

PROGRAMA DE CANNABIS MEDICINAL EN LA PROVINCIA DE JUJUY, ARGENTINA. UN MODELO INTEGRAL DE GESTIÓN PÚBLICA

CAROLINA ITUARTE¹⁻³, GASTÓN MORALES³

¹Área de Investigación, Desarrollo e Innovación, Cannava SE, ²Hospital Pablo Soria de Jujuy,
³Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal, Jujuy, Argentina

Resumen El desarrollo científico, tecnológico y económico del cannabis medicinal requiere la evolución de las normas y políticas públicas que abordan el fenómeno del redescubrimiento de la potencia científica y terapéutica del cannabis medicinal de calidad farmacéutica. Para encarar la problemática de la inexistencia de productos derivados de cannabis de industria nacional con aprobación sanitaria, el Gobierno de Jujuy decidió implementar un abordaje estatal integral de salud pública. En este artículo desarrollamos los ejes centrales de un modelo de gestión que comprende la creación de un marco legal e institucional, la implementación de un programa sanitario que incluye la capacitación profesional, la investigación y la elaboración de evidencia científica de alta calidad, en el marco de un programa de producción pública de cannabis de grado farmacéutico que abarca toda la cadena productiva, desde el cultivo hasta la elaboración farmacéutica y la posterior distribución en farmacias bajo normas internacionales de buenas prácticas. El programa se encuentra en vigencia desde 2017, dentro de un panorama regulatorio nacional en desarrollo que convive con la estigmatización de la planta de cannabis en el marco social y médico, las dificultades de financiación y la escasa evidencia mundial en planes sanitarios efectivos de cannabis medicinal. Nuestra experiencia puede colaborar con otros administradores de salud, con semejante o diferente socio-demografía y entorno regulatorio, para resolver las barreras de acceso al cannabis medicinal y mejorar las condiciones de los pacientes que lo requieran.

Palabras clave: cannabis medicinal, plan sanitario de cannabis, ley argentina

Abstract *Medical Cannabis Program in the province of Jujuy, Argentina. A comprehensive model of public management*

The scientific, technological, and economic development of medicinal cannabis requires the evolution of public regulations and policies that address the phenomenon of the rediscovery of the scientific and therapeutic power of medicinal cannabis of pharmaceutical quality. To address the problem of the non-existence of cannabis-derived products from the national industry with health approval, the Government of Jujuy decided to implement a comprehensive state approach to public health. In this article we develop the central axes of a management model, which includes the creation of a legal and institutional framework, the implementation of a health program that includes professional training, research and the preparation of scientific evidence of high quality, within the framework of a program for the public production of pharmaceutical-grade cannabis that covers the entire production chain, from cultivation to pharmaceutical preparation and subsequent distribution in pharmacies under international standards of good practice. The program has been in force since 2017, focusing on the challenges of a developing national regulatory landscape that coexists with the stigmatization of the cannabis plant in the social and medical framework, the difficulties of financing and the scarce world evidence in effective health plans of medical cannabis. Our experience can collaborate with other health administrators, with similar or different socio-demographics and regulatory environment, to resolve barriers to access to medical cannabis and improve the conditions of patients who require it.

Key words: medical cannabis, cannabis health program, Argentine law

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Existen barreras de acceso al cannabis medicinal en Argentina. La producción de políticas sanitarias se dificulta por la escasa evidencia mundial que incluya el cannabis dentro de los servicios de salud.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Presentamos un modelo estatal e integral de cannabis medicinal en la provincia de Jujuy, pionero en Argentina desde 2017. Comprende el marco legal e institucional, la producción agrícola de cannabis de grado farmacéutico, y un plan sanitario y de investigación científica, cumpliendo normas de calidad en todas las instancias.

El uso medicinal del cannabis es definido como la modalidad de utilización de la planta de cannabis o sus derivados con el objetivo de aliviar síntomas, tratar un estado o una condición médica¹.

Si bien existen registros históricos del beneficio del cannabis en ritos medicinales antiguos (3000 años AC)^{2,3}, en el siglo XX es catalogado como una droga de clase IV (producto adictivo sin acción terapéutica)⁴. Esta injusta prohibición restringió la investigación y su desarrollo en el área de la salud⁵. Sin embargo, países como Israel y Canadá alcanzaron avances científicos y modelos sanitarios efectivos respecto al cannabis medicinal⁶⁻⁸. Mechoulam y col. lograron aislar y elucidar algunos componentes de la planta de cannabis⁹ y del sistema endocannabinoide^{10,11}, un mecanismo endógeno presente en todos los mamíferos, implicado en numerosas funciones fisiológicas homeostáticas¹²⁻¹⁴. El plan de sanidad canadiense reguló el acceso al cannabis medicinal sin comprometer la seguridad de la población y definió sus características farmacológicas e indicaciones clínicas con niveles de evidencia científica¹⁵⁻¹⁸.

La aplicación clínica de los productos derivados de cannabis es un campo en constante desarrollo científico, tecnológico y económico¹⁹⁻²¹. Para que este desarrollo se concrete a mediano plazo es esencial flexibilizar las normativas legales e institucionales y la disponibilidad de productos derivados de cannabis de calidad farmacéutica²².

