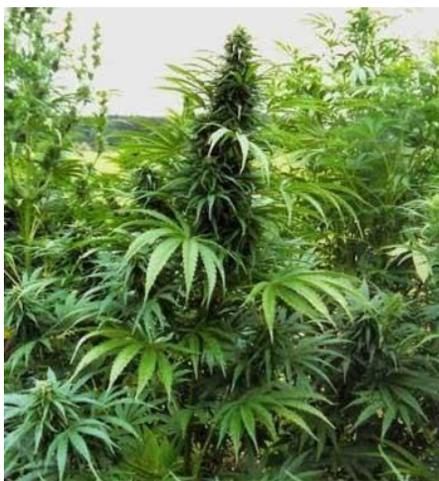
Consideraciones iniciales

La investigación vinculada al uso terapéutico del Cannabis medicinal continúa generando información valiosa acerca de sus potenciales beneficios y riesgos. Han proliferado artículos de todo tipo asociados al uso de sus componentes individuales y mezclas purificadas de la planta o sintéticos en formas farmacéuticas sólidas o líquidas u otras.

Muchos pacientes y agentes de la salud están considerando a los productos del Cannabis o a sus principios activos como una alternativa para el tratamiento de afecciones que no tienen respuesta al tratamiento con los medicamentos convencionales.

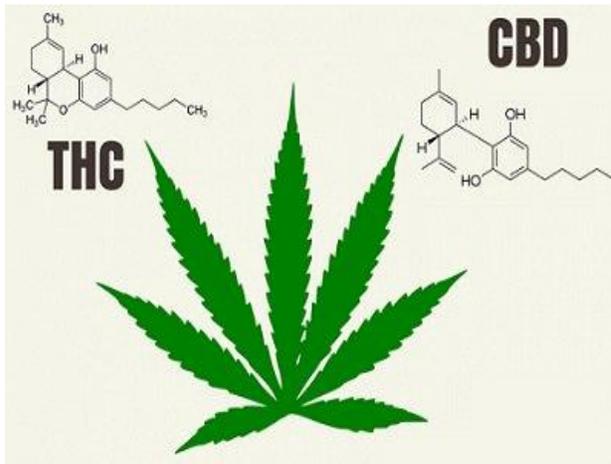
En los últimos tiempos se ha preconizado el uso del denominado “aceite de Cannabis” en el tratamiento empírico de diversas afecciones como la epilepsia refractaria, el dolor neuropático, el cáncer y el glaucoma. Esto ha creado una gran expectativa en los pacientes y sus familiares que han cifrado grandes esperanzas en este producto. Es posible encontrar en internet sitios donde describen diversos productos obtenidos de Cannabis como aceite puro, aceite esencial, aceite de Cannabis terapéutico, entre otros, con múltiples y variadas aplicaciones en el tratamiento del cáncer, en dolores articulares, en cosmética, para el tratamiento de psoriasis, asimismo como tutoriales con la forma de preparar dicho aceite en forma casera o artesanal. Este cúmulo de información induce a confusión y puede llevar a una equívoca elección del producto apropiado para una determinada afección.

El objetivo de este documento es brindar información científica actualizada acerca del origen de los distintos productos que se pueden obtener del Cannabis, sus efectos farmacológicos y sus usos terapéuticos. Se incluyen aspectos botánicos, químico-analíticos de la planta y sus productos, farmacológicos, toxicológicos y legales. Es la intención de este trabajo informar, analizar y reflexionar acerca del tema para esclarecer y minimizar los potenciales riesgos de un uso inapropiado.



Desde el punto de vista botánico, se acepta que el “cáñamo” pertenece a una sola especie: *Cannabis sativa* L. de la familia Cannabáceas. Presenta tres variedades botánicas: *C. sativa* var. *sativa*, *C. sativa* var. *indica* y *C. sativa* var. *ruderalis*, que son sinónimos de *C. sativa* (The Plant List, 2018). Además, presenta numerosas variedades de cultivo. Estas variedades pueden ser referidas como “quimiotipos”, entendiéndose por tales individuos morfológicamente idénticos entre sí pero que poseen composiciones químicas diferentes. Se distingue el Cannabis tipo fibra (hemp) del Cannabis tipo droga por su diferencia en el contenido de principios activos (WHO, 2018). Las estructuras más características del cáñamo

son los llamados “pelos secretores” o “pelos glandulares”.



La planta de Cannabis tiene una compleja composición química con más de 500 compuestos. El Cannabis contiene numerosas sustancias denominadas genéricamente cannabinoides (González et al., 2013).

