



**REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON EL USO DE CANNABIS
MEDICINAL REPORTADAS A NIVEL MUNDIAL: ANALISIS VIGIACCESS**

DIANA MILENA ROA TORRES

diaroa@udca.edu.co

Código: 53072076

ELIANA PAULINA TORRES QUIROGA

elitorres@udca.edu.co

Código: 1020715635

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C.

2019

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A

**REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON EL USO DE CANNABIS
MEDICINAL REPORTADAS A NIVEL MUNDIAL: ANALISIS VIGIACCESS**

DIANA MILENA ROA TORRES

Código: 53072076

ELIANA PAULINA TORRES QUIROGA

Código: 1020715635

**PROYECTO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

DIRECTOR

JUAN SEBASTIÁN SABOGAL CARMONA

Químico Farmacéutico

Magister en Toxicología

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C.

2019

Nota de aceptación

Firma del jurado

Firma del jurado

Fecha:

DEDICATORIA

Queremos dedicar este trabajo principalmente a Dios por bendecirnos y darnos la fuerza, paciencia y sabiduría para continuar en este proceso y obtener uno de los anhelos más deseados de nuestra formación profesional.

A nuestras familias en especial a nuestras madres que son nuestro pilar más importante, que siempre nos acompañaron en este proceso de aprendizaje, trabajo y esfuerzo, motivándonos y apoyándonos constantemente para lograr este objetivo para nuestro crecimiento personal y profesional.

A nuestro director y profesor Juan Sebastián Sabogal, por su valioso acompañamiento y aporte a nuestra investigación, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

Diana Roa y Eliana Torres.

AGRADECIMIENTOS

Luz Marina Torres: gracias madre por tu amor, compañía y sacrificios durante estos años, por los consejos, valores y principios que me has inculcado, gracias a ti madre mía he llegado hasta aquí y ser quien soy, me siento orgullosa y me siento privilegiada de tenerte en mi vida.

Victoria Romero Roa: a ti hija mía, te agradezco por darme la fuerza para seguir luchando, por ser mi esperanza y mi fortaleza en tantos momentos difíciles, tú me inspiraste a culminar este sueño, esta meta tan anhelada y querer siempre lo mejor para las dos.

A mis hermanos por su apoyo incondicional durante todo este proceso, gracias por sus oraciones, consejos y palabras de aliento.

A mi compañera de grado agradezco por su confianza, paciencia, apoyo, esfuerzo, tiempo y conocimientos aportados, por motivarme siempre a salir adelante, los cuales me ayudaron para que este proceso fuera más enriquecedor.

También queremos agradecer, a nuestro director y profesor Juan Sebastián Sabogal, quien con su conocimiento y dedicación nos guio y direcciono para culminar esta etapa académica obteniendo este importante título profesional y por lo que estaremos agradecidas, deseándole muchos éxitos en sus proyectos profesionales y personales.

Diana Roa Torres

Elvira Quiroga Cabrera: A ti mi querida madre, mi guerrera, mi gran motivación, muchas gracias por tu apoyo incondicional, tu amor constante, cada uno de tus sacrificios y por luchar junto a mí durante todo este proceso, por no permitir que desfalleciera en este arduo camino, por cada uno de tus consejos e incondicional motivación para que día tras día logre culminar cada etapa en mi vida y ser una mujer perseverante para luchar por cada uno de mis sueños, por la ética y cada uno de tus volares que me has inculcado para ser de mí una mejor persona, una mejor profesional cada día, gracias a ti he podido llegar a esta etapa tan importante, me siento muy agradecida con Dios y la vida por tenerte junto a mí, Te Amo mucho mamita hermosa.

A mis hermanos por su amor y apoyo incondicional por cada consejo y motivación para continuar cada día y así poder cumplir mis sueños y objetivos.

A ti Jaime Soto, Amor mío, gracias por tu apoyo constante, por tu amor incondicional, por ser mi mayor felicidad y parte esencial en mi vida, por tu motivación para que día tras día luche por obtener y cumplir cada proyecto y sueño.

A ti Diana Roa, mi compañera de grado, por tu apoyo y confianza deposita en mí, por tus conocimientos aportados, por tu tiempo, dedicación, paciencia y motivación para culminar este proyecto.

A nuestro director de proyecto Juan Sebastián Sabogal por su dedicación, asesoría, por guiarnos y aportarnos sus conocimientos para culminar y hacer posible este proyecto.

Eliana Torres Quiroga.

ABREVIATURAS

SIGLAS	SIGNIFICADO
APA (DMS-IV-TR):	Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales.
CBD:	Cannabidiol
CBN:	Cannabinol
CB1	Receptor cannabinoide tipo 1
CB2	Receptor cannabinoide tipo 2
EM:	Esclerosis Múltiple
EMA:	Agencia Europea de Medicamentos.
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos
FDA:	<i>Food and Drug Administration, EE.UU</i>
FNE o UAE:	Fondo Nacional de Estupefacientes
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RAM o ADR:	Reacción adversa al medicamento.
RAM:	Reacción adversa al medicamento.
SPA:	Sustancia Psicoactiva
SRAM:	Sospecha a reacción adversa a medicamentos
THC:	Tetrahidrocannabinol

GLOSARIO

- **MEDICAMENTO**

Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad, así como los alimentos que posean una acción o se administren con finalidad terapéutica o se anuncien con propiedades medicinales. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos contribuyen a garantizar su calidad, estabilidad y uso adecuado (Decreto 780 del 2016 Minsalud, 2016)

- **PREPARACIÓN MAGISTRAL**

Es el preparado o producto farmacéutico para atender una prescripción médica, de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad. El objetivo de las preparaciones magistrales es satisfacer la necesidad individual de un paciente determinado, en relación con uno o más medicamentos que no se encuentran en el mercado nacional y que en criterio del médico tratante deben utilizarse en la farmacoterapia (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, 2017).

- **PRODUCTO FITO TERAPÉUTICO**

Es el producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen de material de la planta medicinal o asociaciones de estas, presentado en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos. También puede provenir de extractos, tinturas o aceites. No podrá contener en su formulación principios activos aislados y químicamente definidos. Los productos obtenidos de material de la planta medicinal que hayan sido procesados y obtenidos en forma pura no serán clasificados como producto fitoterapéutico (Decreto 1156 de 2018, Ministerio de Salud y Protección Social, 2018).

- **SUSTANCIA PSICOACTIVA**

Es toda sustancia de origen natural o sintético, lícita o ilícita, controlada o de libre comercialización, que al ser consumida o introducida en el organismo vivo puede producir dependencia y/o tolerancia y/o alterar la acción psíquica, ocasionando un cambio inducido en la función del juicio, del comportamiento o del ánimo de la persona (Ley 1787 del 2016 Secretaría del Senado, 2016).

- **CANNABIS**

Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe (Decreto 613 del 2017 Ministerio de Salud y Protección Social, 2017).

- **CANNABIS PSICOACTIVO**

Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es igual o superior al 1 % en peso seco (Decreto 613 del 2017 Ministerio de Salud y Protección Social, 2017).

- **CANNABIS NO PSICOACTIVO**

La planta, sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es inferior a 1 % en peso seco (Decreto 613 del 2017 Ministerio de Salud y Protección Social, 2017).

- **CANNABIS MEDICINAL**

Corresponde al uso de Sumidades floridas o con fruto de la planta de género Cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades), de sus preparados o de sus principios activos como metabolitos, llamados cannabinoides, entre ellos el tetrahidrocannabinol o THC, cannabidiol o CBD y

cannabinol o CBN los cuales son usado en algunas ocasiones para para tratar algunas enfermedades o aliviar síntomas (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, 2017).

- **CANNABINOIDES**

Los cannabinoides son sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, el sistema periférico y el sistema inmunitario, y de forma particular sobre los receptores cannabinoides. Pueden ser de origen vegetal, de origen humano o animal, o de origen sintético.

- **DELTA 9 TETRAHIDROCANNABINOL**

Es el principio activo más abundante en la planta y el más potente, lo que quiere decir que a una misma dosis genera un gran efecto a comparación de los otros cannabinoides.

- **DELTA 8 TETRAHIDROCANNABINOL**

Es un principio activo menos potente que el delta 9 THC, solo existe en pequeñas cantidades en la planta.

- **CANNABIDIOL (CBD)**

No interactúa con el receptor cannabinoide. Antagoniza el efecto psicotrópico del delta 9-THC.

- **CANNABINOL (CBN): CANNABINOIDE**

El cual tiene relación específica con el THC: a diferencia de las otras moléculas, este no proviene directamente de la planta de cannabis si no de la oxidación al aire libre de THC. Por consiguiente, en su degradación, el THC deja esta molécula con una baja tasa de efectos psicoactivos. El calor y la luz favorecen este proceso.

- **REACCION ADVERSAS**

Una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica. La expresión «**reacción adversa inesperada**» se refiere a una reacción cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con lo indicado en el prospecto o la autorización de comercialización del país en el que se produce la reacción o con lo que cabría esperar teniendo en cuenta las características del medicamento. Una reacción adversa **grave** es cualquier incidente médico que, a cualquier dosis utilizada normalmente en seres humanos:

- produzca la muerte
- exija la hospitalización del paciente o prolongue la hospitalización de un enfermo ya hospitalizado
- ocasione una discapacidad o incapacidad permanente o significativa, o
- sea potencialmente mortal (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019).

Las RAM han sido tipificadas según la clasificación clásica de Park y Coleman, quienes proponen cuatro categorías: A, B, C, D, y modificada, a su vez, por Edwards y Aronson, quienes incluyeron las categorías E y F, de acuerdo con la inicial de la palabra inglesa que define cada tipo de reacción:

A. Reacciones adversas tipo A, (aumentadas): Son reacciones dosis dependientes, y desde el punto de vista clínico, previsibles. Aparecen relativamente a menudo, y, en general, no revisten gravedad. Constituyen alrededor del 75% de todas las reacciones adversas de los fármacos y se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico; en general, se deben a un exceso de concentración a la altura de su lugar de acción, por la alteración de Procesos farmacocinéticos. Son más comunes en las personas mayores que en las jóvenes. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o estarlo a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica. Este tipo de reacciones

se consideran de poca importancia y se relacionan con molestias gastrointestinales, cefaleas, cambios en el patrón del sueño, malestar, etc. Pero al paciente que las experimenta le preocupan, y pueden ser un problema importante para el buen cumplimiento del tratamiento.

B. Reacciones adversas tipo B, (raras, anómalas): No dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas y son más graves que las anteriores. Incluyen las reacciones idiosincráticas, debidas a las características específicas del paciente con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles, y la Farmacovigilancia es de vital importancia para su conocimiento. Son reacciones cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y que solo aparecen en determinadas personas.

C. Reacciones adversas tipo C, (crónicas): Aparecen a consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden prolongarse por meses o, incluso, años.

Aparecen a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana.

D. Reacciones adversas tipo D, (demoradas, retrasadas):

Corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco, y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional, y no continuada. Ejemplos de este tipo de reacciones son las malformaciones teratogénicas y la carcinogénesis. Son bastante difíciles de detectar, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad para poder establecer una relación causa-efecto.

E. Reacciones adversas tipo E, (al final del uso): Ocurren al retirar la administración del medicamento. Su manejo consiste en reintroducir el medicamento y retirarlo lentamente. Ejemplos: el síndrome de retirada de opiáceos, o la isquemia miocárdica por retiro de betabloqueadores.

F. Reacciones adversas tipo F, (fallo inesperado de la terapia): Son reacciones adversas relacionadas con la dosis, y a menudo ocasionadas por interacciones medicamentosas. Su manejo se hace incrementando la dosis o considerando efectos de otra terapia concomitante. Ejemplo: dosis inadecuada de anticonceptivos orales; particularmente, cuando se los utiliza con inductores enzimáticos específicos.

- **LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)** son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Estos PRM suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir Resultados Negativos asociados a la Medicación.
 - Así los PRM pueden clasificarse en los siguientes tipos:
 - Administración errónea del medicamento
 - Conservación inadecuada del medicamento
 - Dosis, pauta y/o duración no adecuada
 - Duplicidad de dosis
 - Errores en la dispensación
 - Errores en la prescripción
 - Incumplimiento (no adherencia)
 - Interacciones
 - Otros problemas de salud que afectan al tratamiento (comorbilidades)
 - Probabilidad de efectos adversos
 - Problema de salud insuficientemente tratado
 - Características personales del paciente
 - Contraindicación
 - Otros (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019)

- **ERROR DE MEDICACION**

cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización, (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019)

- **FARMACOVIGILANCIA**

Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos (Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos INVIMA, 2015).

- **DROGODEPENDENCIA**

Según la APA (DMS-IV-TR) “la característica esencial de la dependencia de sustancias consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, conductuales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella” y añade que “existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, a una clínica de abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia”.

- **UMC (UPPSALA MONITORING CENTRE)**

El Centro de Monitoreo de Uppsala es el líder mundial en la ciencia de la farmacovigilancia promoviendo la seguridad del paciente al vigilar y evaluar los diferentes beneficios y riesgos de los medicamentos para permitir una toma de decisiones terapéuticas más seguras y acertadas. Este se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos

en la que constan ya más de tres millones de notificaciones. El Centro de Monitoreo de Uppsala analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento, el evaluar los peligros e investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces (Uppsala Monitoring Centre (UMC), 2018).

- **VIGIACCESS**

Es una base de datos de acceso público que permite navegar y ver datos sobre posibles sospechas de reacciones adversas a medicamentos recopilados por las autoridades nacionales de medicamentos en más de 110 países y abarca más de 100000 productos medicinales diferentes. La información sobre sospecha de reacciones adversas puede ser consultada por grupo de edad, sexo del paciente, año de reporte, ubicación geográfica y clasificación sistema/órgano. VigiAccess es importante para cualquier actor involucrado en políticas de salud y toma de decisiones, desde autoridades regulatorias hasta prescriptores y médicos. Además, VigiAccess ofrece a los pacientes de todo el mundo una herramienta que les permitirá conocer mejor la seguridad de los medicamentos y les permitirá tener un papel más informado y un mejor control de su propia salud (Uppsala Monitoring Centre (UMC), 2018)

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA-----	4
AGRADECIMIENTOS-----	5
ABREVIATURAS-----	7
GLOSARIO-----	8
TABLA DE ILUSTRACIONES-----	20
LISTADO DE GRAFICAS-----	21
LISTADO DE TABLAS-----	22
LISTADO DE ANEXOS-----	23
1. INTRODUCCIÓN-----	24
2. OBJETIVOS-----	26
2.1. OBJETIVO GENERAL-----	26
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS-----	26
3. MARCO TEÓRICO-----	27
3.1. <i>Historia del Cannabis Medicinal</i> -----	27
3.2. <i>Biología de la Planta</i> -----	31
3.3. <i>Aspectos químicos</i> -----	33
□ FITOCANNABINOIDES-----	33

<input type="checkbox"/>	<i>Tipo Cannabigerol (CBG):</i> -----	34
<input type="checkbox"/>	<i>Tipo de cannabicromeno (CBC):</i> -----	35
<input type="checkbox"/>	<i>Tipo de cannabidiol (CBD):</i> -----	35
<input type="checkbox"/>	<i>Tipo de tetrahidrocannabinol:</i> -----	35
<input type="checkbox"/>	<i>Tipo Cannabicyclol (CBL):</i> -----	36
<input type="checkbox"/>	<i>Tipos de cannabinol (CBN):</i> -----	36
<input type="checkbox"/>	TERPENIODES -----	36
	<i>3.4. Tipos de cannabinoides</i> -----	37
	<i>3.5. Productos terapéuticos a base de cannabis</i> -----	37
<input type="checkbox"/>	EXTRACTOS Y RESINAS -----	38
<input type="checkbox"/>	ACEITES Y TINTURAS -----	39
	<i>3.6. Cannabidiol</i> -----	39
	<i>3.7. Cannabinoides sintéticos</i> -----	42
	<i>3.8. Aplicaciones terapéuticas del Cannabis</i> -----	43
<input type="checkbox"/>	ESCLEROSIS MÚLTIPLE-----	43
<input type="checkbox"/>	NÁUSEAS Y VOMITO-----	44
<input type="checkbox"/>	DOLOR-----	44
	<i>3.9. Potenciales usos terapéuticos</i> -----	44
<input type="checkbox"/>	EPILEPSIA -----	44
<input type="checkbox"/>	TRASTORNOS ALIMENTARIOS -----	44
<input type="checkbox"/>	GLAUCOMA-----	45
<input type="checkbox"/>	NEURO DEGENERACIÓN Y NEURO PROTECCIÓN-----	45

<input type="checkbox"/>	CÁNCER -----	45
<input type="checkbox"/>	SOMNÍFERO -----	46
	<i>3.10. Propiedades fisicoquímicas: -----</i>	<i>46</i>
	<i>A. Farmacocinética del CBD: -----</i>	<i>46</i>
<input type="checkbox"/>	ABSORCIÓN: -----	46
<input type="checkbox"/>	DISTRIBUCIÓN: -----	46
<input type="checkbox"/>	METABOLISMO Y ELIMINACIÓN: -----	47
	B. FARMACOCINÉTICA DEL THC: -----	47
<input type="checkbox"/>	CINÉTICA. -----	47
<input type="checkbox"/>	ABSORCIÓN. -----	47
<input type="checkbox"/>	DISTRIBUCIÓN. -----	47
<input type="checkbox"/>	METABOLISMO. -----	48
<input type="checkbox"/>	EXCRECIÓN. -----	48
	<i>3.11. Mecanismo de acción -----</i>	<i>48</i>
	<i>3.12. Contexto legal -----</i>	<i>49</i>
	4. METODOLOGÍA -----	51
	4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN -----	51
	4.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN -----	51
	4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO -----	51
	4.4. SELECCIÓN DE VARIABLES -----	51

4.5. VARIABLES DESCRIPTORAS DEL EVENTO -----	52
4.6. CRITERIO DE INCLUSIÓN -----	52
4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN -----	52
4.8. MATERIALES-----	52
4.9. MATERIAL BIBLIOGRÁFICO -----	52
4.10. MATERIAL INFORMÁTICO-----	52
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN-----	53
6. CONCLUSIONES-----	73
7. RECOMENDACIONES-----	75
8. IMPACTO ESPERADO -----	76
9. BIBLIOGRAFÍA-----	77
10. ANEXOS -----	87
ANEXO N°1 TABLA DESCRIPTORA-----	87
ANEXO N° 2 ARTÍCULO CIENTÍFICO-----	107
ANEXO N°3 PIEZA COMUNICATIVA -----	127

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Línea del tiempo con aspectos culturales y medicinales del cannabis.....	30
Ilustración 2: Cannabis sativa <i>Linnaeus</i> del Medizinal-Pflantzen de Franz Eugen Köhler, 1887, Alemania.....	31
Ilustración 3: <i>Trichomas de Cannabis sativa L.</i>	32
Ilustración 4: Taxonomía cannabis sativa L	33
Ilustración 5: Ejemplos de fitocannabinoides de Cannabis sativa	34
Ilustración 6: Estructura química de los cannabinoides más importantes	40
Ilustración 7: Estructura de los cannabinoides sintéticos más representativos.	42
Ilustración 8: Como trabajan los Cannabinoides.	43

LISTADO DE GRAFICAS

Gráfica 1: Reporte por grupos de edad de eventos adversos al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAcces para el Cannabis Medicinal 1994-2019.	59
Gráfica 2: Reporte de eventos adversos respecto al sexo al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.....	61
Gráfica 3: Reporte anual de eventos adversos al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.....	63
Gráfica 4: Reporte de eventos adversos de acuerdo a su distribución geográfica al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para Cannabis Medicinal 1994-2019.	65

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Taxonomía cannabis sativa L	33
Tabla 2: Variables.....	51
Tabla 3: Reporte por Clase Sistema/Órgano de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.	65
Tabla 4: Reporte principales descriptores de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.	72
Tabla 5: Eventos adversos de acuerdo a su clasificación sistema/órgano con Cannabis Medicinal estudiados de acuerdo con el Programa mundial de Farmacovigilancia 1994-2019.	87

LISTADO DE ANEXOS

- Anexo 1:** Eventos adversos de acuerdo a su clasificación sistema/órgano con Cannabis Medicinal estudiados de acuerdo con el Programa mundial de Farmacovigilancia 1994-2019.
- Anexo 2:** Artículo científico Reacciones adversas relacionados con el uso de cannabis medicinal a nivel mundial: analisis vigiaccess
- Anexo 3:** Pieza comunicativa sobre Cannabis Medicinal.

1. INTRODUCCIÓN

El Cannabis procede de la planta del cáñamo o *Cannabis sativa*, contiene más de 400 compuestos y sustancias químicas llamadas cannabinoides. Durante los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las propiedades del cannabis en el organismo y se ha descrito la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. Paralelamente se han realizado múltiples estudios, principalmente sobre sus efectos farmacológicos, adversos y terapéuticos (Farmacología clínica del cannabis, 2005).

Los cannabinoides más importantes son los cannabinoides delta-9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD) y cannabidol (CBN), principales responsables de causar sus efectos y propiedades medicinales.

Existen diversos tipos de cannabinoides según su origen, podemos hablar de fitocannabinoides (se encuentran en la planta Cannabis Sativa), endógenos o endocannabinoides (los producen los animales y el cuerpo humano) y, por último, cannabinoides sintéticos, es decir, diseñados artificialmente en laboratorios.

A través del tiempo el uso del Cannabis ha ganado importancia en diversos países para uso medicinal, gracias a sus potentes beneficios. De acuerdo a varios estudios hay evidencias de que el cannabis ha ayudado a paliar los síntomas asociados a varias enfermedades como la artritis, osteoartritis, fibrosis quística, esclerosis múltiple, entre otros (Kalapa Clinic, 2018).

Estudios científicos de países como Uruguay, Chile y algunos países europeos demuestran los diferentes beneficios medicinales que tiene esta planta, como también la FDA en Estados Unidos de Norte America (*Food and Drug Administration*) aprobó su uso para controlar náuseas, vómitos producidos por quimioterapia, radioterapia y para estimular el apetito en pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En el Reino unido se aprobó el uso de nabiximoles, medicamento útil para aliviar el dolor neuropático crónico y la

espasticidad muscular de la esclerosis múltiple (sativex). No obstante, se han reportado diferentes eventos adversos tras la administración de estos medicamentos, la ciencia cada día trata de enfocarse en realizar nuevos estudios, para poder minimizar estos efectos y mejorar la calidad de vida del paciente (Alveart, 2015).

Estos compuestos del cannabis Medicinal también se han usado para tratar otras afecciones neurológicas incluidas el síndrome de Tourett y diversos tipos de dolor. Se han usado solos o con otros analgésicos para tratar el dolor relacionado con el cáncer, y pueden ser útiles en otros tipos de dolor crónico, incluidos la fibromialgia y el dolor neuropático relacionado con la diabetes mellitus. Se ha sugerido que estos compuestos pueden ser útiles en otras afecciones, incluida la artritis reumatoidea, osteoartritis y otros tipos de dolor musculo esquelético agudo y crónico (Ciccone, 2017).

Se requieren estudios de mayor amplitud que permitan el aval del uso del Cannabis Medicinal donde se indique su eficacia terapéutica, y de igual manera que las instituciones encargadas del control del mismo regulen de manera organizada su uso por medio de leyes y manuales de procedimiento (Cabrero-Castel, Abanades, Fiz, & Farré, 2005).

Hay pocos estudios que evidencian los beneficios terapéuticos y su perfil de seguridad, por esta razón, con esta investigación queremos resaltar los diferentes eventos adversos tras el uso del Cannabis para tratamientos médicos, y de igual manera caracterizar la información y aportar datos específicos con relación a este tema, teniendo en cuenta que ya en nuestro país se reglamentó el uso de Cannabis Medicinal.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Caracterizar los eventos adversos con cannabis de uso medicinal reportados al programa mundial de fármaco vigilancia VigiAcces durante el periodo de enero 1994 a Abril de 2019.

2.2. Objetivos Específicos

- Describir los reportes de eventos adversos con Cannabis Medicinal reportados al Programa Mundial de farmacovigilancia VigiAcces entre los años 1994 al Abril de 2019.
- Realizar un artículo científico con los resultados de la investigación para ser sometido a publicación.
- Proponer una pieza comunicativa dirigida a pacientes y al personal de salud, basada en identificación, prevención, tratamiento y reporte de eventos adversos de Cannabis Medicinal.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Historia del Cannabis Medicinal

Actualmente hay mucha controversia con el uso del *Cannabis* en la aplicación médica, sin embargo, se puede evidenciar que el uso de esta planta se ha realizado en numerosas culturas, y que hoy en día gran parte de los aspectos culturales no se ha basado en las evidencias históricas ni en los hallazgos recientes, y que por lo consiguiente su aplicación se ha relacionado con el uso recreacional, el narcotráfico y sus implicaciones legales, éticas y sociales.

Históricamente el *Cannabis* proviene de China hacia el año 4000 AC, con hallazgos de semillas y de los cuales se les atribuye un papel importante en la producción de textiles, cuerdas, papel y aceite. El primer registro de su uso en medicina proviene de Pen-ts'ao ching, la farmacopea más antigua del mundo, Aunque compilado entre 0-100 dC, el Pen-ts'ao se ha atribuido al emperador Shen-nung, que gobernó durante 2700 aC. Reconoce que el *Cannabis* es útil para más de 100 enfermedades, como el dolor reumático, la gota y la malaria. El Pen-ts'ao ching también menciona los efectos psicoactivos del *Cannabis* que indican que “el ma-fen (fruto del cannabis), si se toma a largo plazo, haciendo una comunicación con los espíritus y aligere el cuerpo”. Entre el 117 y el 207 dC, Hua T'o, médico de la época y fundador de la cirugía china, describió el *Cannabis* como un analgésico. Según informes, utilizó una mezcla de *Cannabis* y vino para anestesiarse a sus pacientes antes de la cirugía. A medida que aumentó el consumo de *Cannabis* en China, se extendió hacia el oeste, llegando a la India en 1000 a.C. (Blair, Arnav, Chow, Hatim, & Merrick , 2016).

El *Cannabis* se dispersó rápidamente por toda la India fue ampliamente usada en aplicaciones medicinales y recreacionales, se adoptó y se aplica a las prácticas religiosas, ganando mención en el Atharva Veda, escritura védica del hinduismo y considerándose una de las cinco plantas sagradas del hinduismo, debido a este

uso religioso fue posible explorar los beneficios medicinales del *Cannabis* lo que llevó al descubrimiento de que el *Cannabis* se puede usar para tratar una gran cantidad de enfermedades y dolencias. Los usos generales en la India incluyen el uso como analgésico, anticonvulsivo, anestésico, antibiótico y antiinflamatorio. Estas propiedades permitieron el tratamiento de muchas enfermedades, como la epilepsia, la rabia, la ansiedad, el reumatismo e incluso las afecciones respiratorias como la bronquitis y el asma.