El propósito de esta publicación es describir nuestra experiencia en un sistema estatal que incluye al cannabis medicinal en la agenda de trabajo. Discutimos en primer término las barreras de acceso en nuestro medio. A continuación, describimos en detalle las acciones políticas establecidas en materia legal e institucional para abordar de manera integral y definitiva esta compleja problemática. Especificamos la organi-

zación y la coordinación de sectores tan diversos como la producción agrícola en suelo jujeño de cannabis de grado médico cumpliendo la normativa exigida, la creación del programa sanitario PROTECAM (Programa Terapéutico Especial de Cannabis Medicinal), y la promoción de evidencia científica.

Este artículo además tiene la finalidad de proveer información práctica a los administradores de salud, interesados en adaptar su entorno a un sistema estandarizado de acceso al cannabis medicinal.

Los desafíos del cannabis medicinal en Argentina

A pesar de los avances regulatorios a nivel nacional y mundial, aún permanecen brechas de acceso al cannabis medicinal que configuran un obstáculo sanitario en nuestro país^{23,24}.

Prácticamente no existe experiencia y literatura publicada que incluya al cannabis medicinal dentro de los servicios de cuidados de la salud²⁵⁻²⁸, lo cual dificulta la producción de políticas basadas en evidencia o en modelos clínicos demostradamente eficaces²⁹⁻³².

A continuación, se describen las barreras que limitan la integración del cannabis medicinal en la atención médica.

Baja disponibilidad y acceso a productos medicinales derivados de cannabis con validación sanitaria de su origen y calidad

Aún hoy muchos pacientes recurren al cannabis de fabricación doméstica o del mercado informal, sin garantías de su composición y seguridad³³. En la comercialización de un producto cannábico no regulado, existen situaciones que ponen en riesgo la salud y/o generan una toxicidad financiera para el paciente debido a diversas situaciones. En una parte de los casos no existe un acto médico que valore si corresponde la indicación de cannabis medicinal, y en otros casos el médico tratante no puede establecer una dosificación del cannabis al desconocer la composición del producto^{35,36}. En algunas circunstancias ocurren fraudes al adquirir un producto de alto costo económico sin los componentes activos enunciados. Se han publicado complicaciones de salud derivadas de un producto sin calidad farmacéutica, contaminado por microorganismos, metales pesados, pesticidas u otros tóxicos³⁷. En el caso de los productos de calidad farmacológica fabricados en el exterior, deben ser importados a nuestro país con un costo económico elevado, provocando la demora y dificultad en la provisión constante a largo plazo para las terapias crónicas. Por último y no menos importante, es inviable el desarrollo científico basado en sustancias con estas falencias de producción.

Limitado desarrollo de la investigación científica de cannabis medicinal

A pesar de los avances científicos, la mayoría de la información publicada es anecdótica, sin rigurosidad científica, con casos aislados o insuficiente número de pacientes evaluados, con falta de seguimiento a largo plazo, y/o proveniente de países con etnias diferentes a la latina^{38, 39}. La información no científica puede estar sesgada, producir confusión, aumentar las expectativas del paciente y conducirlo a diversos riesgos en la búsqueda de una cura milagrosa ficticia⁴⁰. Este hecho exige que las instituciones promuevan la generación y difusión de evidencia científica robusta a través de la investigación en diferentes etnias y geografías respecto a la eficacia y seguridad del cannabis para tratar dolencias conocidas y emergentes, definir de manera fidedigna la composición, dosificación, interacciones y vías de administración óptimas de un producto cannábico farmacéutico certificado⁴¹. Esta evidencia aporta credibilidad al sistema y facilita la tarea del sanitarista, ante una creciente demanda de consumidores de cannabis con fines medicinales^{42, 43}.

Limitada capacitación de los médicos respecto a la temática cannábica^{44, 45}

El programa de estudio de la mayoría de las escuelas de medicina de Argentina no incluye este tópico. En una encuesta anónima realizada entre abril y julio de 2021,

participaron electivamente 218 médicos de la provincia de Jujuy para conocer su opinión, necesidades y patrones de prescripción de cannabis medicinal⁴⁶. El 82% de los profesionales manifestó un conocimiento insuficiente respecto al cannabis medicinal y el 96% cree necesaria una mayor capacitación en esta disciplina (Fig. 1). En este sentido, es un deber ético del profesional sanitario adquirir y actualizar sus conocimientos de post grado para dar una respuesta adaptada a la necesidad de los pacientes⁴⁷.