Los principales componentes son:

- delta 9 tetrahidrocannabinol (THC ó Δ^9 THC)
- delta 8 tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC)
- cannabidiol (CBD)
- cannabinol (CBN)

En distintos países se han autorizado para la venta productos conteniendo análogos sintéticos de alguno de los componentes referidos o éstos obtenidos por purificación o síntesis, solos o combinados.

Con el nombre de aceite de Cannabis se denomina a un extracto concentrado de aspecto viscoso y pegajoso obtenido por extracción con solventes no polares de las inflorescencias y “cogollos” de la planta de Cannabis. Los solventes usados pueden ser derivados del petróleo y aceite de oliva. También se puede usar un solvente más polar como el etanol. Con estos solventes se extraen eficientemente los cannabinoides y otros terpenos. Los métodos de extracción son sencillos y no requieren equipamiento especial. Es de destacar la naturaleza holística del aceite de Cannabis y se ha reportado un efecto sinérgico entre los cannabinoides y otros terpenos y flavonoides presentes en el “aceite de Cannabis” que, si bien controvertido, sería el responsable de una mayor actividad de los preparados con respecto a los cannabinoides en estado puro (Russo, 2011).



Productos de *Cannabis sativa*



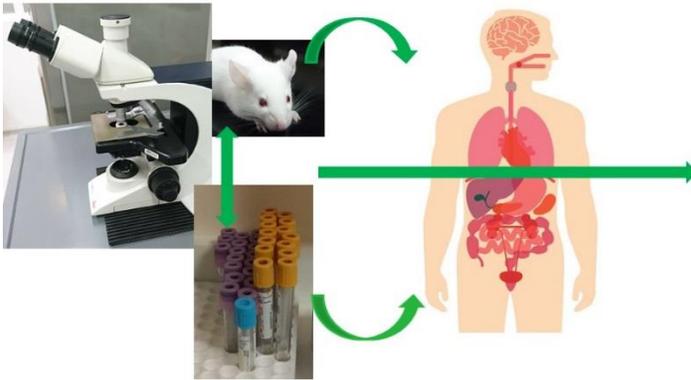
En la actualidad existen distintas vías para la administración de los derivados del Cannabis. Los compuestos bioactivos de la planta del Cannabis pueden incorporarse al organismo de diferentes maneras: infusión, inhalación, ingestión, administración en piel y mucosas. En general, la vía oral es poco adecuada ya que las formas farmacéuticas empleadas, como por ejemplo aceites y cápsulas, presentan una absorción lenta y baja biodisponibilidad si bien tienen la gran

ventaja de la facilidad de formulación y de dosificación. La administración intraoral - en forma de aceites, cápsulas blandas o rígidas, soluciones o emulsiones, sprays o chicles- permite el pasaje de cannabinoides a través de la mucosa de la cavidad bucal y se asocia, a diferencia de la anterior, a una rápida absorción.

Se han desarrollado micro/nanocápsulas y micro/nanoemulsiones como por ejemplo liposomas para la administración oral, nasal y tópica de THC/CBD que podrían ofrecer grandes ventajas.

Pese a lo antedicho, y salvo Sativex, en la actualidad las especialidades medicinales que cuentan con aprobaciones sanitarias a nivel internacional se presentan en formas farmacéuticas de uso oral y presentan como activos derivados de Cannabis naturales o análogos sintéticos:

- Dronabinol (Marinol®, Syndros®) Oral (cápsulas o solución) (US Food and Drug Administration, 2016)
- Nabilone (Cesamet®) Oral (Cápsulas) (US Food and Drug Administration, 2006)
- Canabidiol (Epidiolex®) Oral (solución) (US Food and Drug Administration, 2018a)
- Nabiximols (Sativex®) Oral (spray) (GW Pharma, agosto 2018)



El Journal of the American Medical Association (JAMA) en 2015 (Whiting et al., 2015), publicó una revisión sistemática de los beneficios médicos de los cannabinoides, seleccionando 79 estudios clínicos en que fueron comparados con el tratamiento habitual, placebo o el no tratamiento. De éstos, sólo 4 fueron considerados con bajo riesgo de

sesgo y una mayoría mostró mejoramiento de síntomas, sin alcanzar significación estadística. Las indicaciones para las cuales estos estudios estaban dirigidos incluyeron: náuseas y vómitos debidas a quimioterapia, estimulación del apetito en VIH/SIDA, dolor crónico, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, desorden de ansiedad, desorden del sueño, psicosis, glaucoma y síndrome de Tourette.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT), emitió un informe “ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria” dedicado a los usos terapéuticos de cannabinoides en el que se seleccionaron 16 revisiones sistemáticas/ meta análisis y 2 estudios observacionales y destacó la baja calidad metodológica de muchos de esos estudios, el escaso número de pacientes y un significado clínico asociado a la dirección y magnitud del efecto benéfico con nula significación estadística (ANMAT, 2016).