En el Tíbet, el *Cannabis* se consideraba sagrado, se usaba mucho en medicina y en el budismo tántrico para facilitar la meditación. En la medicina árabe, el *Cannabis* fue considerado como un tratamiento eficaz para la epilepsia. En la década de 1300, los comerciantes árabes trajeron *Cannabis* de la India a África, donde se usaba para tratar la malaria, la fiebre, el asma y la disentería. Los usos terapéuticos del *Cannabis* se introdujeron por primera vez en la medicina occidental en 1839, cuando el médico irlandés William O'Shaughnessy publicó "Sobre los preparados de cáñamo indio o gunjah" O'Shaughnessy encontró *Cannabis* por primera vez mientras trabajaba como médico en la India, con la British East India Company. Interesado, estudió la literatura existente sobre el *Cannabis* y consultó con ancianos y curanderos para comprender los usos recreativos y medicinales del *Cannabis* en la India, (Blair, Arnav, Chow, Hatim, & Merrick , 2016), descubrió que tenía propiedades analgésicas y sedantes luego de haber realizado varios estudios y aplicaciones del *Cannabis* en animales para valorar la toxicidad el cannabis. Tras muchas investigaciones realizadas obtuvo gran éxito con logro calmar los espasmos musculares causados por el tétano y la rabia.

En 1850 el *Cannabis* fue incluido en la farmacopea de Estados Unidos, con muchas indicaciones, incluidas las neuralgias, el alcoholismo, la adicción a los opiáceos, la gota, los trastornos convulsivos, las alteraciones mentales, los cólicos menstruales, la hemorragia menstrual excesiva, la disentería, el cólera, el tifo, la tonsilitis, el ántrax, la incontinencia y el tétanos, entre otras. El *Cannabis* era el principal

analgésico utilizado antes de aparecer la aspirina y los opiáceos, (Téllez Mosquera, Marihuana Cannabis, Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos Terapéuticos, 2015).

El consumo de *Cannabis* en la medicina continuó creciendo, llegando a su máximo nivel a fines del siglo XVIII, principios del siglo XIX, cuando se podía encontrar fácilmente en productos farmacéuticos de venta libre, (Blair, Arnav, Chow, Hatim, & Merrick, 2016)

En 1928 el *cannabis* fue añadido a la lista de drogas prohibidas en el Acta de sustancias peligrosas del Reino Unido (Téllez Mosquera, Marihuana Cannabis, Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos Terapéuticos, 2015)

En la década de 1930, hubo un aumento en el uso recreativo entre todos los ciudadanos de los EE. UU. Dos compañías farmacéuticas, Eli-Lily y Parker Davis, empezaron a producir preparados estandarizados potentes de *Cannabis* como analgésico, antiespasmódico y sedante. (Téllez Mosquera, Marihuana Cannabis, Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos Terapéuticos, 2015)

En 1941 el *Cannabis* fue eliminado por completo de la farmacopea americana. Durante las siguientes dos décadas, el consumo de *Cannabis* en la medicina fue prácticamente inexistente, y no fue hasta la década de 1970 cuando se reavivaron los intereses médicos.

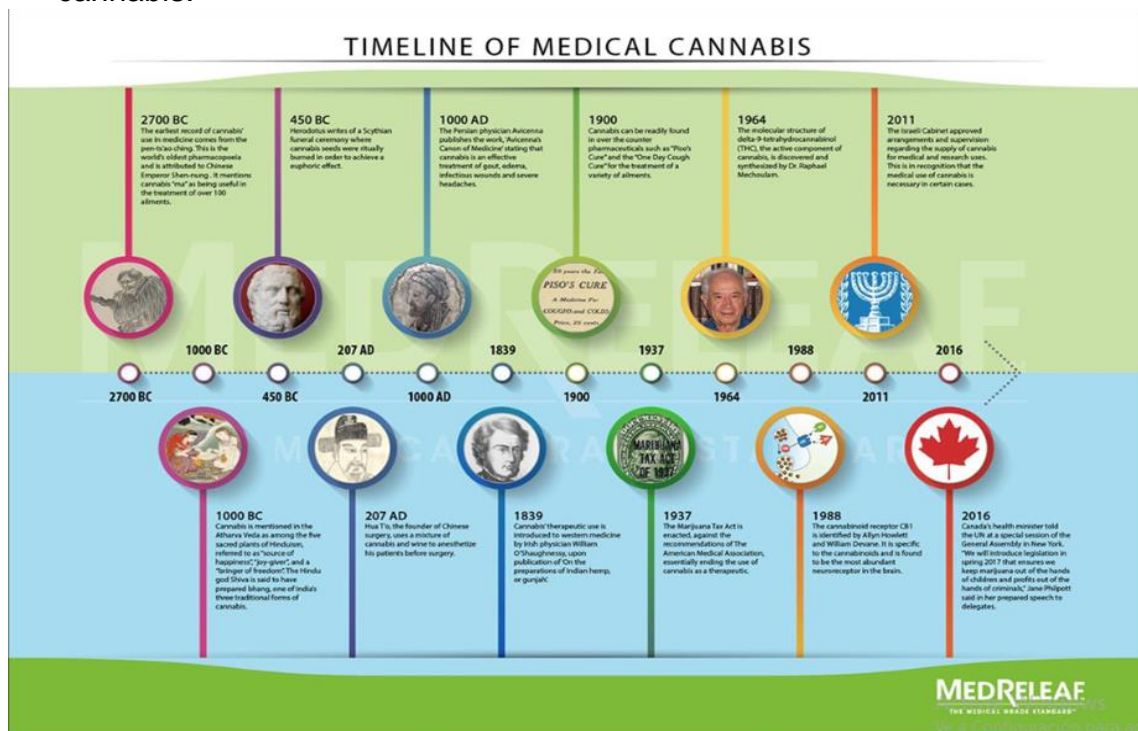
La prevalencia del consumo recreativo de *Cannabis* aumentó significativamente a principios de la década de 1970, aumentando un 5% de las personas que informaron haber consumido *Cannabis* en 1967, al 44% en 1971. Este aumento masivo en el uso recreativo trajo el *Cannabis* al centro de atención, y con el descubrimiento del componente activo del cannabis, Δ^9 -THC, por Gaoni y Mechoulam en 1964, fue posible aislar el componente principal, haciendo posible el estudio y la cuantificación de sus efectos.

En 1988, se identificó el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Se descubrió que era

el sitio de unión del THC y el receptor de neurotransmisores más abundante en el sistema nervioso central. Este descubrimiento fue seguido por la identificación de un segundo receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2), localizado principalmente en el sistema nervioso periférico y en las células inmunes. La presencia de receptores de cannabinoides, concentrados en células neuronales e inmunes, aludió a un posible modo de acción que podría ser la fuente de las propiedades analgésicas, sedantes e inmunorreguladoras del cannabis. (Blair, Arnav, Chow, Hatim, & Merrick , 2016).

En 1990, el descubrimiento de las vacunas contra el tétano y el desarrollo de analgésicos sintéticos como la aspirina, antipirina, hidrato de cloral entre otros, desarrollo de la aguja hipodérmica y su aplicación a los opiáceos, fueron los factores fundamentales para el consumo del *Cannabis* empezara a disminuir rápidamente.

Ilustración 1: Línea del tiempo con aspectos culturales y medicinales del cannabis.



Fuente tomada de: (Blair, Arnav, Chow, Hatim, & Merrick , 2016)

3.2. Biología de la Planta

Cannabis sativa también conocida como *Cañamo Indico* es una planta anual (germina, crece, florece y muere en el curso de un año) dioica (término que significa que cada individuo esta diferenciado entre macho y hembra), rara vez monoica, de la familia *Cannabaceae*, que ha formado tallos que, según las condiciones ambientales y la variedad genética, pueden alcanzar hasta 5 metros, cultivada principalmente en Asia Central (India y China) Desde entonces, se han encontrado en muchas regiones del mundo, incluido América. Desde la antigüedad, se ha utilizado como fuente de fibras, alimentos, aceite y medicina, así como para fines recreativos y religiosos a lo largo de los siglos. Contiene una serie de compuestos químicamente activos, como cannabinoides, terpenoides, flavonoides y alcaloides (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

Ilustración 2: *Cannabis sativa* Linnaeus del Medizinal-Pflanzten de Franz Eugen Köhler, 1887, Alemania.



Fuente tomada de: (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018)

Los compuestos más activos son los cannabinoides, una clase de compuestos terpenofenólicos, que se acumulan principalmente en la cavidad del tricoma de las flores femeninas. De los más de 100 cannabinoides identificados hasta ahora, el más potente es el trans- Δ -9-tetrahidrocannabinol (D9-THC), principalmente responsable de los efectos psicoactivos (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

Ilustración 3: *Tricomas de Cannabis sativa L.*



Fuente tomada de: (Bonini , Tambaro, Mastinu, & Maccarinelli, 2018)

Se produce una fruta única, pequeña, suave, de color gris pardo claro por flor y se propaga, gracias a la depredación de las aves. Además, *C. sativa* es rica en tricomas protuberancias glandulares epidérmicas que cubren las hojas, brácteas y tallos de la planta. Estos tricomas glandulares contienen metabolitos secundarios como fitocannabinoides, responsables de la defensa e interacción con herbívoros y plagas, y terpenoides, que generan el olor típico de *C. sativa* (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

Tabla 1: Taxonomía *cannabis sativa* L

TAXONOMÍA	
Reino	Plantae
División	Tracheophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Rosales
Familia	Cannabaceae
Género	Cannabis
Epíteto específico	sativa
Autor del epíteto específico	L.
Nombre científico	<i>Cannabis sativa</i> L.
Fenología	Flor/Fruto
Información adicional	Hierba terrestre. La planta alcanza hasta 6 m, Hojas compuestas, alternas, estipulas persistentes, palmiticompuestas, con exudado pegajoso. Inflorescencias verdosas. Aquenio pequeño.

Fuente Tomada de: (Jardin Botanico de Bogota José Celstino Mutis, s.f.)

3.3. Aspectos químicos

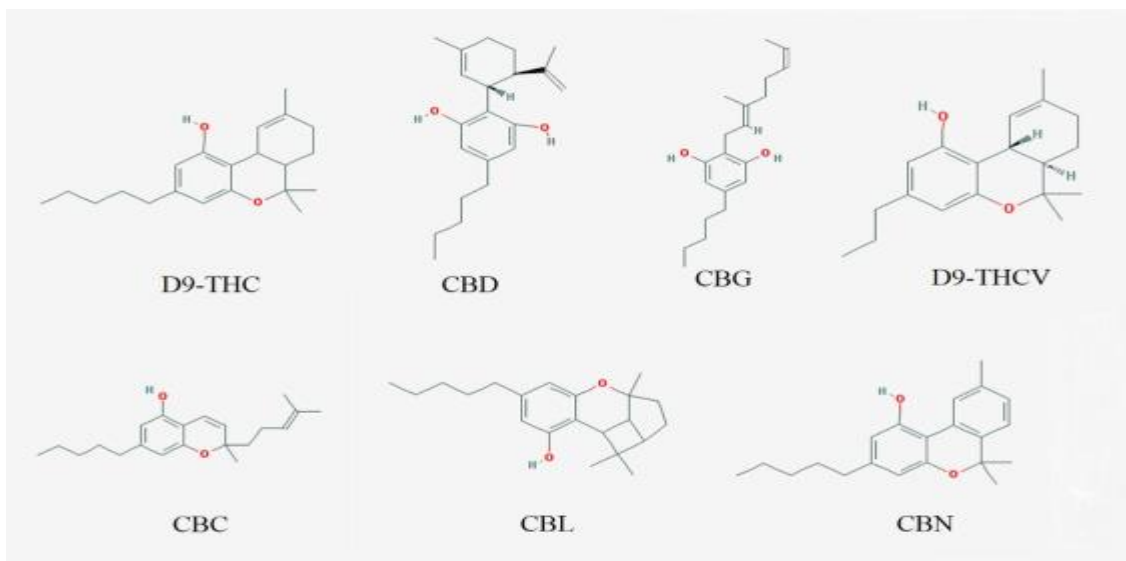
- **Fitocannabinoides**

Actualmente, se identificaron 538 compuestos naturales de *Cannabis sativa*. De estos, más de 100 son identificados como fitocannabinoides, debido a la estructura química compartida (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

Los fitocannabinoides tienen una estructura lipídica que constituyen un grupo de componentes terpenofenólicos C21 o C22 (por las formas carboxiladas), Además, están presentes principalmente en la resina secretada por los tricomas de las

plantas femeninas, clasificados en diez subclases, algunos de los cuales son productos de su degradación metabólica. Los fitocannabinoides más abundantes son el ácido delta-9-tetrahydrocannabinólico (THCA), el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido cannabinólico (CBNA), seguidos por el ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido cannabícroménico (CBCA) y el ácido cannabinodiólico (CBNDA). El THCA es el principal cannabinoide (Andre, Hausman, & Guerriero, 2016)

Ilustración 4: Ejemplos de fitocannabinoides de *Cannabis sativa*



Fuente tomada de: (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018)

Los fitocannabinoides se biosintetizan en condiciones ambientales extremas específicas de humedad, temperatura, radiación, nutrientes del suelo y parásitos, y se acumulan en los tricomas de *Cannabis sativa* como ácidos cannabinoides. La planta utiliza fitocannabinoides como defensa contra los herbívoros y parásitos (Premoli, Aria, Bonini, & Gianoncelli, 2019)

- **Tipo Cannabigerol (CBG):**

Estos fitocannabinoides tienen una estructura química heterogénea y no producen acción psicoactiva mediada por el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Los compuestos de tipo CBG muestran una mala inhibición de los

receptores de serotonina 5HT1A y se unen al receptor de mentol TRPM8 al bloquear su acción en las neuronas sensoriales. Es un agonista del receptor adrenérgico α -2Capaz de inhibir la liberación de catecolamina con sedación, relajación muscular y efectos analgésicos. La CBG disminuye las contracciones inducidas por la acetilcolina en la vejiga humana, y esta acción no se ve afectada por los antagonistas de los receptores cannabinoide tipo 1 (CB1) o receptores de cannabinoides tipo 2 (CB2) (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

- **Tipo de cannabicromeno (CBC):**

Desde un punto de vista estructural, el CBC es uno de los fitocannabinoides más estables; de hecho, se ha detectado en muestras centenarias de *Cannabis sativa* (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

- **Tipo de cannabidiol (CBD):**

El ácido cannabidiólico (CBDA) y el CBD son los fitocannabinoides más abundantes en las especies de cannabis para usos textiles. A pesar de la similitud estructural entre el CBD y el D9-THC, el CBD tiene un bajo agonismo para los receptores de cannabinoides; en particular, se considera como un modulador alostérico negativo de losreceptoresCB1 y CB2 (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

- **Tipo de tetrahidrocannabinol:**

El Delta Δ -9-tetrahidrocannabinol (D9-THC) es el compuesto clave de la *C. Sativa* con efectos psicoactivos mayores. El D9-THC en la *Cannabis sativa* extraído y purificado químicamente es inestable, se presenta como una goma amorfa que cambia rápidamente a marrón. La degradación del D9-THC es principalmente oxidativa, ya que se ha estimado en aproximadamente el 10% del producto puro, pero el CBN, el principal metabolito final, fue significativamente menor. Por lo tanto, *Cannabis sativa*

tiene otras vías metabólicas para la degradación de D9-THC como se hipotetiza.

Desde un punto de vista farmacológico, D9-THC es un agonista parcial en ambos receptores de cannabinoides: CB1, un modulador de los efectos psicoactivos, y CB2, un modulador de los efectos inmunológicos y antiinflamatorios (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

- **Tipo Cannabicyclol (CBL):**

Una mezcla racémica de fitocannabinoides que se produce durante el almacenamiento de las partes de *Cannabis sativa* en presencia de luz, pero con propiedades biológicas aún desconocidas.

- **Tipos de cannabinol (CBN):**

La concentración de CBN en los productos de *Cannabis sativa* depende de la edad y las condiciones de almacenamiento. El CBN es altamente estable hacia la degradación oxidativa. Además, muchos derivados de la degradación de CBN son los mismos que se obtienen por la aromatización oxidativa espontánea de D9-THC en *C. sativa*. Finalmente, se ha observado una baja afinidad de CBN por los receptores CB1 y CB2 (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

- **Terpenoides**

Más de 200 terpenoides, responsables de la fragancia de *Cannabis sativa*, se han identificado en la flor, en las hojas de la planta, y pueden representar el 10% del contenido de tricomas.

Limonene, myrcene y pinene son los más comunes y altamente volátiles, los terpenoides se producen como un mecanismo de defensa la cantidad de terpenoides aumenta con la exposición a la luz (condición estresante para la planta) pero disminuye con la fertilidad del suelo. Los terpenoides son moléculas lipófilas que interactúan con las membranas celulares de los animales, a nivel cerebral y periférico (Bonini, Mastinu, & Maccarinelli, 2018).

3.4. Tipos de cannabinoides

Los cannabinoides conforman un grupo de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir del tallo y las hojas florecidas de la planta cannabis sativa. Los preparados de la planta como el hachís y la marihuana se encuentran entre las drogas más consumidas en el mundo. La planta cannabis contiene más de 400 compuestos de los cuales 60 son considerados entre el grupo de los cannabinoides.

El Sistema Endocannabinoide o Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) se define como un complejo sistema endogeno de señalización que está ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos e interviene en múltiples vías metabólicas regulando de forma versátil la fisiología celular. Este sistema está constituido por los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides, las enzimas responsables de la síntesis e inactivación de estos y las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides, así como los sistemas de transporte (Lu & Mackie, 2016).

Los cannabinoides endógenos son lípidos de señalización considerados moléculas promiscuas, ya que activan no sólo los típicos receptores de cannabinoides CB1 y CB2, ambos acoplados a proteínas G, sino que también actúan sobre otros receptores, como el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1, transient receptor potential channel), los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors), la subunidad $\alpha 1$ del receptor de glicina y la subunidad $\beta 2$ del receptor GABA-A entre otros (Katona & Freund, 2012).

3.5. Productos terapéuticos a base de cannabis

Existe una gran variedad de productos cannábicos que los pacientes usan con fines terapéuticos. Entre ellos están los escasos medicamentos aprobados por las

agencias reguladoras norteamericana (Food and Drug Administration, FDA) y europea (European Medicines Agency, EMA): Marinol® (dronabinol) y Cesamet® (nabilona): análogos sintéticos de THC presentados en forma de cápsulas; Sativex® (nabiximols): extracto completo de cannabis con una proporción 1:1 de THC y CBD, presentado en forma de espray de aplicación en la mucosa oral; Epidiolex®: CBD puro extraído de la planta, presentado en forma de jarabe. El acceso a estas medicinas es extremadamente limitado tanto por motivos clínicos (falta de estudios que analicen eficacia en multitud de patologías), como económicos (los precios son en algunos casos desorbitados) y legales (en la inmensa mayoría de los países del mundo el uso de estos productos no está permitido). Además, estas medicinas tienen limitaciones farmacológicas: una ventana terapéutica muy estrecha en el caso de los compuestos puros; una ratio THC: CBD fijo en el caso del Sativex; y una farmacocinética lenta en todos ellos. Por todas estas razones, los pacientes están recurriendo a preparados alternativos. Los más comúnmente utilizados son las flores secas, los extractos, los aceites y las tinturas. Más recientemente se está extendiendo el uso de cremas, productos comestibles, supositorios y zumos de la planta cruda. (Atance, 2017)

• **Extractos y resinas**

Los preparados de cannabis más concentrados se denominan genéricamente extractos o resinas, y, dada la naturaleza hidrofóbica de los cannabinoides, se obtienen mediante la utilización de disolventes orgánicos (hexano, butano, acetona, benceno, isopropanol, etanol, etc.). Es importante señalar que la mayor parte de los disolventes de este tipo son muy tóxicos para el organismo y que los pacientes deberían abstenerse de utilizar productos que los contengan, aunque sea en cantidades mínimas. Este mensaje es especialmente importante para los pacientes que, por las características de su enfermedad, hacen un uso continuado de estas preparaciones. (Atance, 2017)

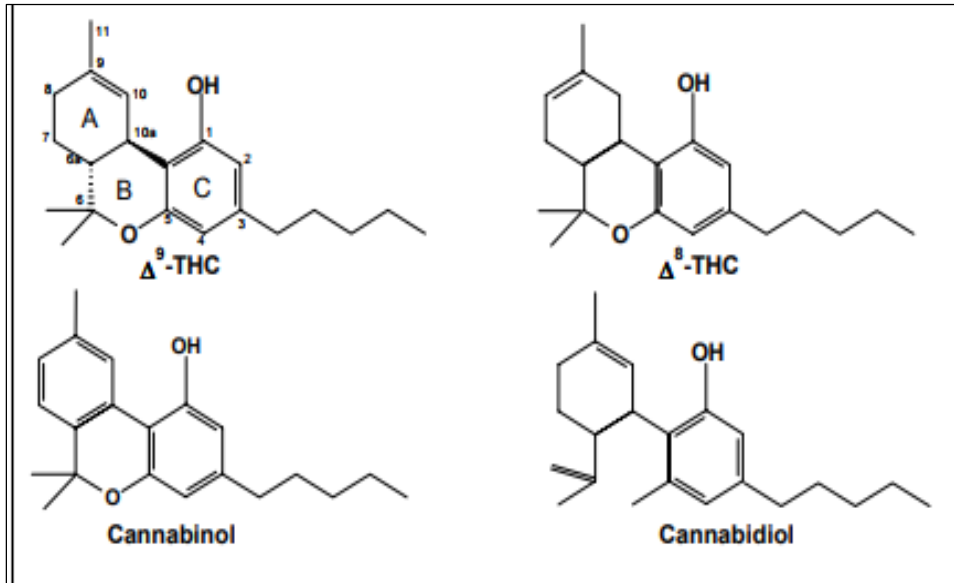
- **Aceites y tinturas**

Otros de los productos cannábicos más utilizados por los pacientes son los aceites. Se trata de elaboraciones menos concentradas que las resinas o extractos, ya que se obtienen mediante la dilución de estos en aceites vegetales o la maceración en los mismos (en frío o en caliente) de la planta cruda. Los aceites más utilizados son los de oliva, sésamo, coco y cáñamo. Cuando la dilución se hace en alcohol, las preparaciones se denominan tinturas. Estas fueron muy utilizadas en todo el mundo cuando el uso médico del cannabis era legal, pero no están muy extendidas en la actualidad por los perjuicios y la incomodidad que supone el consumo de alcohol de manera continuada, así como por la difícil estandarización al ser este un disolvente altamente volátil. (Atance, 2017)

3.6. Cannabidiol

El cannabidiol (CBD) no psicoactivo es un cannabinoide que actúa por un mecanismo diferente al del THC y comparte algunos de sus efectos terapéuticos. El cannabidiol (CBD) es un compuesto bicíclico, al estar el anillo de tetrahidropirano escindido. Es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos. Así, el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC (0,5 mg/kg), como por ejemplo los sentimientos de ansiedad y de pánico. (Atance, 2017)

Ilustración 5: Estructura química de los cannabinoides más importantes



Fuente tomada de: *Guía Básica sobre los Cannabinoides Sociedad Española De Investigación Sobre Cannabinoides*

Desde hace un tiempo ha adquirido protagonismo por diferentes razones. Por un lado, por su efecto modulador sobre el THC. Este efecto, si se administra previamente, es sinérgico y potencia el efecto del THC facilitando su paso a través de la barrera hematoencefálica. Al administrarlo conjuntamente, disminuye la ansiedad y taquicardia que puede aparecer al iniciar el consumo de THC. También se detecta una disminución del efecto psicoactivo. El CBD además posee propiedades antiinflamatorias, ansiolíticas, antidepresivas, analgésicas, antioxidantes, neuroprotectoras y antineoplásicas (en modelos animales).

Sabemos actualmente que el CBD tiene muy poca afinidad por los receptores CB1 y CB2. Parece ser que el CBD actúa a través de receptores 5HT1A, es decir receptores serotoninérgicos del tipo 1A. Se encuentran en el sistema nervioso central y tracto gastrointestinal. La serotonina o 5- hidroxitriptamina, es un neurotransmisor que se encarga de regular, por ejemplo, el sueño, el apetito, la libido, el estado de ánimo, la gestión del estrés, la agresividad, la temperatura corporal, el vómito, entre otras funciones fisiológicas. Cuando hay un desequilibrio

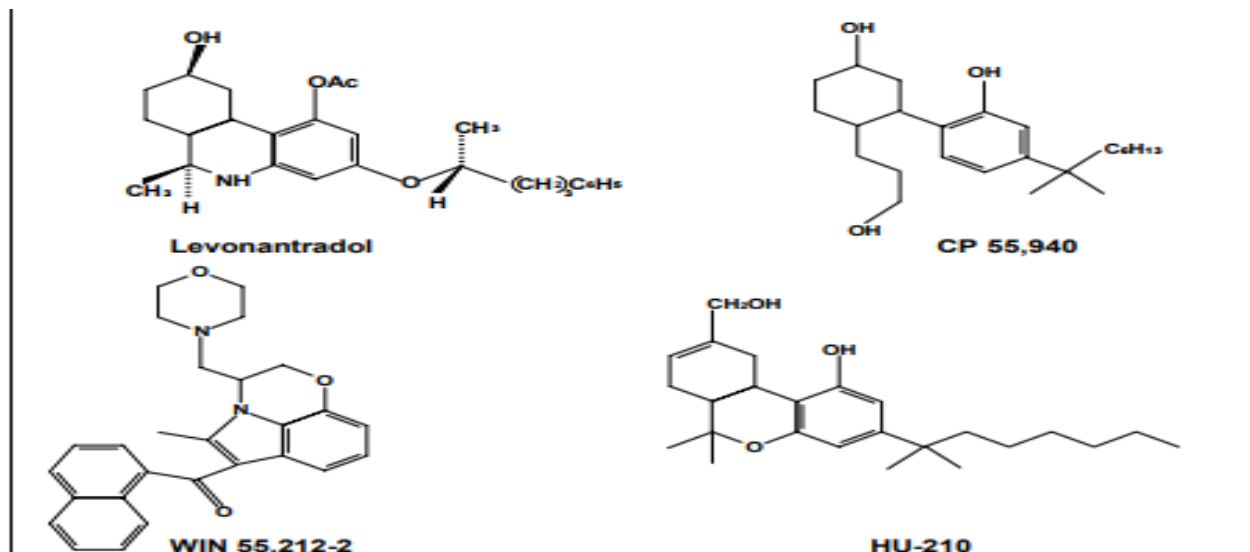
por falta de neurotransmisor, por ejemplo, pues se pueden alterar estas funciones. Si pensamos en los estados depresivos, esta sintomatología es frecuente. Pues bien, al actuar el CBD sobre estos receptores 5HT1A es por lo que tiene efecto ansiolítico, relajante, normalizador del humor, antidepresivo y regulador del sueño.

Por otro lado, el efecto antiinflamatorio y analgésico no se explica por esta vía. El CBD, además de otros cannabinoides como el THC, puede activar receptores llamados vaniloides de potencial transitorio, o TRPV (subfamilia de los receptores iónicos TRP), que básicamente se encuentran en el sistema nervioso central y periférico, vejiga, próstata, adipocitos, folículos pilosos, y se encargan de la transmisión, regulación y percepción del dolor o nocicepción y de la sensibilidad térmica. Son los principales responsables de la percepción del dolor. Son termo sensible, y al actuar sobre ellos conseguimos modular el dolor, y podemos obtener efecto analgésico. Nos queda todavía un efecto del CBD sin explicar, el antineoplásico o antiproliferativo. Los receptores GPR55, receptores acoplados a proteína G, son de la misma familia que los receptores clásicos CB1 y CB2, que también son receptores GPR, son considerados receptores huérfanos y no se consideran todavía receptores propios del SEC. Pues bien, cuando estos receptores se expresan en células cancerosas, su activación determina un incremento en el índice de proliferación celular. Favorecen la progresión tumoral. Sabemos que el CBD actúa como antagonista de receptores GPR55, es decir, los "bloquea", con lo cual se produce el efecto antiproliferativo. Y además es posible que el THC actúe como anticanceroso por la misma vía, como antagonista de receptores GPR55, pero parece ser que actúa de esta manera a dosis altas, a dosis bajas solo actúa sobre receptores CB2, y no se produce este efecto antiproliferativo. (Atance, 2017).