El cannabis medicinal debe cumplir la regulación vigente para todo medicamento en comercialización

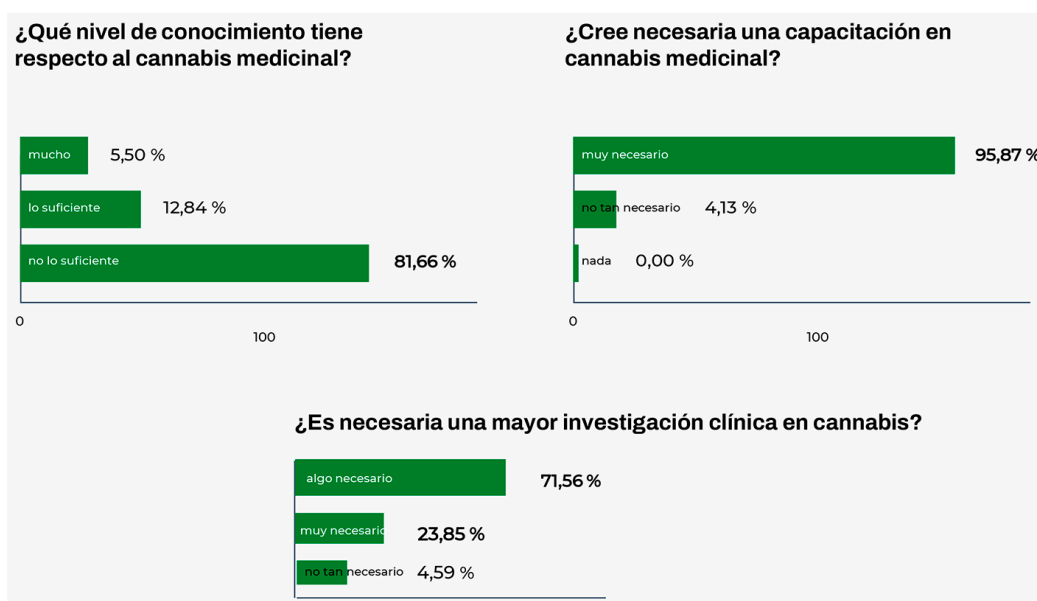
Considerando la particularidad de que algunos compuestos medicinales son derivados de una planta natural, con variados quimiovarios, en lugar de un producto sintético homogéneo⁴⁸.

La clasificación internacional del cannabis como sustancia controlada.

El cannabis se clasificó en la lista I y IV de medicamentos, establecida por la Comisión Única de Estupefacientes de las Naciones Unidas en 1961⁴⁹.

En 2020 por recomendación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) el cannabis fue reclasificado de la lista IV a la lista I (productos con potencial adictivo y terapéutico)^{50, 51}.

Fig. 1.– Encuesta a médicos de la provincia de Jujuy respecto a cannabis medicinal⁴⁶



Limitadas políticas sanitarias de protección de la salud pública en relación con el cannabis medicinal

Es deber del estado garantizar las condiciones de acceso a la salud; ello implica supervisar la provisión de productos médicos derivados del cannabis⁴⁸.

La estigmatización del cannabis por la sociedad y la comunidad sanitaria

En la mayoría de los casos este preconceito es motivado por desconocimiento⁵². Existe evidencia clínica que reporta la seguridad del cannabis bajo control médico⁵³. Una vez más el progreso científico permitirá optimizar la indicación médica y desterrará mitos infundados que limiten el acceso a un tratamiento con cannabis medicinal o, al contrario, evitará adjudicarle propiedades mágicas sin sustento científico que puedan poner en riesgo la integridad del paciente⁵⁴.

El cannabis medicinal como una política de estado

Para hacer frente a la problemática de la inexistencia de productos de grado farmacológico derivados de cannabis de industria nacional con autorización sanitaria, el Gobierno de Jujuy decidió implementar un abordaje estatal integral de salud pública considerando la necesidad sanitaria, la autonomía federal de los estados provinciales y las cuestiones éticas implicadas en el bien común y el derecho esencial a la salud^{55, 56}.

En 2017 la provincia de Jujuy adhirió a la ley nacional N° 27 350⁵⁷ en el mismo año de su promulgación, a través de la ley Provincial N° 6012 de "Investigación científica y el uso medicinal y terapéutico de la planta de cannabis"⁵⁸. El Ministerio de Salud provincial fue la autoridad de apli-

cación del "Programa terapéutico especial" destinado a dar cumplimiento a la citada ley.

Entre los años 2018 y 2022 se promulgaron leyes y decretos regulatorios⁵⁹⁻⁶³ (Tabla 1) que establecieron entre otras acciones la creación de tres organismos claves:

a. La empresa pública, 100% estatal, denominada *Cannabis Avatara Sociedad del Estado* (Cannava SE), dedicada al cultivo, producción, industrialización y elaboración de cannabis y sus derivados de grado farmacéutico, bajo normas de buenas prácticas nacionales e internacionales, y estrictos estándares de calidad y control⁵⁹. En octubre de 2022 la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología de Argentina) habilitó la planta industrial de Cannava.