Las indicaciones médicas que a la fecha son reconocidas por distintas autoridades regulatorias de alta vigilancia para productos farmacéuticos conteniendo mezclas de los componentes principales (THC-CBD) del Cannabis, derivados sintéticos o componentes individuales purificados (CBD), son las siguientes:

- Alivio de síntomas asociados con la rigidez muscular moderada o grave -espasticidad- de la esclerosis múltiple, cuando otros medicamentos no resultaron efectivos (GW Pharma, agosto 2018)

- Alivio de síntomas asociados al dolor neuropático en pacientes adultos con esclerosis múltiple y dolor moderado o severo en pacientes con cáncer avanzado que adquirieron tolerancia a dosis altas de opioides (GW Pharma, agosto 2018)
- Anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA (Abbvie, 2017)
- Náuseas y vómitos asociados con quimioterapia en pacientes que no respondieron a otros tratamientos (Abbvie, 2017; Bausch Health, 2018)
- Convulsiones asociadas con epilepsia refractaria a otros tratamientos (síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet) en pacientes de 2 años o mayores (GW Pharma, septiembre 2018)

Innegablemente, un hito clave en la comprensión de los mecanismos de acción de los principales componentes del Cannabis (THC y CBD) fue la identificación, a fines de los años 80 y principios de los 90, del sistema de receptores cannabinoides (sistema endocannabinoide) CB1 y CB2 y sus agonistas primarios endógenos: anandamida o etanolamina del ácido araquidónico (AEA) y 2- araquidonilglicerol (2AG), respectivamente (Devane et al., 1988, 1992; Munro et al., 1993; Mechoulam et al., 1995).

Por su lado, Cannabis contiene una serie de compuestos terpeno-fenólicos a los que suele llamarse fito-cannabinoides para distinguirlos de los cannabinoides sintéticos y endógenos.

En múltiples modelos experimentales pudo demostrarse que THC interacciona con ambos receptores CB1 y CB2, como agonista parcial y con afinidades similares, explicando el perfil característico de su farmacología: supresión locomotora, anti-nocicepción, hipotermia, catalepsia, autoadministración (refuerzo), discriminación de estímulos y ataxia estática.

La combinación de THC-CBD 1:1, en modelos animales de esclerosis múltiple (encefalomielitis autoinmune experimental crónica recurrente), redujo la rigidez de las extremidades y mejoró la función motora con respuesta dosis-dependiente, sentando las bases del potencial terapéutico en humanos. En algunos aspectos, THC y CBD presentan efectos similares (anticonvulsivantes, relajantes musculares, antieméticos) (GW Pharma, agosto 2018).

Recientemente, un producto comercial conteniendo CBD altamente purificado, ha sido aprobado para el tratamiento conjunto con la terapia primaria de convulsiones en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet. Su evaluación intensiva no clínica- en animales de experimentación y estudios in vitro- y clínica- en voluntarios humanos-, ha permitido establecer varios conceptos respecto a la acción de "sólo CBD". No están claros cuales serían exactamente los mecanismos que permitan explicar su rol en la epilepsia pero éstos no estarían mediados por receptores CB1 y CB2 (GW Pharma, septiembre 2018).

No se detectaron evidencias de genotoxicidad para CBD, en la batería estándar de ensayos in vitro e in vivo, ni de carcinogénesis en estudios convencionales de 104 semanas de duración en ratas y en ratones. De los estudios no clínicos de toxicología de la reproducción, no surgen evidencias de teratogénesis con derivados sintéticos de THC ni con CBD purificado (GW Pharma, agosto y septiembre 2018; Abbvie, 2017; US Food and Drug Administration, 2018b).