3.7. Cannabinoides sintéticos

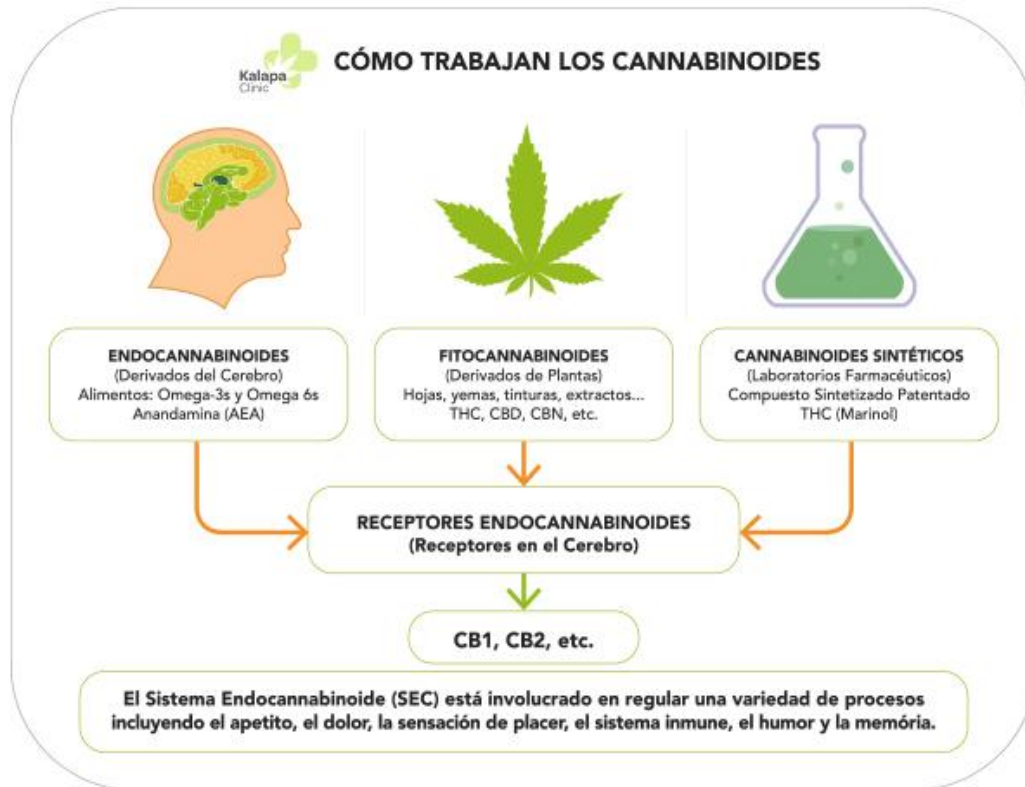
Los primeros cannabinoides sintéticos se desarrollaron en los años 70 con el fin de explorar las vías cannabinnérgicas endógenas. Pfizer generó el CP 55,940 y en los 80 y 90 aparecieron otros compuestos químicos (HU-210 y WIN 55,212) en el contexto de la investigación terapéutica. De hecho, es importante recordar que algunos de estos cannabinoides sintéticos, como la nabilona y el dronabinol, tienen utilidad médica por sus propiedades antieméticas para paliar las náuseas y los vómitos causados por los tratamientos quimioterápicos, o por sus propiedades orexigénicas en casos de anorexia causada por inmunodeficiencias. Actualmente existen más de 120 cannabinoides sintéticos, de los cuales sólo unos pocos están relacionados estructuralmente con el THC; la mayoría pertenecen al grupo de los indoles y presentan diferentes grados de afinidad por CB1 y CB2, pero con efectos farmacológicos más potentes que los del THC (Pazos Rodríguez & Grandes Moreno, 2017).

Ilustración 6: Estructura de los cannabinoides sintéticos más representativos.



Fuente tomada de: *Guía Básica sobre los Cannabinoides Sociedad Española De Investigación Sobre Cannabinoides*

Ilustración 7: Como trabajan los Cannabinoides.



Fuente tomada de: (Kalapa Clinic, 2018)

3.8. Aplicaciones terapéuticas del Cannabis

Algunos usos terapéuticos del cannabis aprobado son

- **Esclerosis múltiple**

El extracto oral del cannabis medicinal ha demostrado una mejora subjetiva a la espasticidad ocasionada por esta condición física. También se ha demostrado que el extracto del cannabis medicinal reduce el dolor ocasionado por la esclerosis múltiple. Asimismo, el uso de cannabis oral puede mejorar la rigidez muscular, mejora del dolor y del sueño. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Náuseas y vomito**

En estudios experimentales con animales se pudo comprobar la eficacia que tiene el extracto de cannabis medicinal. No suele usarse de manera aislada ni de primera elección ya que existen mejores medicamentos al respecto. Aunque, se usan en cocteles para contrarrestar los efectos de las quimioterapias. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Dolor**

Tanto los endocannabinoides naturales como los sintéticos pueden mejorar la condición de dolor crónico, la inflamación y el dolor neuropático. El uso de los analgésicos derivados del cannabis podría contribuir a limitar la toxicidad que existe en el uso de otros preparados destinados a mitigar el dolor. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

3.9. Potenciales usos terapéuticos

- **Epilepsia**

En el año 1850 se utilizaba el cannabis para tratar este tipo de condición, pero actualmente los metaanálisis muestran baja respuesta frente a su uso terapéutico contra la epilepsia, es posible que el cannabis pueda tener efecto contra la epilepsia refractaria sin mostrar reacciones adversas. Son necesarios más ensayos clínicos para determinar si realmente los preparados con cannabis ayudan a tratar los distintos de epilepsias. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Trastornos alimentarios**

El aumento del apetito es uno de los efectos adversos más comunes del uso de la marihuana. El uso del medicamento Rimonabant (antagonista selectivo del receptor cannabinoide) inhibidor del apetito fue aprobado en 2006, los pacientes que lo usaban tenían una pérdida significativa de peso, sin embargo, se retiró del mercado por estar asociado a una incidencia en depresión y suicidio. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Glaucoma**

Este trastorno produce un aumento de la presión intraocular y que puede producir daño en la retina. La administración del compuesto win55212-2 tópico en pacientes con glaucoma refractario produce una rápida disminución de la presión ocular, este mismo efecto se logra con la aplicación del delta 9-tetrahidrocannabinol. A pesar de esto y teniendo medicamentos en el mercado diseñados para tratar esta patología los compuestos cannabinoides no son de elección primera. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Neuro degeneración y Neuro protección**

Hay indicios que la explotación de los receptores cannabinoides¹ y cannabinoides 2 puede ser aprovechada para pacientes que sufren de enfermedades neurodegenerativas. Así en la enfermedad de Hunitong se observa una reducción de los CB1-R en las regiones del cerebro que están destinadas a la función locomotora y un aumento de los CB2-R de las células microgliales siendo neuroprotectores para esta enfermedad.

Se ha visto que los agonistas cannabinoides son eficaces en algunos modelos de isquemia y derrame cerebral. La razón por la cual se da importancia a estos estudios es la falta de medicamentos destinados a tratar las enfermedades neurodegenerativas por eso cualquier signo de mejora con el uso del cannabis u otro compuesto es objeto de estudio. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Cáncer**

En variados estudios preclínico se ha demostrado que los cannabinoides poseen efectos antitumorales. Hay estudios que demuestran que el THC estimula la apoptosis en células neuronales en transformación. Uno de los factores que podría contribuir su uso como antitumoral es la capacidad de inhibir la capacidad del factor de crecimiento vascular endotelial y privar de vasculación al tumor. Se ha investigado el efecto de los cannabinoides en la formación de las masas tumorales,

inhibe su migración, invadir y adherirse a otros tejidos, por lo que podría tener efecto antimetastásico. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

- **Somnífero**

Sedación y somnolencia son dos efectos comunes tras consumir de manera crónica el cannabis medicinal. El uso del cannabis medicinal aumenta el tiempo de sueño en personas que padecen alguna alteración con los factores del sueño, incluyendo a pacientes con cáncer que sufren de dolor crónico, a personas con estrés postraumático. (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017)

3.10. Propiedades fisicoquímicas:

A. Farmacocinética del CBD:

La farmacocinética de los cannabinoides dependerá de la vía de administración, la porción y modo de preparación de la planta de que se trate, así como de la forma de consumo. Partiendo de que el Cannabis medicinal, término que se le ha otorgado a toda la planta de Cannabis sin procesar o a sus extractos crudos

- **Absorción:**

CBD se absorben rápidamente y se detecta en el plasma al cabo de 15 minutos después de una única administración oral.

- **Distribución:**

Los cannabinoides son altamente lipófilos, por lo que se absorben y se distribuyen rápidamente en la grasa corporal. El CBD pueden almacenarse durante un período de hasta cuatro semanas en los tejidos grasos, desde donde son lentamente liberados a niveles subterapéuticos al torrente circulatorio.

- **Metabolismo y eliminación:**

El CBD es metabolizado en el hígado. La eliminación de cannabinoides orales del plasma es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente cuatro horas, y semividas de eliminación terminales del orden de 24 a 36 horas, o más, debido a su acúmulo en tejidos grasos. (Pascual Simon & Fernandez Rodriguez, 2017).

B. Farmacocinética del THC:

- **Cinética.**

Los tetrahidrocanabinoides (THC) y la mayoría de sus derivados son lipofílicos e hidrosolubles. Las principales rutas de administración del cannabis medicinal son en forma inhalatoria (cigarrillos) e ingestión de alimentos o productos que contenga esta planta. (Abandes, Cabrero Castel, Fiz, & Farre, 2015)

- **Absorción.**

Por vía inhalatoria el THC se detecta a los pocos segundos en el plasma y alcanza un pico después de tres a diez minutos después de haber inhalado un cigarrillo con una concentración aproximada de 16mg de THCl la biodisponibilidad sistémica varía entre un 10% y un 35%. La absorción por vía oral es lenta y errática tanto que se han detectado niveles en el plasma a los 60 o 1290 minutos después de la ingesta. Luego de esta los ácidos del estómago y el intestino delgado degradan el THC, la biodisponibilidad por esta vía aumenta a un 90% si se administran juntamente con sustancias oleosas. (Abandes, Cabrero Castel, Fiz, & Farre, 2015)

- **Distribución.**

Se ha encontrado que el THC sigue un modelo de distribución multicompartmental, es decir, que junto con sus metabolitos no necesitan un tipo específico de transporte. El 90% del THC en la sangre se distribuye al plasma y el 10% restante a los glóbulos rojos. Entre el 90% y 95% del THC en plasma se une a las proteínas y en baja proporción a la albumina. ¿por ser lipofílica esta sustancia se distribuye

fácilmente a los tejidos altamente vascularizados, corazón, hígado, pulmones, cerebro, grasa, yeyuno, bazo. Se ha encontrado que el THC atraviesa barrera placentaria y los niveles en sangre del feto es igual a los niveles en la sangre de la madre. (Abandes, Cabrero Castel, Fiz, & Farre, 2015)

- **Metabolismo.**

El metabolismo del THC es completamente hepático por procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación por las enzimas del sistema citocromo P450. La principal familia involucrada es CYP2C. Se han identificado alrededor de más de 100 metabolitos del THC en su mayoría son compuestos monohidroxilados. El principal metabolito activo del THC es el 11-OH THC. (Abandes, Cabrero Castel, Fiz, & Farre, 2015)

- **Excreción.**

La excreción es principalmente urinaria, y varía entre dos a siete días dependiendo de la cantidad consumida y si el consumidor es recurrente o esporádico. La razón principal de la acumulación de THC y su baja excreción es su redistribución por parte del tejido adiposo y otros tejidos a la sangre. (Abandes, Cabrero Castel, Fiz, & Farre, 2015)

3.11. Mecanismo de acción

Los cannabinoides se unen a receptores específicos denominados cannabinoides, de los que se han descrito al menos dos subtipos (CB-1 y CB-2). El receptor CB1 también llamado receptor central se distribuye en La región frontal de la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo, el sistema límbico, el corazón y los testículos. El receptor CB2 se conoce como receptor periférico y se ha encontrado en el bazo y células del sistema inmune especialmente macrófagos. Ambos receptores están acoplados a proteínas Gi o Go, por lo tanto, inhiben la enzima adenilato ciclasa disminuyendo la producción de AMPc, en algunos casos se ha

visto que los agonistas endógenos del THC estimulan la producción de AMPc posiblemente activando proteínas Gs.

Se ha descrito que los receptores CB1 y CB2 inhiben la actividad de las adelinatos ciclasas I, V, VIII y activan o estimulan las II, IV y VII, dado que la función del AMPc es activar algunas cinasas. La disminución de su concentración interfiere en la fosforilacion de los sustratos de estas enzimas.

La localización presinaptica del receptor CB1 sugiere que los cannabinoides tiene un papel importante como moduladores en la liberación de neurotransmisores. Se ha dicho que el mecanismo de acción es la acción sobre los canales de calcio del tipo N y los P/Q a través del receptor CB. El resultado es la inhibición del calcio a la neurona, lo que disminuye la liberación de neurotransmisores como la noradrenalina L-glutamato, GABA, dopamina, serotonina y acetilcolina en la terminal presinaptica.

En cuanto al receptor CB1 es importante referirse al fenómeno de desensibilización de receptores que puede relacionarse con el desarrollo de tolerancia. La actividad moduladora en la liberación de neurotransmisores se ha explicado en un fenómeno denominado supresión de la inhibición inducida por la despolarización. Por medio del cual la despolarización de una neurona suprime de manera transitoria sus conexiones sinápticas en el cerebelo y el hipotálamo este mecanismo funciona por medio de mensajeros que se denominaron endocannabinoides. (Tamosiunas, Pagano, & Artagaveytia, 2013)

3.12. Contexto legal

Una gran proporción de la población (55.7%) que ha utilizado la marihuana una vez en su vida lo ha hecho entre los 17 y 23 años y al menos el 31% acudió a un centro de rehabilitación por dependencia al uso de la marihuana. En los últimos 50 años el consumo del cannabis se ha aumentado entre jóvenes y adultos que buscan sus

efectos euforizantes y relajantes. En este contexto por ser una “droga blanda” su uso presenta una alta prevalencia.

En el marco colombiano del uso del cannabis con fines medicinales en el año 2016 se sanciona una ley por parte del gobierno de turno para legalizar el uso de la marihuana en forma medicinal. Esto permite el cultivo, la distribución, producción, adquisición, exportación, almacenamiento de la planta y sus derivados con fines científicos. (Ruiz Contreras & Prospero Garcia, 2014)

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de investigación

El presente trabajo es un estudio descriptivo de corte transversal, caracterizando los reportes dados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAcces durante el año 1994 a abril de 2019.

4.2. Diseño de investigación

Se realizó una revisión y un análisis de los reportes dados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess sobre de los efectos adversos que presenta el Cannabis para uso medicinal desde el año 1994 hasta abril del año 2019.

4.3. Población de estudio

Se tomó el total de reportes de eventos adversos por el uso de Cannabis reportadas desde el año 1994 hasta abril del año 2019 registrados en el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess.

4.4. Selección de variables

Se describieron variables específicas ya determinadas en el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess.

Tabla 2: Variables

VARIABLE	VALORES	REFERENCIA
Años de reporte	1994 a abril de 2019	No Aplica
Distribución geográfica	5 Continentes	África, América, Asia, Europa, Oceanía
Edad	9 Grupos de Edad	0 - 27 días, 28 días a 23 meses, 2 - 11 años, 12 - 17 años, 18 - 44 años, 45 - 64 años, 65 - 74 años, ≥ 75 años y Desconocido
Sexo	3 Categorías	Femenino, Masculino y Desconocido
Variables propias del evento	1588 Descriptores	Clasificación Sistema/Órgano MedDRA

4.5. Variables descriptoras del evento

Se incluyeron dentro del estudio las siguientes variables propias del programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess para los eventos adversos: Edad, Sexo, Año, Ubicación geográfica en donde se analizarán: Año, Edad, Distribución Geográfica.

4.6. Criterio de inclusión

Se incluyeron los reportes suministrados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess que estén dentro de los años 1994 hasta abril del año 2019 que hayan sido ocasionados por el consumo de Cannabis Medicinal.

4.7. Criterios de exclusión

Se excluyeron reportes del programa de farmacovigilancia mundial de VigiAccess relacionada con otros medicamentos diferentes al Cannabis Medicinal.

4.8. Materiales

Para este estudio se tuvo en cuenta los siguientes materiales garantizando la seguridad y veracidad de la información.

4.9. Material bibliográfico

Para la descripción de este estudio suministrado por el programa de farmacovigilancia mundial de VigiAccess, información de artículos científicos, libros y bases de datos relacionados con el uso de Cannabis medicinal.

4.10. Material Informático

Se utilizó la herramienta Microsoft Excel y Microsoft Word para el análisis de los datos recopilados por medio de gráficas, tablas, macros y para la realización del documento final.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess los eventos adversos reportados por Cannabis medicinal en la base de datos recibieron en el periodo objeto de estudio un total de $n=12789$ eventos adversos, correspondientes a $n=3551$ pacientes información tomada en la fecha del 10 de abril del año 2019.

De acuerdo a esta información procedemos con el análisis sobre los eventos adversos reportados con Cannabis Medicinal. Cuando hablamos de Cannabis Medicinal, hablamos de una sustancia que se basa en diversas propiedades terapéuticas en el hecho de que dependiendo de la diferente combinación de cannabinoides y terpenoides se obtiene producto adecuado para algún tipo de patología específica. (Pedraza, 2018) Teniendo en cuenta que su uso inicialmente es para tratar, aliviar una amplia variedad de enfermedades con base en los diferentes beneficios y propiedades que brinda este tipo de sustancias. Varios países se suman a la aprobación del uso de Cannabis Medicinal como el nuestro Colombia para mejorar la calidad de vida de los pacientes, principalmente pacientes crónicos. Los diferentes preparados de Cannabis Medicinal están disponibles en forma botánica, extractos líquidos, fórmulas magistrales y en variedad puramente química. (Stanger, 2017).

Algunos difieren en la concentración de THC y CBD, lo importante es un producto con altas concentraciones de CBD cannabinoide terapéuticamente médico que no produce euforia y que se ha demostrado atenúa algunos efectos negativos de THC. (Meghan E, 2019).

Algunos pacientes indican que les dan mal uso a los medicamentos recetados lo que conlleva al incremento de reacciones adversas ya sea Cannabis Medicinal o cualquier otro medicamento. De acuerdo a nuestra base de datos podemos apreciar que el rango de edades que más consumió Cannabis, está comprendida entre los 18 a 44 años, con $n=1868$ lo que equivale a (52.6%), las cuales padecieron y reportaron diferentes casos de eventos adversos, como lo muestra la gráfica N°1,

uno de los factores por los que se ven reflejados este tipo de reportes en el rango de edades tan amplio puede ser debido a varios factores, como por ejemplo, las recomendaciones por su médico tratante no son lo suficientemente claras, en este caso podemos observar que se presenta una reacción adversa relacionado con el uso del medicamento debido a que no se están siguiendo las recomendaciones propias del tratamiento para obtener resultados óptimos en la terapia, debe estar acompañadas por información clara y concisa sobre los beneficios y eventos que se puedan presentar durante el tratamiento con Cannabis Medicinal, hay que actualizar al paciente para evitar en lo posible cualquier tipo de reacción adversa y a su vez evitar en lo posible que no se desvíe al tratamiento licito (Sunil Aggarwal, 2016).

No podemos desconocer que este tipo de terapia con Cannabis medicinal a pesar de su controversia legal ha ido incrementando significativamente a nivel mundial por sus propiedades benéficas, especialmente como se mencionó anteriormente por personas con dolores crónicos, entre otros. (Baracaldo, 2018). Sin embargo no podemos ignorar la cantidad de reportes de eventos adversos que se registran por el consumo del mismo, como se evidencia de acuerdo a nuestra base de datos el grupo de personas que procede de acuerdo a su rango de edad son las que están entre 45 a 64 años, con n=429 casos reportados, lo que equivale al (12.1%), este grupo de personas es característico que padecen diferentes problemas de salud física a lo cual resulta viable la terapia de Cannabis Medicinal para este tipo de afecciones, resultando ser pacientes polimedicados (problemas cardiacos, obesidad, problemas digestivos, etc.) lo que debería ser más controlado o especifico su tratamiento con Cannabis Medicinal para evitar consecuencias negativas, su seguimiento debe ser minucioso y tener acompañamiento médico y en casa ya que es difícil que ellos lleven un control estricto de sus medicinas, son pacientes que no siguen las indicaciones (dosis, frecuencia) y cuidados recomendados por su médico tratante, dificultando el tratamiento y evidenciando

los diferentes casos reportados de eventos adversos. (Sunil Aggarwal, 2016) por lo cual se puede detectar que se están generando diversos tipos de reacciones adversas.

Un ejemplo de ello puede ser los pacientes hipertensos que consumen Cannabis medicinal si no llevan una terapia adecuada pueden estar expuestos a trastornos cardiovasculares (tabla N°3), el cual da lugar a taquicardia y en ocasiones a hipertensión ortostática. (Características, manejo y evolución intrahospitalaria de usuarios de drogas ilícitas con infarto agudo del miocardio, 2016)

Cabe resaltar y que no se puede desconocer que hoy en día muchos profesionales médicos se han abierto a conocer las propiedades del Cannabis Medicinal e intentar utilizarla dentro de sus tratamientos con pacientes de dolencias considerativas, donde se evidencia si se utiliza de manera adecuada con el seguimiento correspondiente se obtienen resultados positivos. (Baracaldo, 2018).

Tenemos un estudio de investigadores que quisieron determinar en pacientes de edad adulta la relación entre el uso de cannabis, la obesidad, y la resistencia a la insulina, para lo cual analizaron datos de una encuesta de Salud respondido por n=786 adultos Inuit. Se utilizaron cuestionarios confidenciales auto-completados para conocer el uso de cannabis medicinal, y se analizó glucosa en sangre en ayunas, la insulina y la homeostasis del modelo de evaluación de la resistencia a la insulina, lo que sirvieron como marcadores. Los resultados del estudio indicaron que un 57,4% de la población del estudio es usuario de cannabis medicinal lo que se asoció estadísticamente con un menor índice de masa corporal (IMC), menor porcentaje de masa grasa, menor insulina en ayunas y menor resistencia a la insulina. “La resistencia a la insulina es una condición en la cual el cuerpo produce insulina, pero no la utiliza de manera efectiva. Cuando las personas tienen resistencia a la insulina, la glucosa se acumula en la sangre en lugar de ser absorbida por las células, lo que lleva a la diabetes de tipo 2 o prediabetes “. Un estudio posterior publicado en la revista *Epidemiology* reafirmó los resultados

anteriores, señalando que las personas con historia de consumo de cannabis son menos propensas a tener diabetes. Para el estudio se realizó análisis de regresión para evaluar la asociación entre diabetes e inhalar cannabis de forma medicinal (aromaterapia), generando un gran meta-estudio en humanos que evaluó el consumo de cannabis medicinal y la diabetes en la población adulta. Los investigadores estiman que los sujetos con antecedentes de consumo de cannabis medicinal tuvieron aproximadamente un 30% menos de probabilidades de tener diabetes en comparación con los sujetos que no la usaban. (Alshaarawy & Anthony, 2015).

En cuanto al grupo de adolescentes el cual está comprendido de acuerdo a nuestra base de datos entre 12 y 17 años, tiene un número reducido de casos reportados $n=286$ a lo que equivale (8,1%), pero esto no significa que sea menos relevante a la hora de monitorear, supervisar de forma sistemática su uso y su consumo para identificar patrones de alto riesgo y definir las mejores estrategias de prevención para evitar en lo posible cualquier tipo de evento adverso y evitar que los adolescentes se desvíen de la terapia medicinal y se vayan por el lado recreativo con el uso inadecuado del Cannabis. (Baracaldo, 2018).

No hay que ignorar que el Cannabis Medicinal podría contribuir en diferentes terapias en pacientes adolescentes, hay que especificar las condiciones del uso para tal fin y tener el acompañamiento profesional para obtener una terapia positiva y no se estimule el consumo de la sustancia fuera del ámbito terapéutico.

Para los pacientes pediátricos no se dispone mucha información o estudios como el caso de los adultos, se continúan investigando y explorando los posibles usos de Cannabis Medicinal para tratar los síntomas de enfermedades y otros trastornos tales como la epilepsia infantil, un trastorno que provoca convulsiones violentas en los niños. (NIH National Institute on Drug Abuse, 2017). A pesar de las diferentes necesidades las circunstancias llevan a sus padres desesperados de niños sufrientes a medicarlos por sus dolores o patologías inusuales (autismo, síndrome

de Tourette, síndrome de X frágil) que no respondieron a fármacos tradicionales. (Enrique, 2017), a lo que nos lleva a concluir que debido a que no se está llevando un seguimiento terapéutico controlado (dosis frecuencia) se ven evidenciados las diferentes reacciones adversas en este grupo pediátrico.

Este tipo de niños con epilepsia fármaco resistentes consiguen mantener niveles adecuados de CBD en sangre como para controlar sus síntomas durante 24 horas con una sola administración por día. (Pedraza, 2018).