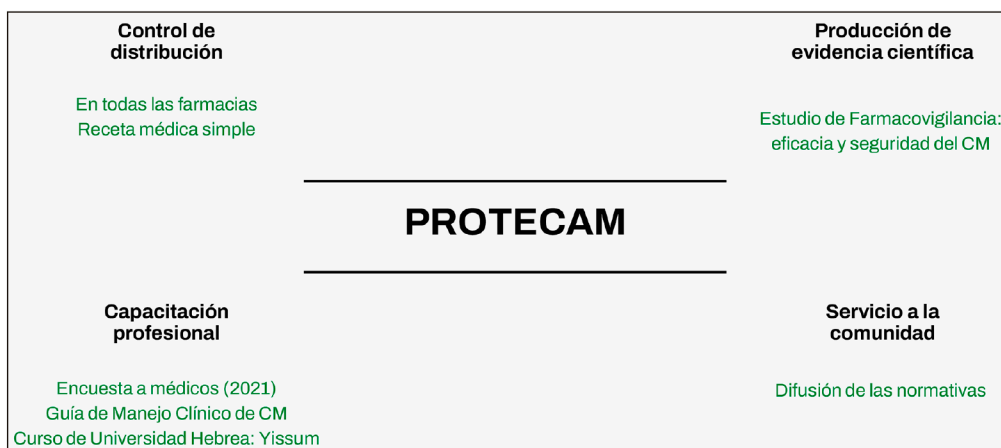
b. El Grupo de trabajo de cannabis medicinal cuya función principal incluye el diseño, implementación, actualización y monitoreo del PROTECAM⁶¹. En este equipo de conformación permanente participaron instituciones gubernamentales, y asociaciones profesionales y civiles afines a la temática: Ministerio de Salud, Colegio Médico, Colegio y Consejo de Farmacéuticos, Instituto de Seguros (ISJ, la obra social provincial), y la Asociación de Cannabis Medicinal Jujuy. El PROTECAM es un modelo sanitario estatal con acciones que afectan a todos los componentes locales de la sanidad, desde la capacitación del personal de salud hasta la fiscalización de la dispensa de cannabis de grado médico (Fig. 2).

c. La creación del marco regulatorio para el registro de medicamentos^{62, 63}. Por autonomía, garantizada por la Constitución Nacional, es factible regular dentro del territorio provincial la elaboración de ingredientes farmacéuticos activos y productos finales de grado farmacéutico fabricados a partir de la planta de cannabis. La autoridad de aplicación la constituye el Ministerio de Salud provincial que reglamenta a los laboratorios farmacéuticos en la elaboración de ingredientes farmacéuticos activos, especialidades medicinales y todo otro producto que pueda proporcionar beneficios para la salud de las personas y/o

TABLA 1.– Marco normativo legal en la provincia de Jujuy referido a cannabis medicinal

Ley/decreto/resolución provincial	Número de referencia / año de promulgación
Ley provincial	6012 / 2017
Ley provincial	6088 / 2018
Decreto	6622 / 2018
Decreto	2686 / 2021
Decreto Acuerdo	3703 / 2021
Decreto	3944 / 2021
Resolución	002346 / 2021
Resolución	2445 / 2021
Resolución	1861 / 2021
Resolución	2224 / 2021

Fig. 2.– Ejes de trabajo del Programa Terapéutico Especial de Cannabis Medicinal (PROTECAM), vigente en la provincia de Jujuy desde 2021



CM: cannabis medicinal

animales. Los laboratorios farmacéuticos deben garantizar las condiciones de salubridad, seguridad, higiene, así como también la calidad de los productos que en ellos se elaboran y la conservación de estos. Los productos que reúnen todas las condiciones necesarias son registrados, otorgándose el correspondiente certificado de inscripción que habilita su comercialización dentro de los límites de la provincia de Jujuy.

Programa integral de cannabis medicinal en la provincia de Jujuy

La implementación de este plan de gestión estatal se basó en tres elementos:

1. Programa provincial de producción pública de cannabis medicinal

Todas sus instancias cuentan con un control de trazabilidad certificado, desde la semilla de la planta de cannabis hasta la distribución del producto farmacéutico. Los procesos involucrados en este programa son:

– *Cadena de suministro y trazabilidad.* Comprende el cultivo de la planta de cannabis, el procesamiento del material vegetal obtenido de la planta, la elaboración de ingredientes farmacéuticos activos y productos terminados de grado pharma, el acondicionamiento y almacenamiento apropiado y seguro de los productos, y la distribución exclusiva en farmacias.

– *Producto de cannabis medicinal de grado farmacéutico con certificación sanitaria,* en concentraciones definidas de sustancias activas y excipientes. La especialidad medicinal *Cannava CBD10[®]* (fabricante: Cannava SE) es el primer aceite de cannabis de calidad farmacológica producido íntegramente en Jujuy y el primero también de industria nacional. Consiste en un aislado altamente purificado de CBD (cannabidiol) al 10%, de administración oral. Cuenta con el control del Departamento de Farmacia

provincial, y con el registro y la aprobación del Ministerio de Salud provincial para el acceso gratuito en el marco de programas públicos hospitalarios y su comercialización en farmacias dentro la provincia, bajo receta confeccionada por un médico matriculado en Jujuy. Se encuentra en gestión administrativa la autorización por la ANMAT del producto farmacéutico *Cannava CBD10[®]* para su distribución en el resto del país.-

– *Verificación de la calidad de la cadena de suministro* Cumplimentando los procedimientos de buenas prácticas vigentes (GACP, *good agricultural and collection practices*; GMP, *good manufacturing practices*) a nivel de producción y procesamiento agrícola de la materia prima; en la fabricación y elaboración farmacéutica de medicamentos y en la distribución y seguridad de todos los procesos del programa.