La absorción oral para CBD se ha descrito como errática, debido probablemente a su pobre solubilidad acuosa, resultando en un perfil farmacocinético con alto grado de variabilidad. Ambos

cannabinoides THC y CBD, experimentan metabolismo hepático de primer paso y, así como algunos de sus metabolitos, se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y pueden almacenarse durante un período de hasta 4 semanas en tejidos grasos, desde donde son lentamente liberados a niveles sub-terapéuticos al torrente circulatorio, para posteriormente ser metabolizados y excretados en orina y heces. Esto explica sus interacciones farmacocinéticas con inhibidores (ketoconazol, claritromicina, ritonavir, fluconazol, etc.) o inductores (rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) de las subfamilias P450 3A4 y P450 2C19 o con drogas con alta unión a proteínas plasmáticas (warfarina, anfotericina B y otras).



En el Hospital Garrahan, se está desarrollando un estudio clínico con el aceite de Cannabis, sobre menores con epilepsia refractaria. La investigación duraría alrededor de dos años y los primeros resultados se podrían conocer durante el transcurso del año 2019. El aceite de Cannabis (95% CBD) es provisto gratuitamente por un laboratorio canadiense

(Aphria). El estudio está basado en la disminución de la frecuencia de las crisis y en el protocolo se evalúa efectividad, perfil farmacocinético, seguridad y tolerancia.

Aspectos Médicos Legales



Cannabis sativa (aceites, resina y semillas) se encuentra dentro del cuadro IV (Lista Prohibida) de la Convención Única de Estupefacientes del año 1961 (Nueva York), en tanto su principio activo THC en el cuadro I (Prohibida) de la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971 (Viena), siendo considerada por lo tanto psico depresora, psico estimulante y alucinógena. Argentina es signataria de ambos tratados internacionales, que dieran origen a las leyes sanitarias nacionales 17.818 y 19.303 respectivamente.

En nuestro país existe la siguiente reglamentación:

-Ley Nº 27350 publicada el 19/4/2017 sobre el uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. La ley tiene por objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de Cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud.

-Decreto Reglamentario Nº 738/2017 crea y pone en función el “Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales, en la órbita del Ministerio de Salud”.

-Resolución del Ministerio de Salud Nº 1537 /2017 aprueba la reglamentación del Programa como Anexo I.

-Disposición ANMAT Nº 10874/ 2017 Aprueba el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos no registrados (RAEM- NR), por medio del cual se establece el procedimiento para la aprobación de

su importación. El RAEM-NR funciona para la importación de aceite de Cannabis. En la página web de ANMAT se descargan los formularios que permiten iniciar el trámite (ANMAT, 2017).

Los productos que cumplen las condiciones para ser importados son:

- EPIDIOLEX, medicamento aprobado en EE.UU. en 2018.
- CBD OIL suplemento dietario comercializado en EE.UU.
- TILRAY gotas, comercializado en Canadá.
- REAL SCIENTIFIC HEMP OIL, comercializado en EE.UU.

La situación legal de Cannabis en otros países:

Chile: Se ha constituido en un país pionero en la región latinoamericana respecto de la autorización de plantaciones de Cannabis para uso medicinal.

Uruguay: A fines de diciembre de 2013, se transformó en el primer país del mundo en legalizar el cultivo, la venta y el consumo de Cannabis y autorizó la comercialización de un producto en farmacias.

Canadá: La marihuana para usos médicos está autorizada en Canadá desde principios del año 2000. A partir de 2018 el uso del Cannabis es legal tanto con fines medicinales como recreativos.

Estados Unidos: La Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU. aprobó y están disponibles, con prescripción médica, algunos cannabinoides sintéticos o semi-sintéticos como dronabinol y nabilona, para el tratamiento de los vómitos y náuseas asociados con la quimioterapia para el cáncer y la anorexia y otros purificados como Epidiolex, -cannabidiol-, para los síndromes de epilepsia grave resistentes a tratamientos tradicionales o Sativex -combinación 1:1 de THC y CBD- para la esclerosis múltiple. En Estados Unidos, el cultivo, la venta y la posesión de Cannabis es ilegal de acuerdo a la ley federal (Controlled Substances Act). Sin embargo, actualmente algunos estados han aprobado leyes que permiten el consumo de marihuana con fines medicinales y recreacionales. El Agriculture Improvement Act (Farm Bill) de 2018 remueve al Cannabis con bajo contenido de Δ^9 THC y sus derivados, de la definición de marihuana en la lista de sustancias controladas bajo la ley federal (US FDA, 2019 a y b).

Paraguay: El país comenzó a distribuir el aceite de Cannabis para uso medicinal, un mes después de que se autorizara la importación.

Brasil: En enero de 2015, este país aprobó el uso de un derivado de Cannabis para uso médico, el cannabidiol.

México: El Congreso mexicano promovió la reforma de la Ley general de Salud y autorizó la venta de productos que en su composición integrara derivados de la planta de Cannabis.