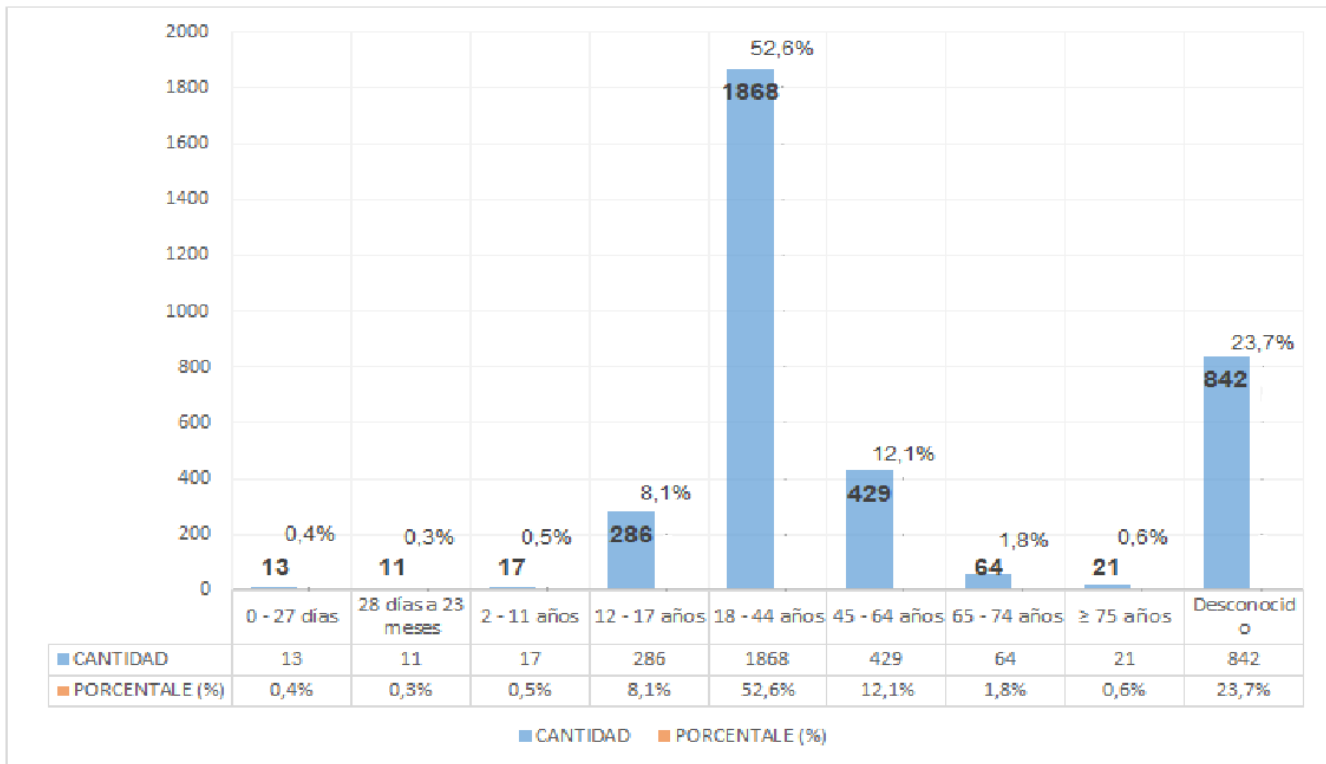
Es importante resaltar que la utilización de Cannabis Medicinal en pacientes pediátricos presenta como cualquier otro medicamento eventos adversos como diarrea, sudor intenso e insomnio, síntomas considerados “tolerables y no severos”, por eso es importante tener un control por parte de especialistas y vigilancia del mismo, este tipo de tratamiento por el momento se recomienda se limite exclusivamente en niños con enfermedades limitantes o que amenacen su vida, y para las cuales no exista otra terapia exitosa. (Enrique, 2017).

Adicionalmente un tema muy importante a tratar es si se puede o no consumir Cannabis Medicinal durante el embarazo. A pesar de que hay varios estudios que aprueben su uso, donde enfatizan que el CBD tiene la capacidad de disminuir las contracciones, donde hacen alusión que el CBD tiene el mismo efecto que los fármacos antagonistas de la oxitocina (para reducir o detener las contracciones en las mujeres embarazadas). A su vez estos estudios clínicos hacen sugerencia que este tipo de terapia con CBD reduce considerablemente las náuseas y el vómito, síntomas característicos de las mujeres en estado de gestación. El CBD también es conocido por sus propiedades ansiolíticas y analgésicas, las cuales pueden ayudar a las mujeres embarazadas a combatir la ansiedad y el dolor durante el embarazo. (El CBD y la maternidad., 2018).

Sin embargo, son pocos los médicos que recomiendan esta terapia de Cannabis medicinal para las mujeres embarazadas, debido a que hay pocas investigaciones

que demuestren su uso seguro tanto para la madre gestante como para el feto. Por el contrario, se ha obtenido información que al usar Cannabis medicinal con altas concentraciones de THC durante el embarazo puede interferir en el desarrollo y la maduración normal del cerebro del feto, y diferentes eventos adversos como se observa en la (Tabla N°5 del anexo), no se ha demostrado que el CBD sea lo suficientemente seguro para su uso durante el embarazo. Adicionalmente se enfatiza que algunos productos tienen concentraciones de THC, el cual atraviesa barrera placentaria y por ende dependiendo del momento del embarazo en que ocurra la exposición, se pueden considerar las reacciones adversas. Si sucede en el primer trimestre, se ha descrito que provoca una disminución de los niveles de testosterona fetal durante la época de diferenciación sexual. Si ocurre en los siguientes trimestres, se ha reportado un retraso en el crecimiento físico del feto así como daño teratogénico al encéfalo, afectando el desarrollo neurológico que se expresa como una disminución importante del perímetro cefálico al nacimiento y, posteriormente, otras manifestaciones en la niñez y en la adolescencia, como depresión, ansiedad, problemas en la memoria, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. (Abdaláa, Casas Muñoz, & Monroy, 2015).

Gráfica 1: Reporte por grupos de edad de eventos adversos al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAcces para el Cannabis Medicinal 1994-2019.



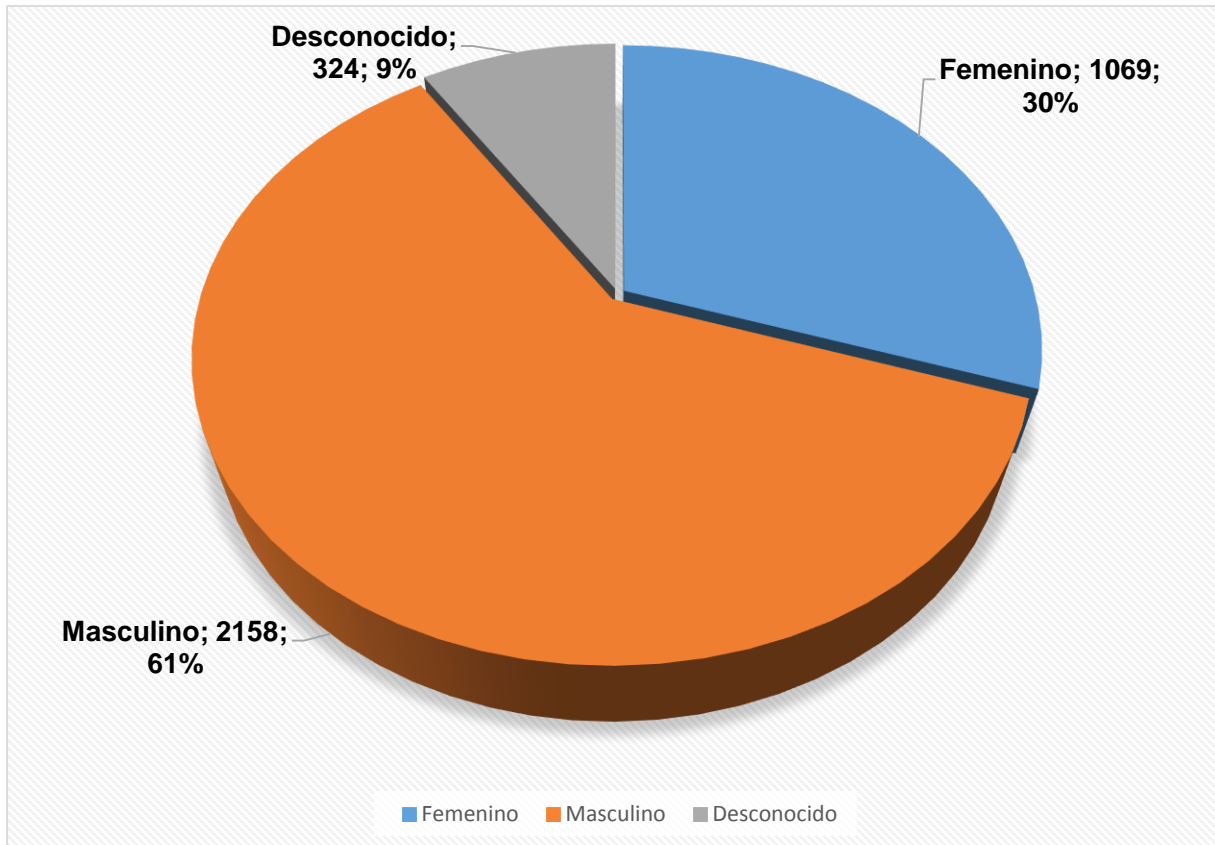
Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Al realizar una comparación en cuanto al sexo, podemos identificar un porcentaje significativo en el sexo masculino, el cual es el que presenta mayores casos de eventos adversos, en comparación con el porcentaje presentado en cuanto al sexo femenino, el cual se aprecia en la gráfica N°2. Las disparidades en el reporte de eventos adversos pueden atribuirse a que los hombres y las mujeres reaccionan de forma distinta debido a su naturaleza. Los cannabinoides interactúan de forma diferente con los receptores de estrógeno y testosterona. Esta diferencia puede ser la responsable de evidenciar el porcentaje tan marcado de eventos adversos reportados en cuanto al sexo. Por ejemplo, las mujeres son más sensibles al Cannabis medicinal como analgésico, mientras que los hombres tienen más probabilidades de padecer aumento de apetito o el comúnmente llamado

“munchies” en otros países. El cannabis medicinal tiene un efecto específico sobre el nivel de tolerancia, la memoria en función del sexo. Las mujeres que consumen Cannabis medicinal cuando está ovulando, aumentan los niveles de THC, la interacción entre THC y el estrógeno causa mayor alivio del dolor. (Los Distintos Efectos Del Cannabis En El Hombre y La Mujer, 2016).

Los hombres y mujeres tienen hormonas propias de su sexo. Por ello, no sorprende que el cuerpo de los hombres y de las mujeres no reaccione de la misma manera frente a los cannabinoides. Hay enfermedades que solo afectan a las mujeres, o en su defecto solo a los hombres. Otro ejemplo de ellas en el caso de las mujeres es, la endometriosis, un padecimiento con el que conviven más de 170 millones de mujeres de todo el mundo. Se trata de una enfermedad crónica que se caracteriza porque el tejido endometrial crece fuera del útero, en la cavidad pélvica, los ovarios, el intestino, los ligamentos uterinos o en la vejiga urinaria. Así, con esta enfermedad, la fertilidad de la mujer está en peligro. Por ende, los cannabinoides pueden ser útiles para tratar la endometriosis. Cómo El CBD y el THC tienen propiedades antiinflamatorias, analgésicas e inmunoreguladoras. Nuestro cuerpo cuenta con un sistema endocannabinoide que regula la expresión del dolor, el sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria, entre otras. Este sistema endocannabinoide está compuesto por numerosos receptores CB1 que se activan con los cannabinoides. Y es por este motivo que el CBD y el THC podrían ayudar a reducir los dolores provocadas por la endometriosis. (Linda Doods, 2018).

Gráfica 2: Reporte de eventos adversos respecto al sexo al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.



Fuente tomado de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Con la información suministrada por la interfaz VigiAcces del periodo comprendido entre los años 1994 a abril de 2019, se observa un aumento significativo de eventos adversos reportados después del año 2005, como se observa en la gráfica N°3, las diferentes investigaciones sobre el uso del Cannabis medicinal y el CBD han evolucionado a través del tiempo, la mayoría de estudios se han centrado en este cannabinoide debido a sus diferentes beneficios, así mismo incrementa la prescripción para un número considerable de pacientes, lo cual a su vez aumenta el número de reportes de eventos adversos de acuerdo a lo informado por el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess. Sin embargo, sigue siendo necesario más investigaciones sobre esta molécula. Si bien es cierto al igual que

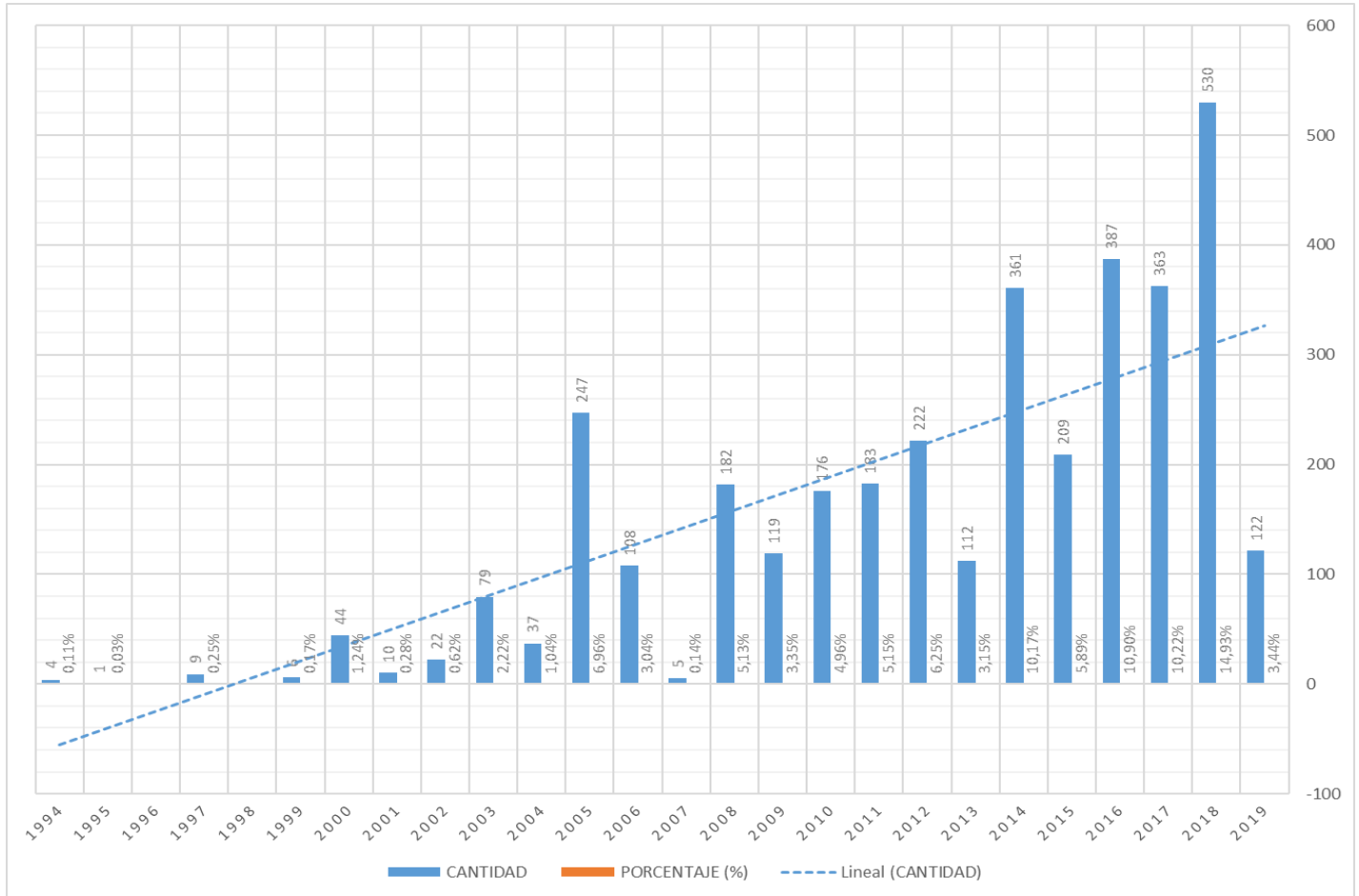
otros medicamentos presenta reacciones adversas y hay que tenerlas en cuenta antes de iniciar cualquier tratamiento y, por supuesto, hacerlo bajo supervisión médica. (Seguridad y consumo de CBD , 2019)

Otro punto a tener en cuenta es que en los últimos años las personas consumen más Cannabis medicinal, como se ha mencionado anteriormente el consumo de esta sustancia en algunos países ya es de manera legal, no hay ninguna restricción, lo cual, hace que los reportes sean actualmente mucho más marcados que años atrás, por esta razón se evidencian más significativamente las reacciones adversas durante los últimos años

Cabe resaltar que anteriormente las personas no reportaban los eventos adversos o problemas relacionados con medicamentos, por motivos de desconocimiento, no contaban con herramientas de fácil acceso como el internet para indagar sobre las cosas que consumían, en la actualidad las personas investigan, hay más evidencias sobre estudios científicos que le permiten adquirir conocimientos y buscan información constante sobre la utilización de medicamentos (*Giovanella , 2012*).

Al realizar el análisis correspondiente al aumento significativo de los eventos adversos reportados al programa mundial de farmacovigilancia Vigiacces podemos apreciar que hubo una variación positiva del 7,97% en comparación entre los años del 2005 con una prevalencia de 6,96% al año de 2018 con una prevalencia de 14,93%.

Gráfica 3: Reporte anual de eventos adversos al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.



Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Por otra parte, podemos evidenciar que en el transcurso de los años y debido a los múltiples avances sobre los beneficios terapéuticos del cannabis medicinal, varios países han legalizado su uso a nivel terapéutico, de acuerdo al análisis realizado en la base de datos suministrada por el programa mundial de farmacovigilancia vigiaces podemos apreciar que el continente que presenta un mayor número de eventos adversos es América teniendo un total de $n=2439$ casos reportados, lo que equivale al (68,68%) grafica N°4, principalmente la razón por la cual se ve tan evidente este indicador se debe a que la mayoría de sus países se legalizo el uso

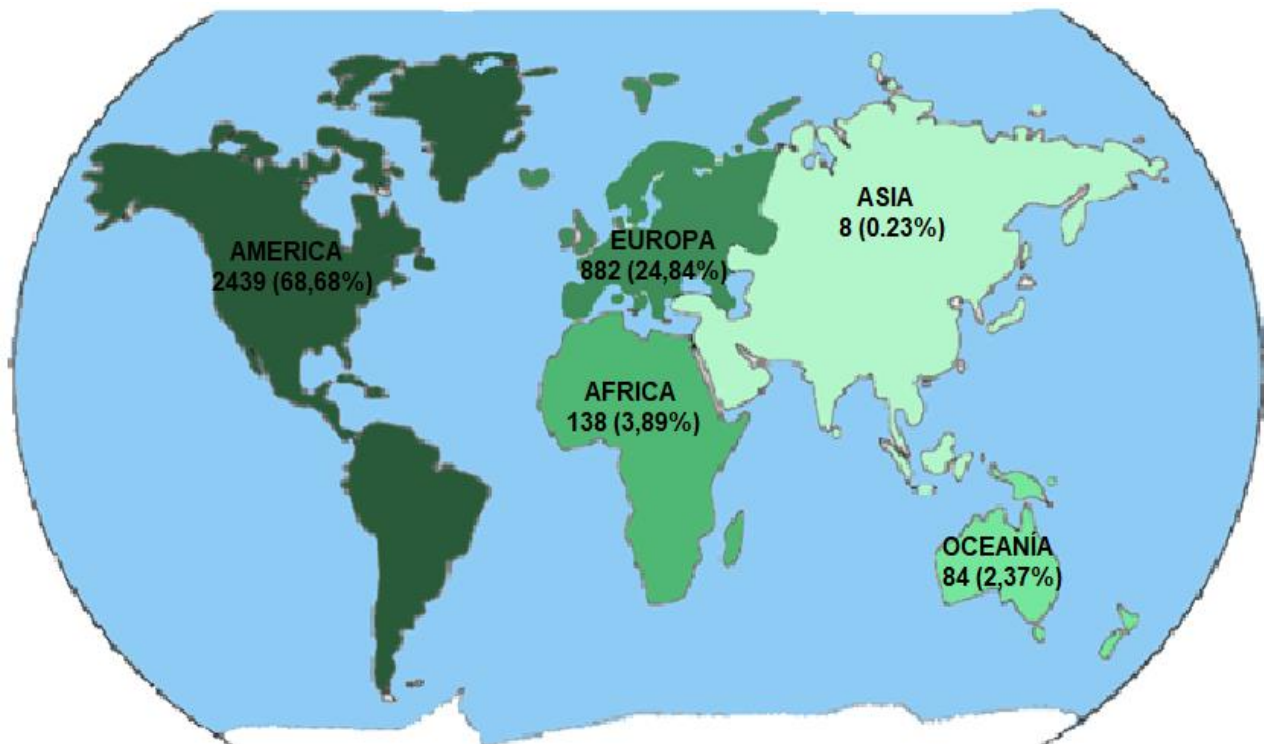
del cannabis medicinal un ejemplo de ello lo podemos observar en estados unidos cuando California fue el primer estado en aprobar una ley que permite el uso de cannabis medicinal en 1996, y posteriormente 29 estados y el Distrito de Columbia han autorizado el uso de cannabis medicinal, con amplias variaciones entre ellos (Ran & Arcilla, 2018), como también países como Perú, Argentina, Colombia, Uruguay, Chile y Brasil, reglamentaron su uso para fines médicos y científicos; razón por la cual, las personas al tener fácil acceso a su comercialización y adquisición, poseen el mal hábito de auto medicarse por recomendación de un tercero sin tener presente a que riesgos están expuestos, convirtiéndose en un grave problema de salud pública el cual se pueden evidenciar significativamente las reacciones adversas y así no se puede demostrar un programa efectivo de farmacovigilancia que regule este tipo de situaciones .

También podemos evaluar en la gráfica N°4 que el continente que presenta un número más reducido de eventos adversos es Europa, teniendo n=882 casos reportados, lo que equivale al (24.84%), una de las razones se debe a que en este continente solo se ha aprobado el uso de los medicamentos basados en cannabinoides, y especialmente los nabiximoles, que han ganado una amplia aceptación y están autorizados para su uso en la mayoría de los países de la Unión Europea. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los nabiximoles solo están indicados para un pequeño número de indicaciones y en la práctica puede ser difícil de adquirir incluso en países autorizados por la unión europea (Ran & Arcilla, 2018).

Ya continentes como África, Oceanía y Asia presentan un indicador más bajo en los reportes de las reacciones adversas, en comparación con América y Europa, debido a que el uso del cannabis a nivel medicinal está más restringido y limitado para las diferentes terapias, un ejemplo de ello lo podemos apreciar en Australia que desde el 2008, la Agencia Austriaca de Salud y Seguridad Alimentaria (AGES) ha estado cultivando cannabis, que se vende a compañías farmacéuticas para la producción de componentes purificados, particularmente dronabinol. No está

permitida la prescripción de cannabis para uso médico. Curiosamente, a diferencia de otros países, las semillas o plántulas de cannabis con o sin cantidades muy bajas de tetrahidrocannabinol (THC) se pueden comprar y cultivar en el hogar sin mayores restricciones (Knöss & van de Velde, 2019), por lo que no se hace un correcto o adecuado reporte para las diferentes reacciones adversas que se puedan adquirir debido a que su uso no está dirigido y controlado por el personal de salud y los diferentes entes reguladores.

Gráfica 4: Reporte de eventos adversos de acuerdo a su distribución geográfica al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para Cannabis Medicinal 1994-2019.



Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Continuando con el análisis queremos caracterizar los principales reportes de eventos adversos asociados con el *Sistema/Órgano* (Tabla N°3) y referir los descriptores reportados según su sintomatología, los cuales se presentan con

mayor incidencia de acuerdo a nuestra base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess (Tabla N°4).

Todos los medicamentos tienen potenciales eventos adversos, y el cannabis medicinal no es la excepción. La utilización terapéutica de cannabinoides puede producir, como ocurre con el resto de los medicamentos, la aparición de diversos eventos adversos en el paciente.

Consecuentemente, uno de los principales reportes (tabla N°3) son los trastornos en el sistema nervioso con n=1391 casos (10.9%), como estos cannabinoides son sustancias que actúan principalmente activando receptores CB1 sobre el sistema nervioso y causando diferentes eventos adversos sobre los neurotransmisores entre los más comunes de acuerdo a los descriptores de nuestra base de datos (tabla N°4) son la somnolencia y las convulsiones. Son efectos comunes tras consumir cannabis de manera aguda. El consumo de cannabis incrementa el tiempo de sueño total en personas que padecen alguna dificultad para mantener el sueño, incluyendo a pacientes con cáncer que sufren de dolor crónico, a las personas que padecen estrés postraumático y a aquellos que padecen de insomnio. Pese a este aumento en el tiempo de sueño total, se puede dar una disminución en la calidad de este. (Avello, Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017).

Otros eventos adversos frecuentemente observados en los diferentes ensayos clínicos realizados con compuestos cannabinoides relacionados son los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con n=1270 casos reportados (9,9%), (Tabla N°3). Estos trastornos se caracterizan por que incluyen mareos, fatiga, sequedad de boca, debilidad muscular, dolor muscular, y palpitaciones. Con menor frecuencia también se ha descrito la aparición de desorientación, sensación de embriaguez, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, descoordinación motora, náuseas, hipotensión, estreñimiento, visión borrosa, disforia, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones. Es también resaltable el hecho de que existen evidencias de que

se desarrolla tolerancia mucho más rápidamente a los efectos adversos de los cannabinoides que a sus efectos terapéuticos. Los trastornos generales ocurren al momento de administrar por cualquier vía el cannabis medicinal. (Utilización Terapéutica del Cannabis, 2016).

Para los trastornos cardiacos (tabla N°3) con n=611 casos reportados de eventos adversos (4,8%), estos efectos cardiovasculares dependen principalmente de la dosis, y frecuencia de sus usos, consisten básicamente en una vasodilatación periférica, incremento del gasto cardiaco y la demanda de oxígeno por parte del miocardio produciendo un aumento de la frecuencia cardiaca (Avello L., Pastene, Fernandez, & Cordova, 2017), estas manifestaciones pueden ser ocasionadas por consumir cannabis de forma inhalada (aromaterapia) con facilidad se puede exceder las dosis indicadas, trayendo consigo este tipo de reacciones adversas a nivel cardiovascular. A sus vez los pacientes que consumen cannabis medicinal de forma constante para afecciones crónicas fácilmente podrían presentar problemas en cuanto al aumento de la presión arterial, ritmo cardiaco y disminuir la capacidad de la sangre que pueda transportar oxígeno manifestando consigo paro cardiaco y paro cardiorrespiratorio como se evidencia en la tabla N°4 (Folgarait, 2016)

El uso de Cannabis puede causar trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos (tabla N°3) con n=555 (4,3%), en la actualidad existen guías de prescripción médica que permite el uso de medicamentos a base de cannabis con razonable seguridad, situación que no es segura al uso médico de cannabis fumada terapéuticamente como ingenuamente muchas personas piensan y ponen en práctica esta administración para el cannabis, ya que con facilidad se puede exceder la dosis aprobada y el humo contiene, además, muchas sustancias tóxicas y partículas que pueden dañar los pulmones. Este tipo de reportes pueden ser causados por el mal uso del Cannabis a nivel medicinal. El fumar cannabis está relacionado con una inflamación amplia de las vías respiratorias, una resistencia más alta en las vías respiratorias y un hiper inflamación de los pulmones, causando

paro respiratorio como se evidencia de acuerdo a los descriptores más relevantes de nuestra base de datos (tabla N°4), adicional las personas que fuman cannabis regularmente han reportado más síntomas de bronquitis crónica que las personas que no fuman. Fumar cannabis también puede afectar la capacidad de defensa del sistema respiratorio, incrementando de esta forma la probabilidad de que la persona adquiera infecciones respiratorias, incluyendo neumonía. (Del Bosque, Fernandez, Sanchez, & Bruno, 2015).