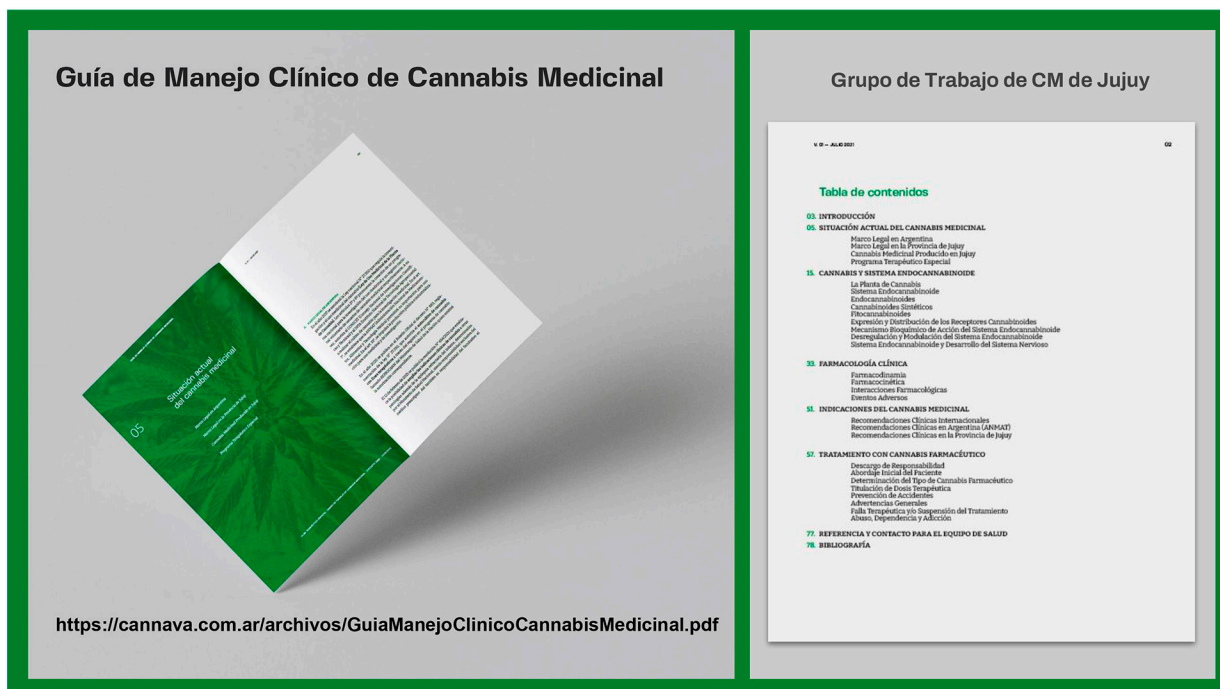
2. Programa sanitario de cannabis medicinal (PROTECAM)

El mismo incluyó las siguientes actuaciones:

– Aprobación estatal de una *Guía de manejo clínico de cannabis medicinal* de acceso libre y gratuito para todo el personal de salud y la comunidad en general⁶⁴. Este documento concentra la información científica internacional actualizada de cannabis medicinal, establece una metodología clínica homogénea y constituye una herramienta práctica para recomendar un plan de tratamiento con cannabis medicinal (Fig. 3), basada en experiencias sanitarias ya aplicadas en países como Israel y Canadá.

– *Capacitación a los profesionales de la sanidad* para posibilitar el acceso a los conocimientos científicos que requiere la prescripción de cannabis medicinal. Esto se cumplimenta a través de la publicación de la guía de manejo de clínico y por convenios de colaboración científica que celebra el Gobierno de Jujuy con instituciones y organizaciones, entre ellos la embajada de Israel para

Fig. 3.– Tabla de contenidos de la Guía de Manejo Clínico de Cannabis Medicinal (Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal de Jujuy)⁶³



Las figuras son propiedad intelectual del Gobierno de la Provincia de Jujuy, cedidas con el propósito de la publicación del presente artículo

ofrecer en 2022 una capacitación de la Universidad Hebrea de Jerusalén.

– *Asegurar el acceso de la medicación cannábica a los pacientes*, mediante la transición de un régimen de prescripción de excepción a uno de prescripción estandarizada de cannabis medicinal, a través de una receta manuscrita simple, o de una receta digital incorporada al sistema informático vigente de la provincia (*Xeilon*). Este sistema electrónico, durante el aislamiento por la pandemia COVID-19, demostró buenos resultados de trazabilidad, acceso, seguridad, y monitoreo de la prescripción y de los profesionales médicos habilitados para la prescripción.