Consideraciones finales

-La atención de la epilepsia refractaria en nuestro país constituye la demanda actual más importante.

-Las disposiciones actuales permiten el acceso en nuestro país tanto al Aceite de Cannabis como a la solución de Cannabidiol (Epidiolex).

-Es necesario destacar la importancia del control de calidad y estandarización de los aceites para asegurar la eficacia y seguridad de los preparados. Uno de los factores determinantes de dicha calidad es el origen botánico del material vegetal de partida para obtener el preparado, ya que las variedades o quimiotipos pueden diferir en su composición química y contenido de principios activos, lo que influye en la calidad del producto obtenido. Otros factores que inciden en la variabilidad del preparado son el solvente y el método de preparación empleados.

-La reciente aprobación por la FDA de Epidiolex, sobre la base de sólidos estudios clínicos multicéntricos que abarcaron dos síndromes epilépticos muy devastadores como Dravet y Lennox-Gastaud y la esclerosis tuberosa y espasmos infantiles, constituye un importante avance para atender estas patologías. Se dispone entonces de un medicamento sobre el que se puede ponderar científicamente su eficacia y seguridad, lo que constituye una ventaja sobre los productos extractivos-no controlados-en los que los principios activos están acompañados de una importante variedad de moléculas sobre las que no se conocen sus propiedades.

-La mayor cantidad de productos disponibles formulados en base a THC/CBD no se hallan encuadrados como especialidades medicinales, sino como suplementos dietarios, herbarios, cosméticos, etc. y por ende no presentan evidencias científicas ni registros sanitarios acordes a medicamentos lo que dificulta la obtención e interpretación de los resultados obtenidos luego de los usos sugeridos. A esta informalidad del mercado debe sumarse una vertiginosa carrera por atribuir propiedades al menos dudosas de los cannabinoides en múltiples aplicaciones con fines meramente comerciales. La necesidad de ordenar tales situaciones bajo condiciones de protección de los pacientes es imperiosa.

Se deberá considerar que, de los 2 componentes principales solo THC presenta efectos psicoactivos, potencial de abuso y dependencia, no descriptos para CBD, por lo cual un producto que sólo contenga éste último, presentará menores restricciones para su prescripción, acorde a la posición de autoridades regulatorias internacionales.

-No es posible ignorar que el Cannabis en alguna de sus formas y/o componentes, ha generado en el imaginario popular grandes expectativas para el tratamiento de distintas condiciones médicas. Para algunas de ellas, la evidencia es concluyente o relevante, para otras, según los expertos, limitada o insuficiente, en su mayoría de baja calidad. De igual modo, las evidencias de posible toxicidad provienen de estudios poblacionales observacionales, sin la rigurosidad de los estudios controlados, randomizados versus placebo y/ u otro fármaco tomados como término de comparación (TGA, 2018). En casi todas las patologías estudiadas se plantea el uso de cannabinoides como potenciadores/adyuvantes del tratamiento de base (por ejemplo para Epidiolex y otros), que permitiría suprimir alguna droga o reducir su dosis y se destaca que no se considera el uso de Cannabis como único medicamento ni como primera opción para ninguna condición clínica.

Es evidente que, desde la identificación de los receptores de cannabinoides a fines de los años 80 y del rol de los endocannabinoides y su impacto en muchos procesos fisiológicos, se ha avanzado enormemente en el conocimiento e interpretación de los efectos terapéuticos/tóxicos de los principales componentes del Cannabis (THC y CBD).

Resulta obvio que el único camino posible para una prescripción médica, con riesgos-beneficios evaluados, es a través de la investigación no-clínica y clínica y de la retroalimentación entre ambas. Podremos entonces, establecer modelos predictivos más apropiados para anticipar potencia y eficacia, eventuales eventos adversos, comprender mecanismos de acción, definir dosis apropiadas consistentes y uniformes de mono-fármacos purificados o sintéticos o de mezclas racionales de cannabinoides, según la forma farmacéutica y la vía de administración y, en la mayor medida posible, definir eventuales interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con otros fármacos. Solo así, se podrá establecer con la mayor precisión posible según la evolución del conocimiento, el tipo de pacientes y enfermedades que podrán ser beneficiadas con su empleo.