No obstante, en la (tabla N°3) encontramos que los Trastornos gastrointestinales se manifiestan consecuentemente con n=504 (3.9%) de casos de eventos adversos reportados. Durante el consumo de cannabis se observa que produce una disminución en la segregación de fluidos general en el organismo; a nivel digestivo da lugar a una reducción de la producción salivar, que conlleva la sequedad bucal propia del consumo de cannabis, reduce el peristaltismo intestinal y enlentece el vaciado gástrico. Adicional se encuentra un aumento en el vómito y las náuseas ocasionadas por el uso del cannabis (tabla N°4), enfatizando que actualmente se hacen estudios con los compuestos del cannabis para disminuir los vómitos y las náuseas ocasionadas en su mayoría por la aplicación de quimioterapias a pacientes. Se han presentado diversas teorías que intentan explicar este tipo de síntomas. La propiedad antiemética del Δ 9-THC esta mediadas mediante la activación del receptor CB1 en el hipotálamo y la capacidad de producir náuseas y vómitos se debe a la activación de receptores CB1 entéricos. Parece ser que la acumulación de THC en el tejido graso produce al liberarse, más sobre estimulación de los rectores entéricos que los hipotalámicos. Los 2 otros componentes del cannabis, el cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG), también afectan a las propiedades antieméticas del THC. En modelos animales, dosis bajas de CBD aumenta el poder antiemético del THC, mientras que altas dosis, producen vómitos. El CBG actúa como antagonista de los receptores CB1 e inhiben las propiedades antieméticas del THC. (Velilla Mendoza & Valle Molina, 2017).

Otros eventos adversos que se evidencian durante el consumo de Cannabis Medicinal son los trastornos oculares (tabla N°3) son quizá en los cuales los efectos del cannabis se acentúan. También se genera una reducción en la producción de lágrimas y ptosis palpebral (descenso del párpado superior). La administración local o sistémica produce una disminución marcada de la presión intraocular. Distintos compuestos de los cannabinoides han demostrado disminuir la presión ocular a través de distintas vías de administración, como ha sido descrito para el 9-THC inhalado, por vía oral, de forma intravenosa, sublingual y tras su administración tópica a nivel ocular. Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual los cannabinoides pueden regular la presión ocular, se ha identificado un marcaje intenso de receptores de cannabinoides tipo CB1 en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso: el cuerpo ciliar, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular. Sin embargo, también cabe aclarar que los estudios recientes demuestran que los cannabinoides realizan un mecanismo de protección a la hora de usarlo en el glaucoma, dichos estudios siguen estando sin arrojar una verdadera luz ante este tipo de alteración visual, pero se tienen datos que demuestran un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina expuestas a un estrés oxidativo. (Pinar, Puertas, & Vecino, 2011)

Se presentan casos con menor frecuencia como los del sistema reproductivo (Tabla N°5 del anexo) durante el consumo de Cannabis el THC disminuye la secreción de hormonas sexuales, con una reducción de la secreción de testosterona y del número y la motilidad de los espermatozoides. En mujeres, el consumo de cannabis produce una reducción del ciclo menstrual, niveles elevados de prolactina que pueden asociarse a la aparición de galactorrea, y niveles menores de andrógenos. Parece por todo ello que el THC podría reducir la fertilidad, aunque no ha podido demostrarse definitivamente (Brown & Dobs , 2002).

Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide parecen cumplir una función importante en el tratamiento de enfermedades hepáticas. Entre ellas la cirrosis hepática y el hígado graso. Los cannabinoides también pueden ayudar a pacientes con daños hepáticos víricos a soportar tratamientos convencionales como la quimioterapia. Una baja incidencia entre el uso del cannabis y los trastornos hepatobiliares (tabla N°5 Anexo), al contrario, estudios realizados dan por hecho del uso del cannabis medicinal puede ayudar a tratar enfermedades referentes al hígado.

El Cannabis Medicinal es seguro cuando se trabaja correctamente desde el punto de vista terapéutico, aunque falta mucho por investigar las diferentes propiedades del Cannabis, parece ser una alternativa interesante para el tratamiento de diversas terapias principalmente los pacientes con padecimientos crónicos (cáncer, artritis, fibrosis quística, etc.), con la capacidad de mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente, muy importante tener en control al paciente para que en lo posible no presente algún tipo de reacción adversa, o en su defecto minimizar el riesgo, se valoran las posibles interacciones que se puedan presentar si el paciente es polimedicado, se tiene en cuenta las diferentes características biométricas de cada individuo, la dosis, frecuencia y los diferentes factores que pueden ser importantes para minimizar el riesgo para el paciente. (Sunil Aggarwal, 2016).

A su vez se puede observar que mediante la administración de Cannabis se presentan más reacciones adversas, indicando que el consumo de Cannabis tiene la capacidad de proporcionar diferentes afecciones, sin embargo actualmente existen estudios científicos donde justifican el uso de Cannabis para tratamientos médicos específicos, donde los entes reguladores verifican que los productos cumplan con los requisitos y estándares de calidad para su respectiva comercialización y consumo, aquí es donde se hace necesario la farmacovigilancia para hacer seguimiento a las diferentes reacciones adversas y eventos adversos presentes durante el consumo de esta sustancia (Atance, 2017).

Tabla 3: Reporte por Clase Sistema/Órgano de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.

SISTEMA/ÓRGANO (WHO-ART CLASS)	CANTIDAD	PORCENTAJE
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	1203	10,01%
Trastornos cardíacos	586	4,88%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	525	4,37%
Trastornos gastrointestinales	487	4,05%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	203	1,69%
Trastornos oculares	178	1,48%
Trastornos vasculares	158	1,32%
Infecciones e infestaciones	153	1,27%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	133	1,11%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	129	1,07%
Trastornos renales y urinarios	85	0,71%
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	80	0,67%
Trastornos hepatobiliares	60	0,50%
Procedimientos quirúrgicos y médicos	57	0,47%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	55	0,46%
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	40	0,33%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	34	0,28%
Trastornos del oído y del laberinto	32	0,27%
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	14	0,12%
Trastornos endocrinos	7	0,06%
Trastornos del sistema inmunitario	7	0,06%
TOTAL	12014	100%

Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Tabla 4: Reporte principales descriptores de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.

DESCRIPTORES	CANTIDAD	PORCENTAJE
Paro cardíaco	159	1,24%
Paro respiratorio	144	1,13%
Somnolencia	141	1,10%
Paro cardiorrespiratorio	134	1,05%
Agitación	124	0,97%
Vómitos	115	0,90%
Náuseas	105	0,82%
Convulsión	99	0,77%
Interacción con otros medicamentos	98	0,77%

Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

En el Anexo N°1 podemos observar los descriptores por sistema u órgano de los eventos adversos reportados al programa mundial de farmacovigilancia en los años 1994 a abril de 2019, de acuerdo a la sintomatología presentada, con el fin de identificar las principales reacciones adversas reportadas durante la administración de Cannabis.

En el anexo N°2 encontraremos el artículo reportado Reacciones Adversas Relacionados Con El Uso De Cannabis Medicinal A Nivel Mundial al programa de Farmacovigilancia VigiAcces de 1994 a abril de 2019, estudiando los diferentes Reacciones adversas que se presentó durante el consumo de Cannabis Medicinal.

En el anexo N°3 hallaremos una pieza comunicativa indicando los diferentes tratamientos terapéuticos que en la actualidad se usa con cannabis medicinal, evidenciando la forma correcta de su uso, los cuidados que se deben tener para su almacenamiento y muy importante invitar al paciente hacer el respectivo reporte de las diferentes reacciones adversas que se presenten durante su consumo.

6. CONCLUSIONES

- El análisis de los reportes de eventos adversos con Cannabis se evidenció un alto número de reporte de eventos adversos durante los años 1994 a 2019, lo que conlleva a continuar y contribuir con la mejora de los diferentes modelos de farmacovigilancia que se siguen a nivel mundial correspondiente con cualquier eventualidad no deseada que se desarrolle por la administración y uso de Cannabis Medicinal, continuar informando y educando al paciente sobre los posibles eventos adversos que se puedan presentar durante la terapia con Cannabis Medicinal.
- Adicionalmente del grupo etario de personas entre 18 y 44 años prevalecen ante los eventos adversos a Cannabis, una de las variables más representativas. En cuanto al sexo, se evidenció que los hombres son los que más se ven afectados sin una relación clara que favorezca a las mujeres de presentar menos eventos adversos. Posteriormente, por ubicación geográfica en el continente de América es donde más casos de eventos adversos se han reportado. Se concluye que la población mundial es susceptible a adquirir enfermedades crónicas, donde la terapia tradicional no contribuye con la mejora o calidad de vida del paciente, de tal manera se puede acceder a una terapia con Cannabis Medicinal, el cual tiene un margen terapéutico relativamente amplio, pero con eventos adversos que deben ser monitoreados, con un estricto acompañamiento médico para evitar en lo posible cualquier tipo de evento no deseado y cumplir como tratamiento.
- Nuestro estudio identificó que los eventos adversos que más se reportaron relacionados con el uso de Cannabis Medicinal son abuso de sustancias, abuso de drogas, drogodependencia, sobredosis, drogadicción, suicidio, muerte, paro cardíaco, paro respiratorio y agitación. Situaciones que por mal uso ponen en riesgo la salud del paciente, empeorando su condición y desmejorando su calidad de vida.

- De acuerdo a esta investigación se realizó una pieza comunicativa para las personas interesadas y profesionales de la salud con el fin de brindar información específica de acuerdo al uso del Cannabis Medicinal, dando a conocer sus principales funciones, los eventos adversos que se pueden presentar durante su administración, y a su vez incentivar y concientizar a la población sobre el uso adecuado y razonable de Cannabis Medicinal, a su vez informar acerca de la importancia de reportar ante los entes reguladores las eventualidades que se pueden presentar al consumir este tipo de tratamientos.
- A su vez se desarrolló un artículo científico con base a los resultados obtenidos de acuerdo a la información suministrada del Programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAcces, resaltando los beneficios y cualidades médicas presentes en los cannabinoides que figuran en el cannabis medicinal y de esta manera evaluar los diferentes casos de eventos adversos reportados durante el periodo de tiempo estudiado.

7. RECOMENDACIONES

Reportar los diferentes eventos adversos en el programa de farmacovigilancia del INVIMA, concientizando a los pacientes a realizar estos procesos y poder prevenir sintomatologías no deseadas, mejorando la calidad de vida del paciente.

Educar al paciente e incentivarlo a cumplir siempre con el régimen de tratamiento de los medicamentos de acuerdo con lo prescrito por el médico tratante, evitando así posibles problemas que afecten la salud y el bienestar del paciente.

Procurar no auto medicarse ni auto prescribirse, ya que de estas situaciones pueden surgir problemas más graves que pueden afectar la salud e inclusive ocasionar la muerte.

8. IMPACTO ESPERADO

Por medio de este estudio descriptivo pretendemos, identificar y especificar de fuentes confiables las diferentes reacciones adversas por el uso de Cannabis en la población internacional, con el fin de informar de una forma más específica y útil para los profesionales de la salud. De igual manera este estudio pretende contribuir con información sobre el uso, beneficios y riesgos del Cannabis que se evidencian al ser administrados con fines medicinales.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abdaláa, A. L., Casas Muñoz, A., & Monroy, D. A. (2015). Efectos adversos de la marihuana en la edad pediátrica: su conocimiento ¿podría limitar la legalización de la droga en México? *ScienceDirect*, 248-251.
- (Ministerio de salud y protección social. (2015). *www.minsalud.gov.co*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/abc-canabis.pdf>
- Abandes, S., Cabrero Castel, A., Fiz, J., & Farre, M. (2015). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 187-198.
- Agencia Iberoamericana para la Difusión de la Ciencia y la Tecnología. (julio de 2018). Obtenido de <http://www.dicyt.com/noticias/un-estudio-asocia-el-consumo-de-cannabis-con-trastornos-mentales>
- Aguilar, M. d., & Cristar, F. (2014). Qué deberíamos saber sobre los efectos cardiovasculares de la inhalación de marihuana. *Revista Uruguaya de Cardioñogía*, 32-36.
- Alshaarawy , O., & Anthony , J. (2015). Cannabis Smoking and Diabetes Mellitus: Results from Meta-analysis with Eight Independent Replication Samples. 597-600. doi:DOI: 10.1097/EDE.0000000000000314
- Alveart, G. (2015). Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. *revista chilena de enfermedades respiratorias*, 160-169.
- Andre, C., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (4 de Febrero de 2016). *Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules*. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/293193768_Cannabis_sativa_The_Plant_of_the_Thousand_and_One_Molecules
- Arias, F. (2013). Abuso o dependencia al cannabis y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de patología dual. *Actas Esp Siquiatria*, 122-129.
- Atance, J. A. (2017). *EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANABINOIDES*. Madrid: Reprografía Digital y Servicios CEMA,S.L.
- Atanse, J. A. (2017). Esquizofrenia y cannabis. *Sociedad Española de investigación en cannabinoides (SEIC)*, 37-63.
- Avello L., M., Pastene, E., Fernandez, P., & Cordova, P. (2017). Potencial uso terapéutico de cannabis. *Revista Medica de Chile*, 360-367.

- Baracaldo, P. D. (2018). *MARIHUANA CONTROVERSIA LEGAL, CON FIN MEDICINAL*. Obtenido de <https://repository.ucatolica.edu.co/bitstream/10983/15377/1/ART%C3%8DCULO.%20.pdf>
- Barbagelata, I. (2016). Implementacion de Estrategias de Prevencion de Errores en el Proceso de Adminitracion de Medicamentos: Un Enfoque para Enfermeria en Cuidados Intensivos. *Revista clinica las Condes*, 594-604.
- Blair, H., Arnav, A., Chow, E., Hatim, A. O., & Merrick , J. (2016). *Cannabis: Medical Aspects*. New York: Health and Human Development - Nova Science Publishers.
- Bloom, J., Wolfson, T., Gamst, A., Jin, S., & Marcotte, T. (2012). Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Canadian Medical Association or its licensors*.
- Bonini, A. T., Mastinu, A., & Maccarinelli, G. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Elsevier Diario de etnofarmacología*, 227, 300-315. doi:10.1016/j.jep.2018.09.004
- Brown , T., & Dobs , A. (2002). Endocrine effects of marijuana.
- Budney, A., & Stanger, C. (2017). Consumo y abuso de Cannabis. *Manual de salud mental infantil y adolescentes*, 1-30.
- Cabrero-Castel, A., Abanades, S., Fiz, J., & Farré, M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20:187-198.
- Caicedo, J. (08 de Julio de 2015). *Anandamida Gardens*. Recuperado el 03 de Setiembre de 2017, de Anandamida Gardens: <http://www.anandamidagardens.com>
- Callado, L. (2017). CUESTIONES DE INTERÉS EN TORNO A LOS USOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS. *Red de Salud Mental*, 05_20.
- CANNA. (2018). *Fundacion CANNA*. Obtenido de <https://www.fundacion-canna.es/uso-medicinal-de-cannabis>
- Cannabidiol (CBD). Mecanismos de acción y efectos terapéuticos. Perspectivas de uso en epilepsias*. (2018). Obtenido de <https://www.oedcm.com/articulos/2018/10/9/cannabidiol-cbd-mecanismos-de-accin-y-efectos-teraputicos-perspectivas-de-uso-en-epilepsias>
- Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System*. (13 de marzo de 2018). Obtenido de <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/833/htm>
- Características, manejo y evolución intrahospitalaria de usuarios de drogas ilícitas con infarto agudo del miocardio. (2016). *Revista Medica de Chile*, 39-46.

- Carranza, R. R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35:247-256. Recuperado el 08 de 07 de 2018
- Casadiago Mesa, A., & Lastra Bello, S. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos, droga y diseño. *Revista facultad de medicina*, 501-510.
- Castaño Pérez, G., Velásquez, E., & Olaya Pelaéz, A. (2017). Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Facultad Nacional Salud Pública*, 16-26. doi:10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03
- Ciccone, C. D. (2017). Marihuana medicinal: ¿solo el comienzo de un viaje largo y extraño? *American Physical Therapy Association*, 239-248. Recuperado el 28 de 07 de 2018, de <https://bibliobd.udca.edu.co:2085/central/docview/1967316951/fulltextPDF/B0D0021409924DDBPQ/4?accountid=47900>
- Cranford, J., Arnedt, J., Conroy, D., Blow, F., & Bohnert, K. (2017). Prevalence and correlates of sleep-related problems in adults receiving medical cannabis for chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*, 227-233.
- Cruz, A. M. (2016). *Cannabis, adverse and therapeutic effects*. universidad de cantabria: universidad de cantabria.
- Daya, f. (2017). *CANNABIS: EVIDENCIA científica de uso medicinal, regulacion y politicas publicas*. Santiago: Fundacion Daya.
- Decreto 1156 de 2018, Ministerio de Salud y Peoteccion Social*. (06 de Julio de 2018). Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-1156-de-2018.pdf>
- Decreto 613 del 2017 Ministerio de Salud y Proteccion Social*. (10 de Abril de 2017). Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>
- Decreto 780 del 2016 Minsalud*. (06 de Mayo de 2016). Recuperado el 2019, de Ministerio de Salud y Proteccion Social: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf
- Del Bosque, J., Fernandez, C., Sanchez, R., & Bruno, D. (2015). El problema del consumo de cannabis: el papel del Sector Salud. *Salud Mental*, 149-158.
- Díaz, J., Dávila, F., Quintana, G., Aristizábal, F., & Brown, P. (2016). Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga

- de la enfermedad durante el año~ 2005. *Revista Colombiana de Reumatología*, 23, 11-16.
- Domínguez, L. A. (s.f.). *Deterioro Cognitivo tras consumo de*. Pamplona España.
- Dr. Callado, L. (s.f.). Los Usos Terapéuticos del Cannabis. *Departamento de Farmacología y Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental*.
- Dr. Tamosiunas, G., Dr. Pagano, E., & Artagaveytia, P. (2013). Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Medicina y sociedad*, 113-116.
- Dras. María del Pilar Aguilar, F. C. (2014). *¿Qué deberíamos saber sobre los efectos cardiovasculares de la inhalación de marihuana?* Montevideo : Revista Uruguaya de cardiología.
- El CBD y la maternidad*. (17 de agosto de 2018). Obtenido de <https://nordicoil.es/wiki/el-cbd-y-la-maternidad/>
- Enrique, O. (domingo de octubre de 2017). *Uso terapéutico del cannabis en niños*. Obtenido de <https://www.lavoz.com.ar/opinion/uso-terapeutico-del-cannabis-en-ninos>
- European Medicines Agency (EMA)* . (2019). Obtenido de <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/adverse-drug-reaction>
- European Medicines Agency (EMA)*. (2016). Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf
- Farmacología clínica del cannabis. (2005). *Unidad de Farmacología Instituto Municipal de Investigación Médica*, 17.
- Folgarait, A. (15 de diciembre de 2016). *Los usos del Cannabis y su impacto en el corazón*. Obtenido de <https://www.sac.org.ar/actualidad/los-usos-del-cannabis-y-su-impacto-en-el-corazon/>
- Fundación CANNA*. (2018). Obtenido de <https://www.fundacion-canna.es/principales-efectos-secundarios-del-consumo-de-cannabis>
- Gamboa, Ó., Buitrago, L., Lozano, T., Dieleman, S., Gamboa, C., Guzmán, É., . . . Fuentes, J. (2016). Costos directos de la atención del cáncer de mama. *Revista Colombiana de Cancerología*, 20, 52-60.
- García., C. M. (2006). *CANNABIS, informe de la comisión clínica*. Madrid: Ministerio de sanidad y Consumo.
- Giovanella , L. (mayo de 2012). *sistemas de salud en surameica. Unasur*. Obtenido de

- <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/OGCI/publicaciones/Sistemas%20de%20Salud%20en%20America%20del%20Sur.pdf>
- Instituto Nacional de Cancerología. (08 de Julio de 2016). *Ministerio de la Salud y Protección Social*. Obtenido de Incidencia estimada:
http://www.cancer.gov.co/cancer_en_cifras
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIA*. (14 de Mayo de 2007). Obtenido de Ministerio de la Protección Social:
https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA*. (14 de Mayo de 2007). Obtenido de Ministerio de la Protección Social, Resolución 1403 de 2007:
https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA*. (5 de septiembre de 2017). Obtenido de <https://www.invima.gov.co/cannabis-medicinal#1-preparaciones-magistrales>
- Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos INVIMA*. (1 de abril de 2015). Obtenido de <https://www.invima.gov.co/procesos/archivos/ASS/RSA/ASS-RSA-IN008.pdf>
- INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. (19 de enero de 2016). Obtenido de <https://www.invima.gov.co/invima-espera-en-un-corto-plazo-regular-venta-de-medicamentos-hechos-con-marihuana.html>
- Isabel Eugenia Escobar Toledo¹, M. C. (2009). *Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana*. medellin: revista colombiana de psiquiatria.
- J.León, O. (2018). *Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides*. Colombia: Revista colombiana de cardiología.
- Jardín Botánico de Bogotá José Celstino Mutis*. (s.f.). Obtenido de Herbario : <http://colecciones.jbb.gov.co/herbario/especimen/14839>
- Kalapa Clinic*. (2018). Obtenido de Plataforma de información especializada en el uso terapéutico de cannabinoides: <https://www.kalapa-clinic.com/planta-cannabis-indica-sativa/>
- Karen, Blanco Caldron, K. Y., & Angarita Beltrn, K. N. (2015). *Tesis CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS*. Bogotá.
- Katona , I., & Freund , T. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. doi:doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150420

- Kim, J., Coors, M., Young, S., Raymond, K., & Hopper, C. (2018). Cannabis use disorder and male sex predict medical cannabis card status in a sample of high risk adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 25-33.
- Leon, O., Aguiar, L., Quevedo, L., & Jara, A. (2018). Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Revista Colombiana de Cardiología*, 230-235.
- León, O., Aguiar, L., Quevedo, L., & Jara, A. (2018). Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Revista Colombiana de Cardiología*, 20-235.
- Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., & Colaboradores. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Revista Europea de Medicina Interna*, 37-43.
- Ley 1787 del 2016 Secretaria del Senado. (6 de julio de 2016). Obtenido de http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1787_2016.html
- Linda Doods. (2018). Cannabis medicinal para tratar enfermedades de la mujer. *Kalapa Clinic*, 285-292.
- López Luengo, M. T. (2005). El efecto terapéutico del cannabis Un debate polémico. *Ámbito Farmacéutico F i t o t e r a p i a*.
- Lorenzo, P., & Leza, J. (s.f.). Utilidad terapéutica del Cannabis y derivados. *Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina*, 149-168.
- Los Distintos Efectos Del Cannabis En El Hombre y La Mujer. (25 de septiembre de 2016). Obtenido de <https://www.royalqueenseeds.es/blog-los-distintos-efectos-del-cannabis-en-el-hombre-y-la-mujer-n347>
- Lu, H., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. 516-25. doi:doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.07.028
- Lyra, A. (20 de Junio de 2017). *Anandamida Gardens*. Recuperado el 03 de Septiembre de 2017, de Anandamida Gardens: <http://www.anandamidagardens.com>
- María del Pilar Aguilar, F. C. (2014). Qué deberíamos saber sobre los efectos cardiovasculares de la inhalación de marihuana. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34-43.
- McParland, J., Duncan, M., Di Marzo, V., & Pertwee, R. (2015). Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of pharmacology*, 737-753.
- Meghan E, M. I. (2019). Prevalencia y correlatos del uso de cannabis con fines medicinales en pacientes de cannabis medicinal. *EL SERVIER*, 233-239.

- Ministerio de Salud y Protección Social. (13 de Febrero de 2017). *Ministerio de Salud y Protección Social*. Obtenido de Boletín de Prensa No 016 de 2017: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
- Muñoz Sánchez, J., & Soto Navarro, S. (2001). El Uso Terapéutico Del Cannabis Y La Creación De Establecimientos Para Su Adquisición Y Consumo. . *Revista De Derecho Penal Y Criminología*, 49-94.
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C. (2009). *La marihuana y el sistema endocannabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica*. Mexico: Revista Biomed.
- NHI National Institute on Drug Abuse. (julio de 2018). Obtenido de <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/substance-use-in-women/summary>
- NIH National Institute on Drug Abuse. (abril de 2017). Obtenido de <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts-medicalmarijuana-spanish.pdf>
- O'Connor, M. (2018). Medicinal Cannabis in Pregnancy - Panacea or Noxious Weed? *Journal of law and medicine*, 634-646.
- Organización Panamericana de la Salud . (2018). Obtenido de Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34944/9789275319925_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Osorio, J. H., & Tangarife, H. F. (2009). Cannabis, Una Opción Terapéutica. *Biosalud*, 166-177.
- Pascale, D. A. (2015). *CONSUMO DE DROGAS DURANTE EL embarazo*. uruguay.
- Pascual Simon, J., & Fernandez Rodriguez, B. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *NEDISAN*, 334-345.
- Pazos Rodríguez, M., & Grandes Moreno, P. (2017). Cannabinoides y sistema endocannabinoide. Obtenido de <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>
- Pedraza, J. (2018). *Dosificación de cannabinoides en la práctica clínica*. Obtenido de <https://www.fundacion-canna.es/dosificacion-de-cannabinoides-en-la-practica-clinica>
- Pijamasurf. (2011). Obtenido de <https://pijamasurf.com/2011/06/reporte-de-drogas-ONU-2011-%C2%BFque-paises-fuman-mas-marihuana-%C2%BFdonde-es-mas-barata/>

- Pinar, S. S., Puertas, R. R., & Vecino, E. (2011). Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma Cannabinoid applications in glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 16-23.
- Plantas/Guaba*. (s.f.). Recuperado el 08 de 07 de 2018, de <http://fabianleguisamon.blogspot.com/2012/11/guaba.html>
- Premoli, M., Aria, F., Bonini, S. A., & Gianoncelli, A. (2019). Cannabidiol: avances recientes y nuevas perspectivas para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos. *ScienceDirect*, 120-127.
- Project CBD. (3 de Mayo de 2016). Guía de Dosificación de Cannabis. Barcelona, España.
- Propiedades Medicinales de la caléndula* . (s.f.). Recuperado el 08 de 07 de 2018, de <https://www.botanical-online.com/calendula.htm>.
- Queensland Government. (2017). *Clinical Guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland*. Queensland: Queensland Government.
- Rangel, F. E. (2016). Preguntas claves sobre marihuana medicinal en el contexto legal Colombiano. *Revista de los estudiantes de Medicina de la Universidad industrial de santander*, 7-11.
- Rangel-Miranda, F. E. (2016). *Preguntas claves sobre marihuana medicinal en el contexto legal colombiano*. bucaramanga: revista medica UIS.
- Roca, A. J. (2014). Cannabis Medicinal . *Medicina* , 293-297.
- Rocha, A., Torres, R., Aleman, C., & Carrion, O. (2018). Madre inhaladora de cannabinoides; un problema, un reto y lo que debemos considerar; reporte de un caso. *Anestesia en Mexico*, 34-43.
- Ruiz Contreras, A., & Prospero Garcia, O. (2014). La Marihuana. *Revista ciencia*, 62-69.
- S. Pinar-Sueiro, R. R.-P. (2011). *Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma*. Vizcaya: ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD española de oftamologia.
- Sabogal Carmona, J. S., & Urrego Novoa, J. R. (2018). *Farmacovigilancia y Farmacia Clínica*. Bogota D.C.
- Secretaria de Senado*. (6 de julio de 2016). Obtenido de http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1787_2016.html
- Seguridad y consumo de CBD* . (22 de marzo de 2019). Obtenido de <https://www.cibdol.es/blog/702-es-seguro-el-consumo-de-cbd-en-ninos-y-bebes>
- Shenglong, Z., & Ujendra, K. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*,.