3. Programa de investigación, desarrollo e innovación de cannabis medicinal

En esta área se cumplen las siguientes acciones:

a.- *Estudios de investigación científica* bajo normas establecidas por el “Comité provincial de ética de la investigación en salud” del Ministerio de Salud. Las actividades en desarrollo en esta instancia son:

– *Registro de farmacovigilancia de cannabis*, para obtener evidencia científica de la vida real respecto a la eficacia y la seguridad de *Cannava CBD10*[®]. Los registros observacionales de Quebec (Canadá)⁶⁵ con más de 3000 pacientes incluidos y de Minnesota (EE.UU.)⁶⁶ que reclutó 1120 pacientes con cáncer, reportaron evidencia

científica del cannabis medicinal como un fármaco seguro y eficaz bajo prescripción médica. Esta evidencia fue tomada como base del desarrollo local⁶⁷.

– *Investigación de cannabis medicinal*. En la actualidad, junto al Instituto de Medicina Traslacional de la Universidad Austral, se está desarrollando una investigación pre clínica de cannabis medicinal aplicado al tratamiento de la neurotoxicidad por quimioterapia.

b.- *Estudios multidisciplinarios de innovación* biotecnológica y de promoción del conocimiento y aprovechamiento de la planta de cannabis.

c.- *Mejoramiento genético y banco de germoplasma*, destinado a la conservación de la diversidad genética y a la producción de semillas que mejor se adapten por sus atributos medicinales a las condiciones ambientales de nuestra región para el abastecimiento local y regional.

Evaluación preliminar y perspectivas a futuro

En el Hospital Dr. Arturo Zabala de la ciudad Perico (Jujuy) se establecieron, desde octubre del 2021, los primeros consultorios públicos aplicados al tratamiento de cannabis medicinal. Los pacientes, adultos e infantes, asistidos en esta Institución fueron incluidos, en forma voluntaria, en

el registro de farmacovigilancia para el tratamiento de epilepsia refractaria. El método de medición de eficacia y seguridad consiste en recopilar información a partir de cuestionarios validados de auto administración para el paciente y/o tutor del paciente. La información, exenta de los datos sensibles, se traslada a una base digital para su posterior análisis estadístico. El primer análisis preliminar ha reportado beneficio clínico y seguridad en 51 pacientes ingresados al registro.

Desde diciembre de 2021 se concretó la distribución, en todas las farmacias de la provincia de Jujuy, del producto *Cannava CBD10*[®]. Se provee bajo gratuidad a pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria quienes:

- No cuenten con cobertura social: asistidos en el Hospital Zabala de Jujuy o
- Cuenten con la cobertura de la obra social provincial (ISJ) y el diagnóstico de discapacidad emitido por la Dirección de Discapacidad del Ministerio de Salud provincial: asistidos fuera del ámbito hospitalario público.

Estas dos situaciones constituyen aproximadamente el 90% de los pacientes con esta patología. La provisión, en los casos que no se enmarquen en estas dos situaciones, se realiza a cargo del paciente. Cabe aclarar que el producto tiene el costo más accesible del mercado nacional (un tercio a un sexto del costo comparado con otros productos nacionales e importados). En 2023 esperamos, con la autorización por la ANMAT, gestionar la inclusión de estos casos a la cobertura social y la distribución a todo el país.

Conclusiones

El redescubrimiento de la potencia científica y terapéutica del cannabis se ha consolidado como una política de salud pública en la provincia de Jujuy y se materializa en el complejo de biotecnología de Cannava.

La regulación legal actual de la Argentina, permitió que una provincia, se haga eco de necesidades de salud insatisfechas y desarrolle herramientas institucionales de actuación que van desde la producción pública de ingredientes farmacéuticos activos y productos terminados, hasta la creación de guías de manejo clínico, capacitación y formación, incorporación de tecnología de punta, transferencia de conocimientos y puesta en marcha de consultorios públicos permanentes focalizados en la temática.

Este abordaje, que tiene como misión principal poner a disposición de la población productos seguros, eficaces, de calidad farmacéutica y asequibles, no solo impacta en el objetivo de cerrar las brechas de prestación, sino que además se perfila como una industria altamente especializada que generará recursos genuinos para la economía local.

La investigación científica es otro punto a destacar, ya que la empresa pública participa de proyectos de investigación que tienden a generar mayor conocimiento y mejor evidencia sobre el fenómeno en cuestión.

Hasta el momento Jujuy es la primera y única provincia argentina que puso en marcha un sistema integral de cannabis medicinal. Este modelo podría ser adaptado a otros ámbitos de la sanidad.

El acceso al cannabis medicinal en Argentina continúa evolucionando, con desafíos por resolver, en medio del creciente interés de la sociedad y la comunidad científica.