-Cuando se trata del uso medicinal, parece haberse logrado un consenso internacional, al cual adherimos, acerca de la necesidad de mayor investigación, con ensayos clínicos controlados con productos estandarizados para poder generar evidencia considerable respecto de los beneficios médicos del Cannabis y de sus efectos negativos que permitan establecer en forma definitiva la relevancia terapéutica de sus componentes. En este sentido, en nuestro país ha comenzado un estudio clínico con aceite de Cannabis en pacientes con epilepsia refractaria, que abre un camino esperanzador para el tratamiento de esta enfermedad.

Además, la formulación de los componentes del Cannabis presenta varios desafíos, entre ellos optimizar su biodisponibilidad, superando las limitaciones de las distintas vías de administración y permitiendo individualizar/personalizar el tratamiento.

Sin duda que la progresiva autorización del uso medicinal de esta planta generará mayores posibilidades de investigación respecto de las consecuencias sobre la salud. Asimismo, organismos internacionales, la propia OMS, prestigiosos médicos y especialistas han resaltado la necesidad de continuar estas investigaciones, que pueden llevar al descubrimiento de nuevos medicamentos, sobre los cuales no sólo la comunidad científica sino toda la sociedad se encuentra esperanzada.

Sección Ciencias Farmacéuticas y Farmacológicas-Sección Ciencias de la Salud.

El trabajo completo será publicado en la Revista Farmacéutica ANFYB en 2019

Referencias

- Abbvie Inc, "Marinol (dronabinol) capsules for oral use. Prescribing information, update 17 august 2017. ANMAT (2017). DISPOSICIÓN ANMAT Nº 10874/2017. www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposici3n_10874-E-2017pdf
- ANMAT (2016). "Informe Ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos terapéuticos de los cannabinoides". Disponible en: (http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoids.pdf)
- ANMAT(2017) http://www.anmat.gov.ar/webanmat/formularios/ComercioExterior/Declaracion_Jurada_raem.pdf
- Bausch Health, Canada, "Cesamet (nabilone) capsules for oral use. Prescribing information, update 01 may 2018.
- Devane W.A, F.A. Dysarz, 3rd, M.R. Johnson, L.S. Melvin, A.C. Howlet (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain, *Mol. Pharmacol.* 34 (5): 605-13.
- Devane W.A., L. Hanus, A. Breuer R.G. Petwee, L.A. Stevenson, G. Griffin et al (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor *Science* 258: 1946-9.
- González S., O. Sagredo, M. Gómez, J.A. Ramos (2013) "Capítulo 1. Química y metabolismo de los cannabinoides. In "Guía Básica sobre los cannabinoides" (Sociedad Española de Investigación, Universidad Complutense de Madrid ed.), Madrid pp. 13-22. <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiaab%C3%A1sicacannab.pdf>
- GW Pharma Ltd, "Epidiolex, oral solution. Prescribing information, revised september 2018.
- GW Pharma Ltd, UK. "Sativex oromucosal spray: summary of product characteristics. Information for health professionals, update 20-august 2018.
- Mechoulam R., S. Ben-Shabat, L. Hanus , M. Liguorsky, N.E. Kaminsky, A.R.Schatz et al. (1995) Identification of an endogenous-2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors, *Biochemical Pharmacol.* 50: 83-90.
- Munro S., K.L. Thomas, M. Abu-Shaar (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids, *Nature* 365: 61-5.
- Russo E.B. (2011) Taming THC: potential Cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *Br. J. Pharmacol.*163:1344-64.
- The Plant List. Disponible en: <http://www.theplantlist.org>. Consultada el 9 de diciembre de 2018.
- TGA Therapeutics Good Administration Australian Government (2018) Disponible en <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-guidance-documents>
- US Food and Drug Administration (2006). CESAMET (nabilone) FDA Approval. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s0111bl.pdf
- US Food and Drug Administration (2016) SYNDROS (dronabinol) FDA Approval. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s0001bl.pdf.
- US Food and Drug Administration (2018a). EPIDIOLEX (cannabidiol) FDA Approval https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000TOC.cfm
- US Food and Drug Administration (2018b) Application Number 21036Orig1s000: Non-clinical reviews. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf. Consultada el 31 de octubre de 2018.
- US FDA (2019a) FDA is committed to sound, science-based policy on CBD. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/fda-committed-sound-science-based-policy-cbd>. Consultado el 30 de junio de 2019.
- US FDA (2019b) FDA regulation of cannabis and cannabis-derived products: questions and answers. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#whatare> Consultado el 30 de junio de 2019.
- Whiting P.F., R. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A.V. Hernandez et al (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 313 (24), 2456-73.
- WHO expert Committee on Drug Dependence (2018). CBD Critical review report, 8.