- Simpson, A., & Magid, V. (2016). Cannabis Use Disorder in Adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 431-443.
- Stanger, A. J. (2017). *Trastornos por consumo de sustancias*. Obtenido de <https://iacapap.org/wp-content/uploads/G.2-Cannabis-Spanish-2017.pdf>
- Sunil Aggarwal, G. C. (2016). Uso medicinal de cannabis en los Estados Unidos: Perspectivas históricas, tendencias actuales y direcciones futuras. *Weston Medical Publishing*, 153-168. Obtenido de http://webarchive.ssrc.org/pdfs/drug_papers/Aggarwal%20et%20al,%20Consumo%20medicinal%20de%20cannabis%20en%20los%20Estados%20Unidos.pdf
- Tamosiunas, G., Pagano, E., & Artagaveytia, p. (2013). Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Archivos de medicina interna*, 113-119.
- Téllez Mosquera, J. (2015). *Marihuana Cannabis, Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos Terapéuticos*. Bogotá.
- Téllez Mosquera, J. (2015). *Marihuana Cannabis, Aspectos Toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos Terapéuticos*. Bogotá.
- Temas de Farmacognosia. Plantas medicinales/Llantén*. (s.f.). Recuperado el 08 de 07 de 2018, de <https://www.plantas-medicinal-farmacognosia.com/plantas-medicinales/llanten/>
- Temas de Farmacognosia. Plantas medicinales/Ortiga*. (s.f.). Recuperado el 09 de 07 de 2018, de Plantas Medicinales.: <http://www.farmaconsejos.com/plantas-medicinales/ortiga/>
- The English Garden*. (s.f.). Recuperado el 15 de 07 de 2018, de <http://www.theenglishgarden.co.uk/plants/5-drugs-derived-from-plants/>
- Trillo-Figueroa Negre, M. (2017). *Cannabis y consumo materno: impacto sobre el*. Publicaciones Didacticas.
- unipn, I. O. (septiembre de 2017). *El uso medicinal de la marihuana*. Obtenido de https://www.foroconsultivo.org.mx/INCYTU/documentos/Completa/INCYTU_17-005.pdf
- UNODC *Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito*. (2018). Obtenido de https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_Spanish.pdf
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)*. (2018). Obtenido de <https://www.who-umc.org/>
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)*. (2018). Obtenido de <https://www.who-umc.org/>
- Utilización Terapéutica del Cannabis*. (2016). Obtenido de http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf

- Valladolid, M. N. (2017). Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización. *Acta Médica Peruana*, 231-236.
- Velilla Mendoza, N., & Valle Molina, S. (2017). *Síndrome de hiperémesis cannabinoide (SHC)*.
- Vera Ortriz , L. Y., & Peña Rodriguez , O. O. (2017). *Estudio Comparativo De Reacciones Adversas Sospechosas En Fármacos Inhibidores De La Bomba De Protones*. Bogota: tesis de grado.
- Veyna-Rocha Abraham Irishd, T.-H. R.-O.-M. (s.f.). *Madre inhaladora de cannabinoides; un problema, un reto y lo que debemos considerar, reporte de un caso*. Mexico: Anestesia en Mexico.
- Workgroup on Marijuana and Medical Regulation. (2016). *Guidelines for the Recommendation of Marijuana in Patient Care*. Nueva York: Federation State Medical Boards.

10. ANEXOS

ANEXO N°1 TABLA DESCRIPTORA

Tabla 5: Eventos adversos de acuerdo a su clasificación sistema/órgano con Cannabis Medicinal estudiados de acuerdo con el Programa mundial de Farmacovigilancia 1994-2019.

DESCRIPTORES	CANTIDAD	%			
			Interacción con otros medicamentos	98	0,77%
Abuso de sustancias	765	5,98%			
Abuso de drogas	649	5,07%	Síndrome de abstinencia de drogas	97	0,76%
Drogodependencia	531	4,15%			
Toxicidad para diversos agentes	332	2,60%	Pérdida de conciencia	94	0,74%
Sobredosis	292	2,28%			
Drogadicción	219	1,71%	Coma	93	0,73%
Suicidio	212	1,66%	Prueba de detección de drogas positiva	90	0,70%
Uso indebido intencional del producto	189	1,48%	Taquicardia	89	0,70%
			Agresión	88	0,69%
Sobredosis accidental	182	1,42%	Ansiedad	81	0,63%
Muerte	177	1,38%	Estado de ánimo eufórico	79	0,62%
Paro cardíaco	159	1,24%	Dependencia de sustancias	78	0,61%
Paro respiratorio	144	1,13%			
Somnolencia	141	1,10%	Depresión	75	0,59%
Paro cardiorrespiratorio	134	1,05%	Ineficaz de drogas	74	0,58%
			Abuso de alcohol	74	0,58%
Agitación	124	0,97%	Insomnio	72	0,56%
Vómitos	115	0,90%	Exposición fetal durante el embarazo	71	0,56%
Náuseas	105	0,82%			
Convulsión	99	0,77%	Accidente de tráfico	70	0,55%

Sobredosis intencional	69	0,54%	Edema pulmonar	43	0,34%
Desviación de drogas	67	0,52%	Comportamiento anormal	42	0,33%
Dolor	66	0,52%	Dolor abdominal	41	0,32%
Estado confusional	64	0,50%	Peso disminuido	41	0,32%
Trastorno psicótico	62	0,48%	Paranoia	41	0,32%
Ideación suicida	62	0,48%	Diarrea	37	0,29%
Intento de suicidio	62	0,48%	Exposición durante el embarazo	37	0,29%
Alucinaciones	59	0,46%	Astenia	35	0,27%
Dolor de cabeza	58	0,45%	Disminución del apetito	34	0,27%
Síndrome de abstinencia	57	0,45%	No responde a los estímulos	34	0,27%
Nivel de conciencia deprimido	56	0,44%	Midriasis	33	0,26%
Hipotensión	55	0,43%	Aumento de la frecuencia cardíaca	32	0,25%
Síndrome de abstinencia farmacológica neonatal	54	0,42%	Neumonía	31	0,24%
Sentirse anormal	54	0,42%	Caída	31	0,24%
Mareo	53	0,41%	Disartria	30	0,23%
Disnea	51	0,40%	Depresión respiratoria	30	0,23%
Envenenamiento	49	0,38%	Delirio	29	0,23%
Temblor	49	0,38%	Deterioro de la memoria	28	0,22%
Fatiga	48	0,38%	Delirio	28	0,22%
Deterioro de la capacidad de conducción	48	0,38%	Condición agravada	27	0,21%
Malestar	47	0,37%	Edema cerebral	27	0,21%
Hiperhidrosis	47	0,37%	Trastornos de la marcha	26	0,20%
Evento incalculable	45	0,35%			

Espasmos musculares	26	0,20%	Irritabilidad	20	0,16%
			Cardiomegalia	19	0,15%
Hipertensión	26	0,20%	Alanina aminotransferasa aumentada	19	0,15%
Dolor abdominal superior	25	0,20%	Parestesia	19	0,15%
Amnesia	25	0,20%	Asfixia	19	0,15%
Hipoestesia	25	0,20%	Homicidio	19	0,15%
Letargo	25	0,20%	Uso de sustancias	19	0,15%
Congestión pulmonar	25	0,20%	Estrabismo	18	0,14%
Palpitaciones	24	0,19%	Dolor en el pecho	18	0,14%
Dolor de espalda	24	0,19%	Aumento de glucosa en sangre	18	0,14%
Rabdomiolisis	24	0,19%	Insuficiencia respiratoria	18	0,14%
Vértigo	23	0,18%	Cianosis	17	0,13%
Ruta incorrecta de administración del producto	23	0,18%	Visión borrosa	17	0,13%
			Muerte accidental	17	0,13%
Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto	23	0,18%	Lesiones	17	0,13%
			Peso aumentado	17	0,13%
Exposición materna durante el embarazo	22	0,17%	Disturbios en la atención	17	0,13%
			Convulsión tónico-clónica generalizada	17	0,13%
Bradycardia	21	0,16%	Bebé prematuro	17	0,13%
Pirexia	21	0,16%	Dependencia	17	0,13%
Aspartato aminotransferasa aumentada	21	0,16%	Miosis	16	0,13%
			Herida por arma de fuego	16	0,13%
Ira	21	0,16%			
Escalofríos	20	0,16%			
Envenenamiento deliberado	20	0,16%			
Desorientación	20	0,16%			

Potenciales evocados visuales anormales	16	0,13%	Encefalopatía hipóxico-isquémica	14	0,11%
Accidente cerebrovascular	16	0,13%	Nistagmo	14	0,11%
Discapacidad mental	16	0,13%	Habilidades psicomotoras	14	0,11%
Trastorno del habla	16	0,13%	alteradas		
Alucinaciones auditivas	16	0,13%	Nerviosismo	14	0,11%
Mania	16	0,13%	Ataque de pánico	14	0,11%
Trastorno mental	16	0,13%	Trastorno por uso de sustancias	14	0,11%
Cambios en el estado mental	16	0,13%	Apnea	14	0,11%
Infarto de miocardio	15	0,12%	Tos	14	0,11%
Electrocardiograma QT prolongado	15	0,12%	Llorar	13	0,10%
Artralgia	15	0,12%	Envenenamiento por alcohol	13	0,10%
Discinesia	15	0,12%	Lesión en la cabeza	13	0,10%
Migraña	15	0,12%	Problema intencional de uso del producto	13	0,10%
Estado de ánimo deprimido	15	0,12%	Problema de uso del producto	13	0,10%
Alucinaciones visuales	15	0,12%	PH de la sangre disminuido	13	0,10%
Inquietud	15	0,12%	Temperatura corporal aumentada	13	0,10%
Aspiración	15	0,12%	Aumento de la frecuencia respiratoria	13	0,10%
Abusador de sustancias	15	0,12%	Prueba toxicológica anormal	13	0,10%
Estreñimiento	14	0,11%	Debilidad muscular	13	0,10%
Aumento de la creatinina en sangre	14	0,11%			
Acidosis	14	0,11%			

Sentencia deteriorada	13	0,10%	Rigidez musculoesquelética	11	0,09%
Síncope	13	0,10%	Autolesión intencional	11	0,09%
Lesión renal aguda	13	0,10%	Cambios de humor	11	0,09%
Hipoxia	13	0,10%	Esquizofrenia	11	0,09%
Dificultad respiratoria	13	0,10%	Insuficiencia renal	11	0,09%
Trastorno ocular	12	0,09%	Erupción	11	0,09%
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	12	0,09%	Flushing	11	0,09%
Incumplimiento de tratamiento	12	0,09%	Taquicardia sinusal	10	0,08%
			Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre	10	0,08%
Error de medicación	12	0,09%	Aumento de urea en sangre	10	0,08%
Uso fuera de etiqueta	12	0,09%	Prueba de detección de drogas negativa	10	0,08%
Saturación de oxígeno disminuida	12	0,09%	Proporción internacional normalizada	10	0,08%
Dolor en la extremidad	12	0,09%	aumentada	10	0,08%
Trastorno cognitivo	12	0,09%	Estado de conciencia alterado	10	0,08%
Trastorno emocional	12	0,09%	Trastorno del equilibrio	10	0,08%
Estrés	12	0,09%	Lesión cerebral	10	0,08%
Sudores nocturnos	12	0,09%	Encefalopatía	10	0,08%
Hiperemia ocular	11	0,09%	Hipotonía	10	0,08%
Boca seca	11	0,09%	Sedación	10	0,08%
Deterioro general de la salud física	11	0,09%	Trastorno por uso de drogas	10	0,08%
Sepsis	11	0,09%			
Aumento de la presión arterial	11	0,09%			
Deshidratación	11	0,09%			

Estado de ánimo alterado	10	0,08%	La negligencia infantil	9	0,07%
			Automedicación	9	0,07%
Pensamiento anormal	10	0,08%	Malestar abdominal	8	0,06%
Prurito	10	0,08%	Distensión abdominal	8	0,06%
Palidez	10	0,08%	Insuficiencia hepática	8	0,06%
Arritmia	9	0,07%	Hepatitis C	8	0,06%
Discapacidad visual	9	0,07%	Contusión	8	0,06%
Hematemesis	9	0,07%	Uso del producto en		
Malestar en el pecho	9	0,07%	indicación no	8	0,06%
Tolerancia a los medicamentos	9	0,07%	aprobada		
Absceso	9	0,07%	Disminución del	8	0,06%
Accidente	9	0,07%	calcio en sangre		
Dosis incorrecta administrada	9	0,07%	Disminución de la	8	0,06%
Omisión de dosis del producto	9	0,07%	presión arterial		
Aumento de potasio en sangre	9	0,07%	Hemoglobina	8	0,06%
Aumento del nivel de drogas	9	0,07%	disminuida		
Aumento de troponina	9	0,07%	Prueba de función	8	0,06%
Mialgia	9	0,07%	hepática anormal		
Sensación de ardor	9	0,07%	Pulso ausente	8	0,06%
Entrega prematura	9	0,07%	Problema de calidad	8	0,06%
Sueños anormales	9	0,07%	del producto		
Catatonía	9	0,07%	Angustia emocional	8	0,06%
Miedo	9	0,07%	Trastorno psicótico		
Trastorno del sueño	9	0,07%	inducido por	8	0,06%
Ginecomastia	9	0,07%	sustancias		
			Epistaxis	8	0,06%
			Consumo de alcohol	8	0,06%
			Fibrilación ventricular	7	0,05%
			Dolor en los ojos	7	0,05%
			Dispepsia	7	0,05%

Hemorragia gastrointestinal	7	0,05%	Hiperactividad psicomotora	7	0,05%
Inflamación periférica	7	0,05%	Restricción del crecimiento fetal	7	0,05%
Esteatosis hepática	7	0,05%	Afecta la labilidad	7	0,05%
Exposición accidental al producto	7	0,05%	Alcoholismo	7	0,05%
Exposición por ingestión	7	0,05%	Apatía	7	0,05%
Horario inadecuado de administración del producto	7	0,05%	Trastorno bipolar	7	0,05%
Sobredosis intencional	7	0,05%	Ideación Homicida	7	0,05%
Medicamentos maternos que afectan al feto	7	0,05%	Comportamiento suicida	7	0,05%
Exposición materna durante la lactancia	7	0,05%	Incontinencia urinaria	7	0,05%
Error de preparación del producto	7	0,05%	Bradipnea	7	0,05%
Disminución de glucosa en sangre	7	0,05%	Aspiración de neumonía	7	0,05%
Disminución de la frecuencia respiratoria	7	0,05%	Víctima de homicidio	7	0,05%
Hipoglucemia	7	0,05%	Arteriosclerosis	7	0,05%
Contracciones musculares	7	0,05%	Infarto agudo de miocardio	6	0,05%
Afasia	7	0,05%	Arteriosclerosis, arteria coronaria	6	0,05%
Mioclono	7	0,05%	Insuficiencia cardiaca	6	0,05%
			Lacrimación aumentada	6	0,05%
			Fotofobia	6	0,05%
			Pupila fija	6	0,05%
			Trastorno gastrointestinal	6	0,05%
			Muerte cerebral	6	0,05%
			Efecto de la droga disminuido	6	0,05%

Sentirse nervioso	6	0,05%	Estupor	6	0,05%
Hipotermia	6	0,05%	Cambio de personalidad	6	0,05%
Potenciación de la interacción farmacológica	6	0,05%	Insuficiencia renal	6	0,05%
			Asma	6	0,05%
Respuesta terapéutica disminuida	6	0,05%	Hiperventilación	6	0,05%
			Hipoventilación	6	0,05%
			Trastorno respiratorio	6	0,05%
Terapia no responde	6	0,05%	Encarcelamiento	6	0,05%
Abrasión cutánea	6	0,05%	Hospitalización	6	0,05%
Laceración de la piel	6	0,05%	Hemorragia	6	0,05%
Bicarbonato de sangre disminuido	6	0,05%	Linfadenopatía	5	0,04%
			Angina de pecho	5	0,04%
Presión arterial sistólica aumentada	6	0,05%	Insuficiencia cardíaca congestiva	5	0,04%
Frecuencia cardíaca irregular	6	0,05%	Enfermedad cardíaca hipertensiva	5	0,04%
Aumento del recuento de glóbulos blancos	6	0,05%	Alteración del reflejo pupilar	5	0,04%
Hipercalemia	6	0,05%	Sonidos gastrointestinales anormales	5	0,04%
Hipofagia	6	0,05%	Ahogamiento	5	0,04%
Tensión muscular	6	0,05%	Efecto de la droga incompleto	5	0,04%
Coordinación anormal	6	0,05%	Sensación de frío	5	0,04%
Trastorno del movimiento	6	0,05%	Analgesia inadecuada	5	0,04%
Presíncope	6	0,05%	Gripe como enfermedad	5	0,04%
Síndrome de serotonina	6	0,05%	Edema periférico	5	0,04%
Estado epiléptico	6	0,05%			

Muerte súbita	5	0,04%	Hipopotasemia	5	0,04%
Congestión hepática	5	0,04%	Acatisia	5	0,04%
Hepatomegalia	5	0,04%	Hipersomnia	5	0,04%
Bronquitis	5	0,04%	Hipocinesia	5	0,04%
Infección del tracto urinario	5	0,04%	Incoherente	5	0,04%
Envenenamiento accidental	5	0,04%	Trastorno del sistema nervioso	5	0,04%
Error de administración del producto	5	0,04%	Opisthotonus	5	0,04%
Brecha aniónica aumentada	5	0,04%	Síndrome de piernas inquietas	5	0,04%
Aumento de alcohol en sangre	5	0,04%	Trastorno de conversión	5	0,04%
Disminución del potasio en sangre	5	0,04%	Afecto inapropiado	5	0,04%
Disminución del sodio sanguíneo	5	0,04%	Pesadilla	5	0,04%
Temperatura corporal disminuida	5	0,04%	Trastorno por estrés postraumático	5	0,04%
Electrocardiograma anormal	5	0,04%	Descompensación psiquiátrica	5	0,04%
Electrocardiograma QRS complejo prolongado	5	0,04%	Mirando	5	0,04%
Disminución de la frecuencia cardíaca	5	0,04%	Disfunción eréctil	5	0,04%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	5	0,04%	Priapismo	5	0,04%
			Hemoptisis	5	0,04%
			Embolismo pulmonar	5	0,04%
			Rinorrea	5	0,04%
			Sudor frío	5	0,04%
			En cama	5	0,04%
			Pérdida de la independencia personal en las actividades cotidianas	5	0,04%

Agresión física	5	0,04%	Función hepática	4	0,03%
Lavado en caliente	5	0,04%	anormal		
Anemia	4	0,03%	Lesión hepática	4	0,03%
Coagulación intravascular diseminada	4	0,03%	Hipersensibilidad a las drogas	4	0,03%
Miocardiopatía Congestiva	4	0,03%	Infección estafilocócica	4	0,03%
Actividad eléctrica sin pulsos	4	0,03%	Lesiones múltiples	4	0,03%
Polidactilia	4	0,03%	Aumento de bilirrubina en sangre	4	0,03%
Sordera neurosensorial	4	0,03%	Presión arterial diastólica disminuida	4	0,03%
Trastorno del movimiento ocular	4	0,03%	Nivel de droga disminuido	4	0,03%
Flatulencia	4	0,03%	Relación internacional	4	0,03%
Gastritis	4	0,03%	normalizada		
Pancreatitis	4	0,03%	disminuida		
Retraso del desarrollo	4	0,03%	Aumento de mioglobina en sangre	4	0,03%
Malestar	4	0,03%	PCO2 aumentado	4	0,03%
Medicamento ineficaz para indicaciones no aprobadas	4	0,03%	Conteo de plaquetas disminuido	4	0,03%
Energía aumentada	4	0,03%	Proteína total disminuida	4	0,03%
Sentirse caliente	4	0,03%	Hiperglucemia	4	0,03%
Hinchazón	4	0,03%	Acidosis metabólica	4	0,03%
Respuesta terapéutica inesperada	4	0,03%	Obesidad	4	0,03%
			Inflamación de la articulación	4	0,03%

Dolor musculoesquelético	4	0,03%	Trastorno renal	4	0,03%
Síndrome anticolinérgico	4	0,03%	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4	0,03%
Ataxia	4	0,03%	Derrame pleural	4	0,03%
Distasia	4	0,03%	Neumotórax	4	0,03%
Epilepsia	4	0,03%	Acidosis respiratoria	4	0,03%
Convulsiones parciales	4	0,03%	Taquipnea	4	0,03%
Encefalopatía tóxica	4	0,03%	Alopecia	4	0,03%
Bebé de bajo peso al nacer	4	0,03%	Aborto inducido	4	0,03%
Embarazo	4	0,03%	Desintoxicación de drogas	4	0,03%
Producto con olor anormal	4	0,03%	Choque	4	0,03%
Producto con sabor anormal	4	0,03%	Trombosis	4	0,03%
Trastorno afectivo	4	0,03%	Esplenomegalia	3	0,02%
Síndrome de abstinencia alcohólica	4	0,03%	Trombocitopenia	3	0,02%
Despersonalización / trastorno de desrealización	4	0,03%	Choque cardiogénico	3	0,02%
Depresión mayor	4	0,03%	Cardiomiopatía	3	0,02%
Reacción de pánico	4	0,03%	Taquicardia supraventricular	3	0,02%
Trastorno de personalidad	4	0,03%	Arritmia ventricular	3	0,02%
Comportamiento evitativo social	4	0,03%	Hipertrofia ventricular	3	0,02%
Sopor	4	0,03%	Taquicardia ventricular	3	0,02%
			Nistagmo congénito	3	0,02%
			Anormalidades congénitas múltiples	3	0,02%
			Astigmatismo	3	0,02%
			Ptosis del párpado	3	0,02%
			Hipermetropía	3	0,02%

Agudeza visual reducida	3	0,02%	Fractura	3	0,02%
			Herida por pinchazo	3	0,02%
Incontinencia anal	3	0,02%	Quemadura térmica	3	0,02%
Disfagia	3	0,02%	Producto incorrecto administrado	3	0,02%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	3	0,02%	Nivel de fármaco antipsicótico por debajo del terapéutico	3	0,02%
Pancreatitis aguda	3	0,02%	Aumento del nivel de antipsicóticos	3	0,02%
Hemorragia rectal	3	0,02%	Presión arterial diastólica aumentada	3	0,02%
Reacción adversa a medicamentos	3	0,02%	Presión arterial sistólica disminuida	3	0,02%
Interacción alcohol	3	0,02%	Aumento de la prolactina en sangre	3	0,02%
Incapacidad de la marcha	3	0,02%	Aumento de sodio en sangre	3	0,02%
Resaca	3	0,02%	Nivel de fármaco por encima del terapéutico	3	0,02%
Hipertermia	3	0,02%	Electroencefalograma anormal	3	0,02%
Trastorno multiorgánico	3	0,02%	Aumento del dímero de fibrina D	3	0,02%
Gritando	3	0,02%	Aumento de la enzima hepática	3	0,02%
Fracaso del tratamiento	3	0,02%	Aumento del recuento de neutrófilos	3	0,02%
Necrosis hepática	3	0,02%			
Hiperbilirrubinemia	3	0,02%			
Ictericia	3	0,02%			
Hepatitis B	3	0,02%			
Infección	3	0,02%			
Nasofaringitis	3	0,02%			
Infección viral	3	0,02%			
Exposición a través de la leche materna	3	0,02%			
Hematoma extradural	3	0,02%			

PO2 disminuida	3	0,02%	Hiperestesia	3	0,02%
Calidad de vida disminuida	3	0,02%	Accidente cerebrovascular isquémico	3	0,02%
Transaminasas aumentadas	3	0,02%	Contracciones musculares involuntarias	3	0,02%
Salida de orina disminuida	3	0,02%	Espasticidad muscular	3	0,02%
Potenciales evocados visuales	3	0,02%	Síndrome neuroléptico maligno	3	0,02%
Trastorno alimentario	3	0,02%	Neuropatía periférica	3	0,02%
Hiperamonemia	3	0,02%	Paraplejia	3	0,02%
Aumento del apetito	3	0,02%	Alteración sensorial	3	0,02%
Sobrepeso	3	0,02%	Hemorragia subaracnoidea	3	0,02%
Artritis	3	0,02%	Convulsión tónica	3	0,02%
Artropatía	3	0,02%	Ataque isquémico transitorio	3	0,02%
Rigidez articular	3	0,02%	Aborto espontáneo	3	0,02%
Malestar en las extremidades	3	0,02%	Oligohidramnios	3	0,02%
Movilidad disminuida	3	0,02%	Trabajo de parto prematuro	3	0,02%
Areflexia	3	0,02%	Pequeño para fechas bebé	3	0,02%
Bradicinesia	3	0,02%	Comportamiento antisocial	3	0,02%
Hipoxia cerebral	3	0,02%	Trastorno por déficit de atención / hiperactividad	3	0,02%
Infarto cerebral	3	0,02%	Bradifrenia	3	0,02%
Isquemia cerebral	3	0,02%			
Conciencia fluctuante	3	0,02%			
Trastorno extrapiramidal	3	0,02%			
Parálisis facial	3	0,02%			
Hemiparesia	3	0,02%			
Encefalopatía hepática	3	0,02%			

Disociación	3	0,02%	Diálisis	3	0,02%
Comportamiento impulsivo	3	0,02%	Extracción de dientes	3	0,02%
			Anemia hemolítica	2	0,02%
Dependencia de nicotina	3	0,02%	Anemia normocítica	2	0,02%
			Síndrome coronario agudo	2	0,02%
Trastorno obsesivo-compulsivo	3	0,02%	Bloque de rama del paquete a la derecha	2	0,02%
			Trastorno cardíaco	2	0,02%
Delirio persecutorio	3	0,02%	Enfermedad de la arteria coronaria	2	0,02%
Ideación autolesiva	3	0,02%	Oclusión de la arteria coronaria	2	0,02%
Sonambulismo	3	0,02%	Estenosis de la arteria coronaria	2	0,02%
Lagrimeo	3	0,02%	Fibrosis del miocardio	2	0,02%
Disuria	3	0,02%	Isquemia de miocardio	2	0,02%
Nefrolitiasis	3	0,02%	Miocarditis	2	0,02%
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	3	0,02%	Derrame pericárdico	2	0,02%
			Miocardiopatía por estrés	2	0,02%
Atelectasia	3	0,02%	Extrasístoles ventriculares	2	0,02%
Hemotórax	3	0,02%	Paladar hendido	2	0,02%
Eritema	3	0,02%	Anomalía congénita del sistema nervioso central	2	0,02%
Reacción de fotosensibilidad	3	0,02%	Dismorfismo	2	0,02%
			Miocardiopatía hipertrófica	2	0,02%
Urticaria	3	0,02%			
Presentación química	3	0,02%			
Deterioro de la capacidad de trabajo	3	0,02%			
Problema legal	3	0,02%			
Negativa de tratamiento por paciente	3	0,02%			
Víctima de abuso sexual	3	0,02%			