Agradecimientos: A la sociedad estatal Cannava y al Gobierno de Jujuy, por la concreción de un proyecto científico y tecnológico a favor de la salud y la calidad de vida de la comunidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sarma N, Waye A, Elsohly M, et al. Cannabis inflorescence for medical purposes: USP considerations for quality attributes. *J Nat Prod* 2020; 83: 1334-51.
2. Koltai H, Namdar D. Cannabis Phytomolecule 'entourage': from domestication to medical use. *Trends in Plant Science* 2020; 25: 976-84.
3. Abel E. Marijuana, the first twelve thousand years. *Plenum Press* (online) 1980. En: <https://cannabis-truth.yolasite.com/resources/Abel.%20marihuana%20the%20first%20twelve%20thousand%20years.pdf>, consultado marzo 2022.
4. Avello L, Pastene N, Fernandez R, et al. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Med Chile* 2017; 45: 360-7.
5. Crocq M. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci* 2020; 22: 223-8.
6. Prosk E, Arboleda MF, Rapin L, et al. The model of care at a leading medical cannabis clinic in Canada. *Complement Ther Med* 2021; 60: 102740-8.
7. Landschaft Y, Albo B, Mechoulam R, et al. Israeli Medical Cannabis- Good Clinical Practices. 2017. Israel: Ed. 1.1.
8. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large, unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 37-43.
9. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-7.
10. Devane W, Hanuš L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9.
11. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanuš L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
12. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 692-728.
13. Pertwee R. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 199-215.

14. Smith S, Wagner M. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35: 198-201.
15. Health Canada. Information for Health Care Professional – Cannabis and The Cannabinoids. 2018. En: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-use-marijuana/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-marihuana-marijuana-cannabinoids.html>; consultado marzo 2022.
16. Lough S. Growing the evidence base for medical cannabis. *CMAJ* 2015; 187: 955-6.
17. Cyr C, Arboleda M, Aggarwal S, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med* 2018; 4: 463-77.
18. Arboleda M, Prosk E, Cyr C, et al. Medical cannabis in supportive cancer care: lessons from Canada. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2999-3001.
19. MacCallum C, Russo E. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 12-9.
20. Jerushalmi S, Maymon M, Dombrovsky A, et al. Effects of steam sterilization on reduction of fungal colony forming units, cannabinoids, and terpene levels in medical cannabis inflorescences. *Sci Rep* 2021; 11: 13973-86.
21. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res* 2021; 3: 22-34.
22. Stella B, Baratta F, Della Pepa C, et al. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs* 2021; 81: 1513-57.
23. De Vito E. Argentina tiene su primera ley sobre el uso medicinal de la planta de cannabis. Historia y perspectivas. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 388-93.
24. Agnese O, Sueiro López R, Taito Vicenti L, et al. Cannabis medicinal en Argentina: perspectiva desde la salud pública. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria 2019; 22 (1): 001119. En: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/4215>; consultado marzo 2022.
25. Perlman A, McLeod H, Ventresca E, et al. Medical Cannabis State and Federal Regulations: Implications for United States Health Care Entities. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 2671-81.
26. Watson T, Hyshka E, Bonato S, et al. Early-Stage Cannabis Regulatory Policy Planning Across Canada's Four Largest Provinces: A Descriptive Overview. *Subst Use Misuse* 2019; 54: 1691-704.
27. Barron L, Gordon D. Cannabis in primary care. *Br J Gen Pract* 2019; 69: 594-5.
28. Zaami S, Di Luca A, Di Luca N, et al. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 1161-67.
29. Richard E, Althouse A, Arnsten J, et al. How medical are states' medical cannabis policies?: Proposing a standardized scale. *Int J Drug Policy* 2021; 94: 103202.
30. Shover C, Humphreys K. Six policy lessons relevant to cannabis legalization. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019; 45: 698-706.
31. Caulkins J, Kilborn M. Cannabis legalization, regulation, & control: a review of key challenges for local, state, and provincial officials. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019; 45: 689-97.
32. Haug N, Kieschnick D, Sottile J, et al. Training and Practices of Cannabis Dispensary Staff. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; 1: 244-51.
33. Benedict K, Thompson G, Jackson B. Cannabis Use and Fungal Infections in a Commercially Insured Population, United States, 2016. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1308-10.
34. Remington T, Fuller J, Chiu I. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient with diabetes and marijuana use. *CMAJ* 2015; 187: 1305-8.
35. Stone T, Henkle J, Prakash V. Pulmonary mucormycosis associated with medical marijuana use. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 176-9.
36. Shapiro B, Hedrick R, Vanle BC, et al. Cryptococcal meningitis in a daily cannabis smoker without evidence of immunodeficiency. *BMJ Case Rep* 2018; bcr2017221435. doi: 10.1136/bcr-2017-221435.
37. Pratt M, Stevens A, Thuku M, et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev* 2019; 8 :320-55.
38. Andrae M, Carter G, Shaparin N, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain* 2015; 16: 1221-32.
39. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodríguez I, Nuñez-González S, et al. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20: 12-27.
40. Campbell G, Stockings E, Nielsen S. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269: 135-44.
41. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): *National Academies Press (US)*; 2017. PMID: 28182367.
42. Sanz A, Zudaire M, Morejóna B, et al. Cómo responder al paciente con cáncer avanzado que nos plantea el uso de cannabis como tratamiento sintomático. *Med Paliat* 2014; 21: 79-88.
43. Redinger M, Fledderman N, Crutchfield P. An Ethical Framework to Manage Patient Requests for Medical Marijuana. *J Am Board Fam Med* 2020; 33: 147-51.
44. Karanges E, Suraev A, Elias N, et al. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2018; 8: e022101.
45. Braun I, Wright A, Peteet J, et al. Medical Oncologists' Beliefs, Practices, and Knowledge Regarding Marijuana Used Therapeutically: A Nationally Representative Survey Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1957-62.
46. Ituarte C, Morales G, Yecora A, et al. Grupo de trabajo de cannabis medicinal: encuesta provincial a médicos. XXV Congreso Argentino e Internacional de Oncología Clínica. Presentación de trabajos, bloque 7, exposición oral. En: <https://www.aaoc.org.ar/videos-y-certificados-del-xxv-congreso-argentino-e-internacional-de-oncologia/>; consultado marzo 2022.
47. Glickman A, Sisti D. Prescribing medical cannabis: ethical considerations for primary care providers. *J Med Ethics* 2020; 46: 227-30.
48. General Assembly of the World Medical Association (WMA). WMA Statement on Medical Cannabis. 2017. En: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>; consultado marzo 2022.

49. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. United Nation 1961. En: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf; consultado marzo 2022.
50. Bewley-Taylor D, Jelsma M. Regime change: re-visiting the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs. *Int J Drug Policy* 2012; 23: 72-81.
51. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Drug Dependence recommends the appropriate scheduling of psychoactive substances within the international drug conventions. En: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/controlled-substances/unsg-letter-ecdd41-recommendations-cannabis-24jan19.pdf?sfvrsn=6070292c_2&download=true; consultado marzo 2022.
52. Hayry M. Prescribing cannabis: freedom, autonomy, and values. *J Med Ethics* 2004; 30: 333-6.
53. Banerjee R, Erridge S, Salazar O, et al. Real-World Evidence in Medical Cannabis Research. *Ther Innov Regul Sci* 2022; 56: 8-14.
54. Vasconcelos S, Silva A, Moreira M, et al. Bioethical analysis to the therapeutic use of Cannabis: Integrative review. *Nurs Ethics* 2019; 26: 96-104.
55. Abramovich V, Pautassi L. El derecho a la salud en los tribunales. Algunos efectos del activismo judicial sobre el sistema de salud en Argentina. *Salud Colectiva* 2008; 4: 261-82.
56. Ramella P. Aspectos del federalismo. La Ley t.1989, p. 1076. En: Id SAIJ: DACA890144; consultado marzo 2022.
57. Infoleg. Ley Nacional 27.350. Investigación Médica y Científica. Uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados. En: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000274999/273801/norma.htm>; consultado marzo 2022.
58. SAIJ. Ley Provincial 6.012. Regulación de la investigación científica y el uso medicinal y terapéutico de la planta de Cannabis. 2017. En: Id SAIJ: LPY0006012; consultado marzo 2022.
59. SAIJ. Ley Provincial 6.088. Cultivo de cannabis medicinal. 2018. En: Id SAIJ: LPY0006088; consultado marzo 2022.
60. Boletín Oficial. Decreto 6.622-S/2018. Expte. N° 700-244/2018. Programa provincial de promoción del cultivo y producción de cannabis con fines científicos, medicinales y/o terapéuticos. En: <http://boletinoficial.jujuy.gob.ar/wpcontent/uploads/2016/Boletines/2018/103A.pdf>; consultado marzo 2022.
61. Boletín Oficial. Decreto 2.686-S/2021. Expte. N° 700-151/2021. Creación del Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal. En: <http://boletinoficial.jujuy.gob.ar/wpcontent/uploads/2016/Boletines/2021/36-2021.pdf>; consultado marzo 2022.
62. Boletín Oficial. Decreto Acuerdo 3.703-S/2021. Marco normativo para la producción de medicamentos de la provincia de Jujuy. En: <http://boletinoficial.jujuy.gob.ar/wpcontent/uploads/2016/Boletines/2021/95A-2021.pdf>; consultado marzo 2022.
63. SAIJ. Decreto 3.944/2021. Registro Especial de Productos Farmacéuticos Derivados de Cannabis de Uso Terapéutico Humano y/o Veterinario. En: Id SAIJ: Y20210003944; consultado marzo 2022.
64. Grupo de Trabajo de Cannabis Medicinal de Jujuy. Guía de Manejo Clínico de Cannabis Medicinal. Versión 1. 2021. En: <https://cannava.com.ar/archivos/GuiaManejoClinico-CannabisMedicinal.pdf>; consultado marzo 2022.
65. Viganò A, Canac-Marquis M, Gamaoun R, et al. The Quebec Cannabis Registry: a pharmacovigilance and effectiveness study on the use of medical cannabis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2020; 38: 12109.
66. Anderson S, Zylla D, McGriff D, et al. Impact of medical cannabis on patient-reported symptoms for patients with cancer enrolled in Minnesota's Medical Cannabis Program. *J Oncol Pract* 2019; 15: 338-45.
67. Rapin L, Gamaoun R, El Hage C, et al. Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic. *J Cannabis Res* 2021; 3: 19.