Hipopadias	2	0,02%	Tolerancia al fármaco aumentada	2	0,02%
Defecto de reducción de extremidades	2	0,02%	Sensación de cambio de temperatura corporal	2	0,02%
Microcefalia	2	0,02%	Sensación de relajación	2	0,02%
Porfiria aguda	2	0,02%	Espuma en la boca	2	0,02%
Sordera	2	0,02%	Ojos vidriosos	2	0,02%
Tinnitus	2	0,02%	Hipertermia maligna	2	0,02%
Astenopia	2	0,02%	Trastorno mal definido	2	0,02%
Ojo seco	2	0,02%	Curación deteriorada	2	0,02%
Irritación ocular	2	0,02%	Inflamación	2	0,02%
Glaucoma	2	0,02%	Edema	2	0,02%
Inflamación periorbitaria	2	0,02%	Estado de rendimiento disminuido	2	0,02%
Fotopsia	2	0,02%	Lentitud	2	0,02%
Heces decoloradas	2	0,02%	Ternura	2	0,02%
Obstrucción intestinal	2	0,02%	Terapia ingenua	2	0,02%
Parestesia oral	2	0,02%	Insuficiencia hepática aguda	2	0,02%
Hemorragia peritoneal	2	0,02%	Lesión hepática inducida por fármacos	2	0,02%
Hipersecreción salival	2	0,02%	Hepatitis	2	0,02%
Lengua hinchada	2	0,02%	Lesión hepatocelular	2	0,02%
Trastorno de la lengua	2	0,02%	Hepatotoxicidad	2	0,02%
Espasmo de la lengua	2	0,02%	Hipersensibilidad	2	0,02%
Trastorno de los dientes	2	0,02%	Bacteriemia	2	0,02%
Acontecimiento adverso	2	0,02%			
Dolor irruptivo	2	0,02%			
Deformidad	2	0,02%			

Infección bacteriana	2	0,02%	Tiempo de exposición fetal no especificado	2	0,02%
Endocarditis estafilocócica	2	0,02%	Aspiración de cuerpo extraño	2	0,02%
Gastroenteritis	2	0,02%	Fractura de la mano	2	0,02%
Osteomielitis	2	0,02%	Dolor en el lugar de la incisión	2	0,02%
Otitis externa	2	0,02%	Lesión de la extremidad	2	0,02%
Choque séptico	2	0,02%	Tiempo de exposición materna no especificado	2	0,02%
Sinusitis	2	0,02%	Dolor de procedimiento	2	0,02%
Infección de la piel	2	0,02%	Error de despacho del producto	2	0,02%
Infección del tracto respiratorio superior	2	0,02%	Error de prescripción del producto	2	0,02%
Infección de herida	2	0,02%	Fractura de costilla	2	0,02%
Accidente en el trabajo	2	0,02%	Cicatriz	2	0,02%
Exposición accidental al producto por niño	2	0,02%	Fractura de cráneo	2	0,02%
Fractura de tobillo	2	0,02%	Fractura espinal	2	0,02%
Lesión en la espalda	2	0,02%	Hematoma subdural	2	0,02%
Hernia cerebral	2	0,02%	Lesión vascular	2	0,02%
Fractura vertebral cervical	2	0,02%	Equilibrio de bases ácidas anormal	2	0,02%
Lesión en el pecho	2	0,02%	Amilasa aumentada	2	0,02%
Producto falsificado administrado	2	0,02%	Disminución de albúmina en sangre	2	0,02%
Exposición al agente tóxico	2	0,02%	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	2	0,02%
Exposición por inhalación	2	0,02%			
Dosis extra administrada	2	0,02%			
Lesión en los ojos	2	0,02%			

Cannabinoides en sangre aumentados	2	0,02%	Prueba de laboratorio anormal	2	0,02%
Aumento del cloruro sanguíneo	2	0,02%	Lipasa aumentada	2	0,02%
Aumento de la creatina en sangre	2	0,02%	Prueba de función hepática aumentada	2	0,02%
Aumento de etanol en sangre	2	0,02%	Aumento del marcador de necrosis miocárdica	2	0,02%
Glucosa en sangre anormal	2	0,02%	Sangre oculta positiva	2	0,02%
Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	2	0,02%	PCO2 disminuido	2	0,02%
Aumento del ácido láctico en sangre	2	0,02%	Aumento del recuento de plaquetas	2	0,02%
Potasio en sangre	2	0,02%	PO2 aumentado	2	0,02%
Presión arterial anormal	2	0,02%	Tiempo de protrombina prolongado	2	0,02%
Orina en sangre presente	2	0,02%	Disminución del recuento de glóbulos rojos	2	0,02%
Electrocardiograma QRS complejo acortado	2	0,02%	Nivel sensorial anormal	2	0,02%
Resultado falso positivo de la investigación	2	0,02%	Aumento de cannabinoides en la orina	2	0,02%
Hematocrito disminuido	2	0,02%	Aumento de peso anormal	2	0,02%
Frecuencia cardíaca anormal	2	0,02%	Trastorno del apetito	2	0,02%
			No prosperar	2	0,02%
			Gota	2	0,02%

Hipernatremia	2	0,02%	Parálisis	2	0,02%
Hipoalbuminemia	2	0,02%	Síndrome de		
Hiponatremia	2	0,02%	encefalopatía	2	0,02%
Trastorno del			reversible posterior		
metabolismo lipídico	2	0,02%	Respuesta lenta a los	2	0,02%
Trastorno óseo	2	0,02%	estímulos		
Dolor en los huesos	2	0,02%	Defecto del campo	2	0,02%
Arcos traseros			visual		
infantiles	2	0,02%	Diabetes gestacional	2	0,02%
Protrusión del disco			Hipertensión		
intervertebral	2	0,02%	gestacional	2	0,02%
Rango de movimiento			Mano de obra		
articular disminuido	2	0,02%	inducida	2	0,02%
Dolor de cuello	2	0,02%	Nacimiento vivo	2	0,02%
Artrosis	2	0,02%	Náuseas matutinas	2	0,02%
Artrosis espinal	2	0,02%	Trastorno neonatal	2	0,02%
Neoplasia pulmonar			Recién nacido normal	2	0,02%
maligna	2	0,02%	Muerte fetal	2	0,02%
Neoplasma maligno	2	0,02%	Contaminación del		
Síndrome cerebeloso	2	0,02%	producto	2	0,02%
Dolor de cabeza en			Manipulación del		
racimo	2	0,02%	producto	2	0,02%
Babeo	2	0,02%	Anhedonia	2	0,02%
Disgrafía	2	0,02%	Trastorno del		
Distonía	2	0,02%	espectro autista	2	0,02%
Molestias en la			Interés decreciente	2	0,02%
cabeza	2	0,02%	Trastorno delirante,		
Hiperreflexia	2	0,02%	tipo persecutorio	2	0,02%
Hipertonía	2	0,02%	Trastorno delirante,		
Esclerosis múltiple	2	0,02%	tipo no especificado	2	0,02%
Neuralgia	2	0,02%	Depresión suicida	2	0,02%

Disfemia	2	0,02%	Síndrome nefrótico	2	0,02%
Disforia	2	0,02%	Pollakiuria	2	0,02%
Sentimiento de desesperación	2	0,02%	Proteinuria	2	0,02%
Vuelo de ideas	2	0,02%	Dolor renal	2	0,02%
Alucinaciones mixtas	2	0,02%	Retención urinaria	2	0,02%
Golpear la cabeza	2	0,02%	Anormalidad de la orina	2	0,02%
Hostilidad	2	0,02%	Erección aumentada	2	0,02%
Hipersexualidad	2	0,02%	Galactorrea	2	0,02%
Pensamiento ilógico	2	0,02%	Disfunción sexual	2	0,02%
Libido disminuido	2	0,02%	Asfixia	2	0,02%
Logorrea	2	0,02%	Enfisema	2	0,02%
Neurosis	2	0,02%	Gruñidos	2	0,02%
Trastorno de pánico	2	0,02%	Hipopnea	2	0,02%
Presión de habla	2	0,02%	Enfermedad pulmonar intersticial	2	0,02%
Convulsión psicógena	2	0,02%	Trastorno pulmonar	2	0,02%
Trastorno esquizoafectivo	2	0,02%	Infiltración pulmonar	2	0,02%
Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar	2	0,02%	Edema faríngeo	2	0,02%
Trastorno de ansiedad social	2	0,02%	Tos productiva	2	0,02%
Susplicacia	2	0,02%	Hipertensión pulmonar	2	0,02%
Taquifrenia	2	0,02%	Alcalosis respiratoria	2	0,02%
Percepción del tiempo alterada	2	0,02%	Trastorno respiratorio neonatal	2	0,02%
Hematuria	2	0,02%	Trastorno del seno	2	0,02%
Hidronefrosis	2	0,02%	Ronquidos	2	0,02%
Nefroesclerosis	2	0,02%	Irritación de garganta	2	0,02%
			Uso de los músculos respiratorios accesorios	2	0,02%

Sibilancias	2	0,02%	Cesárea	2	0,02%
Angioedema	2	0,02%	Desintoxicación	2	0,02%
Piel seca	2	0,02%	Hemodiálisis	2	0,02%
Petequias	2	0,02%	Sujeción para	2	0,02%
Decoloración de la piel	2	0,02%	pacientes	2	0,02%
Exfoliación de la piel	2	0,02%	Cirugía	2	0,02%
Úlcera cutánea	2	0,02%	Cese de la terapia	2	0,02%
Cara hinchada	2	0,02%	Arteriosclerosis	2	0,02%
Abuso infantil	2	0,02%	aórtica	2	0,02%
Problema educativo	2	0,02%	Colapso circulatorio	2	0,02%
Uso materno de drogas ilícitas	2	0,02%	Trombosis venosa profunda	2	0,02%
Manipulación de formularios de prescripción	2	0,02%	Hipotensión diastólica	2	0,02%
Víctima de sumisión química	2	0,02%	Exanguinación	2	0,02%
Víctima de maltrato infantil	2	0,02%	Inestabilidad hemodinámica	2	0,02%
Víctima del delito	2	0,02%	Isquemia	2	0,02%
			Isquemia periférica	2	0,02%
			Hipertensión sistólica	2	0,02%
			TOTAL	12789	100,00%

Fuente tomado de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

ANEXO N° 2 ARTÍCULO CIENTÍFICO

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON EL USO DE CANNABIS MEDICINAL REPORTADAS A NIVEL MUNDIAL: ANALISIS VIGIACCESS

Diana Milena Roa Torres*† , Eliana Paulina Torres Quiroga‡§ and Juan
Sebastián Sabogal Carmona¶||

*Facultad de Ciencias de la Salud / Química Farmacéutica, Universidad de
Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA, Bogotá D.C., Colombia*

ABSTRACT

Palabras Claves: Cannabis, THC, VigiAccess, Eventos Adversos

INTRODUCCION

El *Cannabis* procede de la planta del cáñamo o *Cannabis sativa*, contiene más de 400 compuestos y sustancias químicas llamadas cannabinoides. Durante los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las propiedades del *Cannabis* en el organismo y se ha descrito la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. Paralelamente se han realizado múltiples estudios, principalmente sobre sus efectos farmacológicos, adversos y terapéuticos [1].

Los cannabinoides más importantes son los cannabinoides delta-9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD) y cannabidol (CBN), principales responsables de causar sus efectos y propiedades medicinales.

Existen diversos tipos de cannabinoides, según su origen, podemos hablar de fitocannabinoides (se encuentran en la planta *Cannabis Sativa*), endógenos o endocannabinoides (los producen los animales y el cuerpo humano) y, por último, Cannabinoides sintéticos, es decir, se diseñan en los laboratorios, no son naturales.

A través del tiempo ha ganado importancia en diversos países el uso de Cannabis para uso medicinal, gracias a sus potentes beneficios. De acuerdo a varios estudios desarrollados hay evidencias de que el *Cannabis* ha ayudado a paliar los síntomas asociados a varias enfermedades. [2]

Estudios científicos de países como Uruguay, Chile y algunos países europeos demuestran los diferentes beneficios medicinales que tiene esta planta, como también la FDA (*Food and Drug Administration, EE. UU*) aprobó su uso para controlar náuseas, vómitos producidos por quimioterapia, radioterapia y para estimular el apetito en pacientes con SIDA (dronabinol y nabilona). En el Reino Unido se aprobó el uso de nabiximoles medicamento útil para aliviar el dolor neuropático crónico y la espasticidad muscular de la esclerosis múltiple (sativex). No obstante, se han reportado diferentes efectos adversos tras la administración de estos medicamentos, la ciencia cada día trata de enfocarse en realizar nuevos estudios, para poder minimizar estos efectos y mejorar la calidad de vida del paciente (Alveart, Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón, 2015).

Estos compuestos de *Cannabis* también se han usado para tratar otras afecciones neurológicas, incluido el síndrome de Tourette, tratar diversos tipos de dolor, se han usado solos o con otros analgésicos para tratar el dolor relacionado con el cáncer, y pueden ser útiles en otros tipos de dolor crónico, incluidos la fibromialgia y el dolor neuropático relacionado con la diabetes mellitus. Se ha sugerido que estos compuestos pueden ser útiles en otras afecciones, incluida la artritis reumatoidea, osteoartritis y otros tipos de dolor musculoesquelético agudo y crónico [4].

Claramente faltan estudios que avalen el uso del *Cannabis* donde comprueben su eficacia terapéutica, y un ente que se encargue de controlar su uso evitando que lo utilicen para fines diferentes a los medicinales [5].

El uso del *Cannabis* actualmente es más de uso recreativo y escasas situaciones clínicas, hay pocos estudios que evidencian los beneficios terapéuticos y su perfil de seguridad, por esta razón con esta investigación *vigiaccess* queremos resaltar los diferentes eventos adversos tras el uso del *Cannabis* para tratamientos médicos, caracterizar la información y aportar datos específicos con relación a este tema, teniendo en cuenta que ya en nuestro país Colombia se reglamentó el uso de *Cannabis* Medicinal.

METODOLOGIA

2.1. Tipo de investigación

El presente trabajo es un estudio descriptivo de corte transversal, caracterizando los reportes dados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAcces durante el año 1994 a abril de 2019.

2.2. Diseño de investigación

Se realizó una revisión y un análisis de los reportes dados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess sobre de los efectos adversos que presenta el Cannabis para uso medicinal desde el año 1994 hasta abril del año 2019.

2.3. Población de estudio

Se tomó el total de reportes de eventos adversos por el uso de Cannabis reportadas desde el año 1994 hasta abril del año 2019 registrados en el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess.

2.4. Selección de variables

Se describieron variables específicas ya determinadas en el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess.

VARIABLE	VALORES	REFERENCIA
Años de reporte	1994 a abril de 2019	No Aplica
Distribución geográfica	5 Continentes	África, América, Asia, Europa, Oceanía
Edad	9 Grupos de Edad	0 - 27 días, 28 días a 23 meses, 2 - 11 años, 12 - 17 años, 18 - 44 años, 45 - 64 años, 65 - 74 años, ≥ 75 años y Desconocido
Sexo	3 Categorías	Femenino, Masculino y Desconocido
Variables propias del evento	1588 Descriptores	Clasificación Sistema/Órgano MedDRA

2.5. Variables descriptoras del evento

Se incluyeron dentro del estudio las siguientes variables propias del programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess para los eventos adversos: Edad, Sexo, Año, Ubicación geográfica en donde se analizarán: Año, Edad, Distribución Geográfica.

2.6. Criterio de inclusión

Se incluyeron los reportes suministrados por el programa de farmacovigilancia mundial VigiAccess que estén dentro de los años 1994 hasta abril del año 2019 que hayan sido ocasionados por el consumo de Cannabis.

2.7. Criterios de exclusión

Se excluyeron reportes del programa de farmacovigilancia mundial de VigiAccess relacionada con otros medicamentos diferentes al Cannabis.

2.8. Materiales

Para este estudio se tuvo en cuenta los siguientes materiales garantizando la seguridad y veracidad de la información.

2.9. Material bibliográfico

Para la descripción de este estudio suministrado por el programa de farmacovigilancia mundial de VigiAccess, información de artículos científicos, libros y bases de datos relacionados con el uso de Cannabis medicinal.

2.10. Material Informático

Se utilizó la herramienta Microsoft Excel y Microsoft Word para el análisis de los datos recopilados por medio de gráficas, tablas, macros y para la realización del documento final.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

De acuerdo al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess los eventos adversos reportados por Cannabis medicinal en la base de datos recibieron en el periodo objeto de estudio un total de $n=12789$ eventos adversos, correspondientes a $n=3551$ pacientes información tomada en la fecha del 10 de abril del año 2019.

De acuerdo a esta información procedemos con el análisis sobre los eventos adversos reportados con Cannabis Medicinal. Cuando hablamos de Cannabis Medicinal, hablamos de una sustancia que se basa en diversas propiedades terapéuticas en el hecho de que dependiendo de la diferente combinación de cannabinoides y terpenoides se obtiene producto adecuado para algún tipo de patología específica. [6] Teniendo en cuenta que su uso inicialmente es para tratar, aliviar una amplia variedad de enfermedades con base en los diferentes beneficios y propiedades que brinda este tipo de sustancias. Varios países se suman a la aprobación del uso de Cannabis Medicinal como el nuestro Colombia para mejorar la calidad de vida de los pacientes, principalmente pacientes crónicos. Los diferentes preparados de Cannabis Medicinal están disponibles en forma botánica, extractos líquidos, fórmulas magistrales y en variedad puramente química. [7].

Algunos difieren en la concentración de THC y CBD, lo importante es un producto con altas concentraciones de CBD cannabinoide terapéuticamente médico que no produce euforia y que se ha demostrado atenúa algunos efectos negativos de THC. [8].

Algunos pacientes indican que les dan mal uso a los medicamentos recetados lo que conlleva al incremento de reacciones adversas ya sea Cannabis Medicinal o cualquier otro medicamento. De acuerdo a nuestra base de datos podemos apreciar que el rango de edades que más consumió Cannabis, está comprendida entre los 18 a 44 años, con $n=1868$ lo que equivale a (52.6%), las cuales padecieron y reportaron diferentes casos de eventos adversos, como lo muestra la gráfica N°1, uno de los factores por los que se ven reflejados este tipo de reportes en el rango de edades tan amplio puede ser debido a varios factores, como por ejemplo, las recomendaciones por su médico tratante no son lo suficientemente claras, en este caso podemos observar que se presenta una reacción adversa relacionado con el uso del medicamento debido a que no se están siguiendo las recomendaciones propias del tratamiento para obtener resultados óptimos en la terapia, debe estar acompañadas por información clara y concisa sobre los beneficios y eventos que se puedan presentar durante el tratamiento con Cannabis Medicinal, hay que actualizar al paciente para evitar en lo posible cualquier tipo de reacción adversa y a su vez evitar en lo posible que no se desvíe al tratamiento lícito [9].

No podemos desconocer que este tipo de terapia con Cannabis medicinal a pesar de su controversia legal ha ido incrementando significativamente a nivel mundial por sus propiedades benéficas, especialmente como se mencionó anteriormente por personas con dolores crónicos, entre otros. [10]. Sin embargo no

podemos ignorar la cantidad de reportes de eventos adversos que se registran por el consumo del mismo, como se evidencia de acuerdo a nuestra base de datos el grupo de personas que procede de acuerdo a su rango de edad son las que están entre 45 a 64 años, con n=429 casos reportados, lo que equivale al (12.1%), este grupo de personas es característico que padecen diferentes problemas de salud física a lo cual resulta viable la terapia de Cannabis Medicinal para este tipo de afecciones, resultando ser pacientes polimedicados (problemas cardiacos, obesidad, problemas digestivos, etc.) lo que debería ser más controlado o específico su tratamiento con Cannabis Medicinal para evitar consecuencias negativas, su seguimiento debe ser minucioso y tener acompañamiento médico y en casa ya que es difícil que ellos lleven un control estricto de sus medicinas, son pacientes que no siguen las indicaciones (dosis, frecuencia) y cuidados recomendados por su médico tratante, dificultando el tratamiento y evidenciando los diferentes casos reportados de eventos adversos. [9] por lo cual se puede detectar que se están generando diversos tipos de reacciones adversas.

Un ejemplo de ello puede ser los pacientes hipertensos que consumen Cannabis medicinal si no llevan una terapia adecuada pueden estar expuestos a trastornos cardiovasculares (tabla N°3), el cual da lugar a taquicardia y en ocasiones a hipertensión ortostática. [11]

Cabe resaltar y que no se puede desconocer que hoy en día muchos profesionales médicos se han abierto a conocer las propiedades del Cannabis Medicinal e intentar utilizarla dentro de sus tratamientos con pacientes de dolencias considerativas, donde se evidencia si se utiliza de manera adecuada con el seguimiento correspondiente se obtienen resultados positivos. [10].

Tenemos un estudio de investigadores que quisieron determinar en pacientes de edad adulta la relación entre el uso de cannabis, la obesidad, y la resistencia a la insulina, para lo cual analizaron datos de una encuesta de Salud respondido por n=786 adultos Inuit. Se utilizaron cuestionarios confidenciales auto-completados para conocer el uso de cannabis medicinal, y se analizó glucosa en sangre en ayunas, la insulina y la homeostasis del modelo de evaluación de la resistencia a la insulina, lo que sirvieron como marcadores. Los resultados del estudio indicaron que un 57,4% de la población del estudio es usuario de cannabis medicinal lo que se asoció estadísticamente con un menor índice de masa corporal (IMC), menor porcentaje de masa grasa, menor insulina en ayunas y menor resistencia a la insulina. “La resistencia a la insulina es una condición en la cual el cuerpo produce insulina, pero no la utiliza de manera efectiva. Cuando las personas tienen

resistencia a la insulina, la glucosa se acumula en la sangre en lugar de ser absorbida por las células, lo que lleva a la diabetes de tipo 2 o prediabetes “. Un estudio posterior publicado en la revista *Epidemiology* reafirmó los resultados anteriores, señalando que las personas con historia de consumo de cannabis son menos propensas a tener diabetes. Para el estudio se realizó análisis de regresión para evaluar la asociación entre diabetes e inhalar cannabis de forma medicinal (aromaterapia), generando un gran meta-estudio en humanos que evaluó el consumo de cannabis medicinal y la diabetes en la población adulta. Los investigadores estiman que los sujetos con antecedentes de consumo de cannabis medicinal tuvieron aproximadamente un 30% menos de probabilidades de tener diabetes en comparación con los sujetos que no la usaban. [12].

En cuanto al grupo de adolescentes el cual está comprendido de acuerdo a nuestra base de datos entre 12 y 17 años, tiene un número reducido de casos reportados $n=286$ a lo que equivale (8,1%), pero esto no significa que sea menos relevante a la hora de monitorear, supervisar de forma sistemática su uso y su consumo para identificar patrones de alto riesgo y definir las mejores estrategias de prevención para evitar en lo posible cualquier tipo de evento adverso y evitar que los adolescentes se desvíen de la terapia medicinal y se vayan por el lado recreativo con el uso inadecuado del Cannabis. [10].

No hay que ignorar que el Cannabis Medicinal podría contribuir en diferentes terapias en pacientes adolescentes, hay que especificar las condiciones del uso para tal fin y tener el acompañamiento profesional para obtener una terapia positiva y no se estimule el consumo de la sustancia fuera del ámbito terapéutico.

Para los pacientes pediátricos no se dispone mucha información o estudios como el caso de los adultos, se continúan investigando y explorando los posibles usos de Cannabis Medicinal para tratar los síntomas de enfermedades y otros trastornos tales como la epilepsia infantil, un trastorno que provoca convulsiones violentas en los niños. [13]. A pesar de las diferentes necesidades las circunstancias llevan a sus padres desesperados de niños sufrientes a medicarlos por sus dolores o patologías inusuales (autismo, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil) que no respondieron a fármacos tradicionales. [14], a lo que nos lleva a concluir que debido a que no se está llevando un seguimiento terapéutico controlado (dosis frecuencia) se ven evidenciados las diferentes reacciones adversas en este grupo pediátrico.

Este tipo de niños con epilepsia fármaco resistentes consiguen mantener niveles adecuados de CBD en sangre como para controlar sus síntomas durante 24 horas con una sola administración por día. [6].

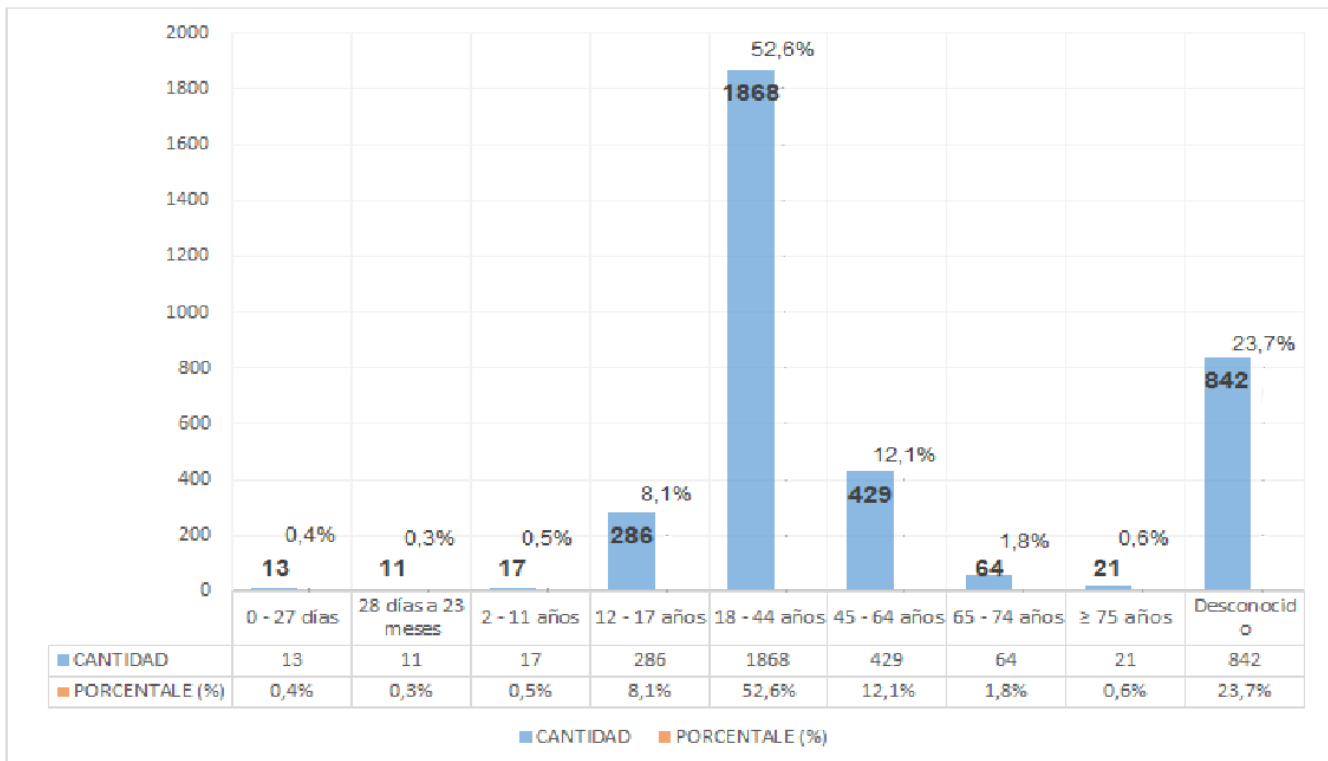
Es importante resaltar que la utilización de Cannabis Medicinal en pacientes pediátricos presenta como cualquier otro medicamento eventos adversos como diarrea, sudor intenso e insomnio, síntomas considerados “tolerables y no severos”, por eso es importante tener un control por parte de especialistas y vigilancia del mismo, este tipo de tratamiento por el momento se recomienda se limite exclusivamente en niños con enfermedades limitantes o que amenacen su vida, y para las cuales no exista otra terapia exitosa. [14].

Adicionalmente un tema muy importante a tratar es si se puede o no consumir Cannabis Medicinal durante el embarazo. A pesar de que hay varios estudios que aprueben su uso, donde enfatizan que el CBD tiene la capacidad de disminuir las contracciones, donde hacen alusión que el CBD tiene el mismo efecto que los fármacos antagonistas de la oxitocina (para reducir o detener las contracciones en las mujeres embarazadas). A su vez estos estudios clínicos hacen sugerencia que este tipo de terapia con CBD reduce considerablemente las náuseas y el vómito, síntomas característicos de las mujeres en estado de gestación. El CBD también es conocido por sus propiedades ansiolíticas y analgésicas, las cuales pueden ayudar a las mujeres embarazadas a combatir la ansiedad y el dolor durante el embarazo. [15].

Sin embargo, son pocos los médicos que recomiendan esta terapia de Cannabis medicinal para las mujeres embarazadas, debido a que hay pocas investigaciones que demuestren su uso seguro tanto para la madre gestante como para el feto. Por el contrario, se ha obtenido información que al usar Cannabis medicinal con altas concentraciones de THC durante el embarazo puede interferir en el desarrollo y la maduración normal del cerebro del feto, y diferentes eventos adversos como se observa en la (Tabla N°5 del anexo), no se ha demostrado que el CBD sea lo suficientemente seguro para su uso durante el embarazo. Adicionalmente se enfatiza que algunos productos tienen concentraciones de THC, el cual atraviesa barrera placentaria y por ende dependiendo del momento del embarazo en que ocurra la exposición, se pueden considerar las reacciones adversas. Si sucede en el primer trimestre, se ha descrito que provoca una disminución de los niveles de testosterona fetal durante la época de diferenciación sexual. Si ocurre en los siguientes trimestres, se ha reportado un retraso en el crecimiento físico del feto así como daño teratogénico al encéfalo, afectando el desarrollo neurológico que se

expresa como una disminución importante del perímetro cefálico al nacimiento y, posteriormente, otras manifestaciones en la niñez y en la adolescencia, como depresión, ansiedad, problemas en la memoria, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. [16].

Gráfica 5: Reporte por grupos de edad de eventos adversos al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAcces para el Cannabis Medicinal 1994-2019.



Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

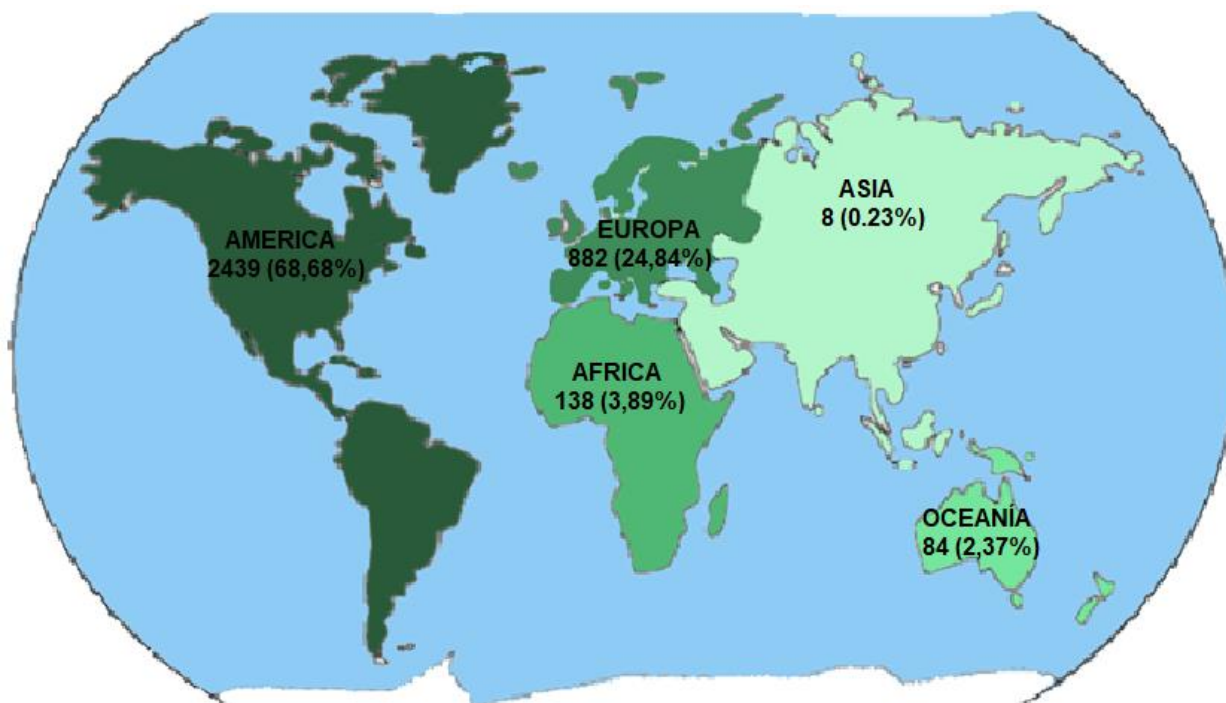
Por otra parte, podemos evidenciar que en el transcurso de los años y debido a los múltiples avances sobre los beneficios terapéuticos del cannabis medicinal, varios países han legalizado su uso a nivel terapéutico, de acuerdo al análisis realizado en la base de datos suministrada por el programa mundial de farmacovigilancia vigiaces podemos apreciar que el continente que presenta un mayor número de eventos adversos es América teniendo un total de n=2439 casos reportados, lo que equivale al (68,68%) grafica N°4, principalmente la razón por la cual se ve tan evidente este indicador se debe a que la mayoría de sus países se legalizo el uso del cannabis medicinal un ejemplo de ello lo podemos observar en

estados unidos cuando California fue el primer estado en aprobar una ley que permite el uso de cannabis medicinal en 1996, y posteriormente 29 estados y el Distrito de Columbia han autorizado el uso de cannabis medicinal, con amplias variaciones entre ellos [17], como también países como Perú, Argentina, Colombia, Uruguay, Chile y Brasil, reglamentaron su uso para fines médicos y científicos; razón por la cual, las personas al tener fácil acceso a su comercialización y adquisición, poseen el mal hábito de auto medicarse por recomendación de un tercero sin tener presente a que riesgos están expuestos, convirtiéndose en un grave problema de salud pública el cual se pueden evidenciar significativamente las reacciones adversas y así no se puede demostrar un programa efectivo de farmacovigilancia que regule este tipo de situaciones .

También podemos evaluar en la gráfica N°4 que el continente que presenta un número más reducido de eventos adversos es Europa, teniendo n=882 casos reportados, lo que equivale al (24.84%), una de las razones se debe a que en este continente solo se ha aprobado el uso de los medicamentos basados en cannabinoides, y especialmente los nabiximoles, que han ganado una amplia aceptación y están autorizados para su uso en la mayoría de los países de la Unión Europea. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los nabiximoles solo están indicados para un pequeño número de indicaciones y en la práctica puede ser difícil de adquirir incluso en países autorizados por la unión europea [17].

Ya continentes como África, Oceanía y Asia presentan un indicador más bajo en los reportes de las reacciones adversas, en comparación con América y Europa, debido a que el uso del cannabis a nivel medicinal está más restringido y limitado para las diferentes terapias, un ejemplo de ello lo podemos apreciar en Australia que desde el 2008, la Agencia Austriaca de Salud y Seguridad Alimentaria (AGES) ha estado cultivando cannabis, que se vende a compañías farmacéuticas para la producción de componentes purificados, particularmente dronabinol. No está permitida la prescripción de cannabis para uso médico. Curiosamente, a diferencia de otros países, las semillas o plántulas de cannabis con o sin cantidades muy bajas de tetrahidrocannabinol (THC) se pueden comprar y cultivar en el hogar sin mayores restricciones [18], por lo que no se hace un correcto o adecuado reporte para las diferentes reacciones adversas que se puedan adquirir debido a que su uso no está dirigido y controlado por el personal de salud y los diferentes entes reguladores.

Gráfica 2: Reporte de eventos adversos de acuerdo a su distribución geográfica al programa Mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para Cannabis Medicinal 1994-2019.



Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Continuando con el análisis queremos caracterizar los principales reportes de eventos adversos asociados con el *Sistema/Órgano* (Tabla N°3) y referir los descriptores reportados según su sintomatología, los cuales se presentan con mayor incidencia de acuerdo a nuestra base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess (Tabla N°4).

Todos los medicamentos tienen potenciales eventos adversos, y el cannabis medicinal no es la excepción. La utilización terapéutica de cannabinoides puede producir, como ocurre con el resto de los medicamentos, la aparición de diversos eventos adversos en el paciente.

Consecuentemente, uno de los principales reportes (tabla N°3) son los trastornos en el sistema nervioso con n=1391 casos (10.9%), como estos cannabinoides son sustancias que actúan principalmente activando receptores CB1 sobre el sistema nervioso y causando diferentes eventos adversos sobre los neurotransmisores entre los más comunes de acuerdo a los descriptores de nuestra base de datos (tabla

Nº4) son la somnolencia y las convulsiones. Son efectos comunes tras consumir cannabis de manera aguda. El consumo de cannabis incrementa el tiempo de sueño total en personas que padecen alguna dificultad para mantener el sueño, incluyendo a pacientes con cáncer que sufren de dolor crónico, a las personas que padecen estrés postraumático y a aquellos que padecen de insomnio. Pese a este aumento en el tiempo de sueño total, se puede dar una disminución en la calidad de este. [19].

Otros eventos adversos frecuentemente observados en los diferentes ensayos clínicos realizados con compuestos cannabinoides relacionados son los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con n=1270 casos reportados (9,9%), (Tabla Nº3). Estos trastornos se caracterizan por que incluyen mareos, fatiga, sequedad de boca, debilidad muscular, dolor muscular, y palpitaciones. Con menor frecuencia también se ha descrito la aparición de desorientación, sensación de embriaguez, alteraciones de la memoria y la capacidad de concentración, temblores, descoordinación motora, náuseas, hipotensión, estreñimiento, visión borrosa, disforia, ansiedad, depresión, paranoia y alucinaciones. Es también resaltable el hecho de que existen evidencias de que se desarrolla tolerancia mucho más rápidamente a los efectos adversos de los cannabinoides que a sus efectos terapéuticos. Los trastornos generales ocurren al momento de administrar por cualquier vía el cannabis medicinal. (Utilización Terapéutica del Cannabis, 2016).

Para los trastornos cardíacos (tabla Nº3) con n=611 casos reportados de eventos adversos (4,8%), estos efectos cardiovasculares dependen principalmente de la dosis, y frecuencia de sus usos, consisten básicamente en una vasodilatación periférica, incremento del gasto cardíaco y la demanda de oxígeno por parte del miocardio produciendo un aumento de la frecuencia cardíaca [21], estas manifestaciones pueden ser ocasionadas por consumir cannabis de forma inhalada (aromaterapia) con facilidad se puede exceder las dosis indicadas, trayendo consigo este tipo de reacciones adversas a nivel cardiovascular. A sus vez los pacientes que consumen cannabis medicinal de forma constante para afecciones crónicas fácilmente podrían presentar problemas en cuanto al aumento de la presión arterial, ritmo cardíaco y disminuir la capacidad de la sangre que pueda transportar oxígeno manifestando consigo paro cardíaco y paro cardiorrespiratorio como se evidencia en la tabla Nº4 [22]

El uso de Cannabis puede causar trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos (tabla Nº3) con n=555 (4,3%), en la actualidad existen guías de

prescripción médica que permite el uso de medicamentos a base de cannabis con razonable seguridad, situación que no es segura al uso médico de cannabis fumada terapéuticamente como ingenuamente muchas personas piensan y ponen en práctica esta administración para el cannabis, ya que con facilidad se puede exceder la dosis aprobada y el humo contiene, además, muchas sustancias tóxicas y partículas que pueden dañar los pulmones. Este tipo de reportes pueden ser causados por el mal uso del Cannabis a nivel medicinal. El fumar cannabis está relacionado con una inflamación amplia de las vías respiratorias, una resistencia más alta en las vías respiratorias y un hiper inflamación de los pulmones, causando paro respiratorio como se evidencia de acuerdo a los descriptores más relevantes de nuestra base de datos (tabla N°4), adicional las personas que fuman cannabis regularmente han reportado más síntomas de bronquitis crónica que las personas que no fuman. Fumar cannabis también puede afectar la capacidad de defensa del sistema respiratorio, incrementando de esta forma la probabilidad de que la persona adquiera infecciones respiratorias, incluyendo neumonía. [23].

No obstante, en la (tabla N°3) encontramos que los Trastornos gastrointestinales se manifiestan consecuentemente con n=504 (3.9%) de casos de eventos adversos reportados. Durante el consumo de cannabis se observa que produce una disminución en la segregación de fluidos general en el organismo; a nivel digestivo da lugar a una reducción de la producción salivar, que conlleva la sequedad bucal propia del consumo de cannabis, reduce el peristaltismo intestinal y enlentece el vaciado gástrico. Adicional se encuentra un aumento en el vómito y las náuseas ocasionadas por el uso del cannabis (tabla N°4), enfatizando que actualmente se hacen estudios con los compuestos del cannabis para disminuir los vómitos y las náuseas ocasionadas en su mayoría por la aplicación de quimioterapias a pacientes. Se han presentado diversas teorías que intentan explicar este tipo de síntomas. La propiedad antiemética del Δ 9-THC esta mediada mediante la activación del receptor CB1 en el hipotálamo y la capacidad de producir náuseas y vómitos se debe a la activación de receptores CB1 entéricos. Parece ser que la acumulación de THC en el tejido graso produce al liberarse, más sobre estimulación de los receptores entéricos que los hipotalámicos. Los 2 otros componentes del cannabis, el cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG), también afectan a las propiedades antieméticas del THC. En modelos animales, dosis bajas de CBD aumenta el poder antiemético del THC, mientras que altas dosis, producen vómitos. El CBG actúa como antagonista de los receptores CB1 e inhiben las propiedades antieméticas del THC. [24].

Otros eventos adversos que se evidencian durante el consumo de Cannabis Medicinal son los trastornos oculares (tabla N°3) son quizá en los cuales los efectos del cannabis se acentúan. También se genera una reducción en la producción de lágrimas y ptosis palpebral (descenso del párpado superior). La administración local o sistémica produce una disminución marcada de la presión intraocular. Distintos compuestos de los cannabinoides han demostrado disminuir la presión ocular a través de distintas vías de administración, como ha sido descrito para el 9-THC inhalado, por vía oral, de forma intravenosa, sublingual y tras su administración tópica a nivel ocular. Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual los cannabinoides pueden regular la presión ocular, se ha identificado un marcaje intenso de receptores de cannabinoides tipo CB1 en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso: el cuerpo ciliar, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular. Sin embargo, también cabe aclarar que los estudios recientes demuestran que los cannabinoides realizan un mecanismo de protección a la hora de usarlo en el glaucoma, dichos estudios siguen estando sin arrojar una verdadera luz ante este tipo de alteración visual, pero se tienen datos que demuestran un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina expuestas a un estrés oxidativo. [25]

El Cannabis Medicinal es seguro cuando se trabaja correctamente desde el punto de vista terapéutico, aunque falta mucho por investigar las diferentes propiedades del Cannabis, parece ser una alternativa interesante para el tratamiento de diversas terapias principalmente los pacientes con padecimientos crónicos (cáncer, artritis, fibrosis quística, etc.), con la capacidad de mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente, muy importante tener en control al paciente para que en lo posible no presente algún tipo de reacción adversa, o en su defecto minimizar el riesgo, se valoran las posibles interacciones que se puedan presentar si el paciente es polimedicado, se tiene en cuenta las diferentes características biométricas de cada individuo, la dosis, frecuencia y los diferentes factores que pueden ser importantes para minimizar el riesgo para el paciente. [9].

A su vez se puede observar que mediante la administración de Cannabis se presentan más reacciones adversas, indicando que el consumo de Cannabis tiene la capacidad de proporcionar diferentes afecciones, sin embargo actualmente existen estudios científicos donde justifican el uso de Cannabis para tratamientos médicos específicos, donde los entes reguladores verifican que los productos cumplan con los requisitos y estándares de calidad para su respectiva comercialización y consumo, aquí es donde se hace necesario la farmacovigilancia

para hacer seguimiento a las diferentes reacciones adversas y eventos adversos presentes durante el consumo de esta sustancia [26].

Tabla 6: Reporte por Clase Sistema/Órgano de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.

SISTEMA/ÓRGANO (WHO-ART CLASS)	CANTIDAD	PORCENTAJE
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	1203	10,01%
Trastornos cardíacos	586	4,88%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	525	4,37%
Trastornos gastrointestinales	487	4,05%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	203	1,69%
Trastornos oculares	178	1,48%
Trastornos vasculares	158	1,32%
Infecciones e infestaciones	153	1,27%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	133	1,11%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	129	1,07%
Trastornos renales y urinarios	85	0,71%
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	80	0,67%
Trastornos hepatobiliares	60	0,50%
Procedimientos quirúrgicos y médicos	57	0,47%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	55	0,46%

Sistema reproductivo y trastornos mamarios	40	0,33%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	34	0,28%
Trastornos del oído y del laberinto	32	0,27%
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	14	0,12%
Trastornos endocrinos	7	0,06%
Trastornos del sistema inmunitario	7	0,06%
TOTAL	12014	100%

Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

Tabla 7: Reporte principales descriptores de eventos adversos reportados al programa mundial de Farmacovigilancia VigiAccess para el Cannabis Medicinal 1994-2019.

DESCRIPTORES	CANTIDAD	PORCENTAJE
Paro cardíaco	159	1,24%
Paro respiratorio	144	1,13%
Somnolencia	141	1,10%
Paro cardiorrespiratorio	134	1,05%
Agitación	124	0,97%
Vómitos	115	0,90%
Náuseas	105	0,82%
Convulsión	99	0,77%
Interacción con otros medicamentos	98	0,77%

Fuente tomada de: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1994-2019).

BIBLIOGRAFIA

- [1] «Farmacología clínica del cannabis,» *Unidad de Farmacología Instituto Municipal de Investigación Médica*, p. 17, 2005.
- [2] «Kalapa Clinic,» 2018. [En línea]. Available: <https://www.kalapa-clinic.com/planta-cannabis-indica-sativa/>.
- [3] G. Alveart, «Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón,» *revista chilena de enfermedades respiratorias*, pp. 160-169, 2015.
- [4] C. D. Ciccone, «Marihuana medicinal: ¿solo el comienzo de un viaje largo y extraño?,» *American Physical Therapy Association*, pp. 239-248., 2017.
- [5] A. Cabrero-Castel, S. Abanades, J. Fiz y M. Farré, «Farmacología clínica del cannabis,» *Dolor*, pp. 20:187-198, 2005.
- [6] J. Pedraza, «Dosificación de cannabinoides en la práctica clínica,» 2018. [En línea]. Available: <https://www.fundacion-canna.es/dosificacion-de-cannabinoides-en-la-practica-clinica>.
- [7] A. J. B. & C. Stanger, «Trastornos por consumo de sustancias,» 2017. [En línea]. Available: <https://iacapap.org/wp-content/uploads/G.2-Cannabis-Spanish-2017.pdf>.
- [8] M. I. R. L. Meghan E, «Prevalencia y correlatos del uso de cannabis con fines medicinales en pacientes de cannabis medicinal,» *EL SERVIER*, pp. 233-239, 2019.
- [9] G. C. M. S. C. Z. M. M. Sunil Aggarwal, «Uso medicinal de cannabis en los Estados Unidos: Perspectivas históricas, tendencias actuales y direcciones futuras,» *Weston Medical Publishing*, pp. 153-168, 2016.
- [10] P. D. C. Baracaldo, «MARIHUANA CONTROVERSIAS LEGALES, CON FIN MEDICINAL.,» 2018. [En línea]. Available: <https://repository.ucatolica.edu.co/bitstream/10983/15377/1/ART%C3%8DCU%20LO.%20.pdf>.
- [11] «Características, manejo y evolución intrahospitalaria de usuarios de drogas ilícitas con infarto agudo del miocardio,» *Revista Medica de Chile*, pp. 39-46, 2016.
- [12] O. Alshaarawy y J. Anthony , «Cannabis Smoking and Diabetes Mellitus: Results from Meta-analysis with Eight Independent Replication Samples.,» pp. 597-600, 2015.

- [13] «NIH National Institute on Drug Abuse,» abril 2017. [En línea]. Available: <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts-medicalmarijuana-spanish.pdf>.
- [14] O. Enrique, «Uso terapéutico del cannabis en niños,» domingo octubre 2017. [En línea]. Available: <https://www.lavoz.com.ar/opinion/uso-terapeutico-del-cannabis-en-ninos>.
- [15] «El CBD y la maternidad.,» 17 agosto 2018. [En línea]. Available: <https://nordicoil.es/wiki/el-cbd-y-la-maternidad/>.
- [16] A. L. Abdaláa, A. Casas Muñoz y D. A. Monroy, «Efectos adversos de la marihuana en la edad pediátrica: su conocimiento ¿podría limitar la legalización de la droga en México?,» *ScienceDirect*, pp. 248-251, 2015.
- [17] A. Ran y S. Arcilla, «Uso médico de cannabis y productos que contienen cannabinoides - Regulaciones en Europa y América del Norte,» *European Journal of Internal Medicine*, pp. 2-6, 2018.
- [18] W. Knöss y M. van de Velde, «Elementos clave de los entornos legales para el uso médico del cannabis en diferentes países.,» p. 855–860, 2019.
- [19] M. Avello, E. Pastene, P. Fernandez y P. Cordova, «Potencial uso terapéutico de cannabis,» *Revista Medica de Chile*, pp. 360-367, octubre 2017.
- [20] «Utilización Terapéutica del Cannabis,» 2016. [En línea]. Available: http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf.
- [21] M. Avello L., E. Pastene, P. Fernandez y P. Cordova, «Potencial uso terapéutico de cannabis,» *Revista Medica de Chile*, pp. 360-367, 2017.
- [22] A. Folgarait, «Los usos del Cannabis y su impacto en el corazón,» 15 diciembre 2016. [En línea]. Available: <https://www.sac.org.ar/actualidad/los-usos-del-cannabis-y-su-impacto-en-el-corazon/>.
- [23] J. Del Bosque, C. Fernandez, R. Sanchez y D. Bruno, «El problema del consumo de cannabis:el papel del Sector Salud,» *Salud Mental*, pp. 149-158, 2015.
- [24] N. Velilla Mendoza y S. Valle Molina, «Síndrome de hiperémesis cannabinoide (SHC),» 2017. [En línea].
- [25] S. S. Pinar, R. R. Puertas y E. Vecino, «Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma Cannabinoid applications in glaucoma,» *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, pp. 16-23, 2011.
- [26] J. A. R. Atance, EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANABINOIDES, Madrid: Reprografía Digital y Servicios CEMA,S.L., 2017.

- [27] «Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA,» 5 septiembre 2017. [En línea]. Available: <https://www.invima.gov.co/cannabis-medicinal#1-preparaciones-magistrales>.
- [28] «Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos INVIMA,» 1 abril 2015. [En línea]. Available: <https://www.invima.gov.co/procesos/archivos/ASS/RSA/ASS-RSA-IN008.pdf>.
- [29] «Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIA,» 14 Mayo 2007. [En línea]. Available: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf.
- [30] «Secretaria de Senado,» 6 julio 2016. [En línea]. Available: http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1787_2016.html.
- [31] Karen, K. Y. Blanco Caldron y K. N. Angarita Beltrn, Tesis CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS, Bogotá, 2015.
- [32] P. R. O. O. VERA ORTIZ LIZETH YULIANA, ESTUDIO COMPARATIVO DE REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS EN FARMACOS INHIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES, Bogota: tesis de grado, 2017.
- [33] Linda Doods, «Cannabis medicinal para tratar enfermedades de la mujer,» *Kalapa Clinic*, pp. 285-292, 2018.
- [34] «Pijamasurf,» 2011. [En línea]. Available: <https://pijamasurf.com/2011/06/reporte-de-drogas-onu-2011-%C2%BFque-paises-fuman-mas-marihuana-%C2%BFdonde-es-mas-barata/>.
- [35] T.-H. R. A.-O. C. ⁴.- M. O. A. Veyna-Rocha Abraham Irishd, Madre inhaladora de canabinoides; un problema, un reto y lo que debemos considerar, reporte de un caso, Mexico: Anestesia en Mexico.
- [36] M. Trillo-Figueroa Negre, Cannabis y consumo materno: impacto sobre el, Publicaciones Didacticas, 2017.
- [37] R. R.-P. E. V. S. Pinar-Sueiro, Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma, Vizcaya: ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD española de oftamologia, 2011.
- [38] D. A. Pascale, CONSUMO DE DROGAS DURANTE EL embarazo, uruguay, 2015.
- [39] C. Netzahualcoyotzi-Piedra, La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapeutica, Mexico: Revista Biomed, 2009.

- [40] J. McParland, M. Duncan, V. Di Marzo y R. Pertwee, «Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review.,» *British Journal of pharmacology*, pp. 737-753, 2015.
- [41] A. Lyra, «Anandamida Gardens,» 20 Junio 2017. [En línea]. Available: <http://www.anandamidagardens.com>. [Último acceso: 03 Septiembre 2017].
- [42] O. J. León, Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides, Colombia: Revista colombiana de cardiología, 2018.
- [43] M. C. B. M. Isabel Eugenia Escobar Toledo¹, Mecanismos moleculares de la adicción a la, medellin: Universidad de Antioquia, 2009.
- [44] C. M. García., CANNABIS, informe de la comision clinica, Madrid: Ministerio de sanidad y Consumo, 2006.
- [45] Ó. Gamboa, L. Buitrago, T. Lozano, S. Dieleman, C. Gamboa, É. Guzmán, M. Gil y J. Fuentes, «Costos directos de la atención del cáncer de mama,» *Revista Colombiana de Cancerología*, vol. 20, pp. 52-60, 2016.
- [46] F. C. Dras. María del Pilar Aguilar, ¿Qué deberíamos saber sobre los efetos cardiovasculares de la inhalacion de mariguana?, Montevideo : Revista Uruguay de cardiología, 2014.
- [47] L. A. N. Domínguez, Deterioro Cognitivo tras consumo de, Pamplona España.
- [48] J. Díaz, F. Dávila, G. Quintana , F. Aristizábal y P. Brown, «Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005,» *Revista Colombiana de Reumatología*, vol. 23, pp. 11-16, 2016.
- [49] J. del Bosque, C. Fernández, R. Sánchez Huesca, D. B. Díaz y Gutiérrez, El problema del consumo de cannabis: el papel del Sector Salud, Ciudad de Mexico: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2013.
- [50] f. Daya, CANNABIS: EVIDENCIA científica de uso medicinal, regulacion y políticas publicas, Santiago: Fundacion Daya, 2017.

ANEXO N°3 PIEZA COMUNICATIVA

CANNABIS MEDICINAL



La *Cannabis Sativa L* se ha usado desde tiempo inmemorial como medicina en muchas culturas tradicionales. En la actualidad, numerosos estudios avalan la efectividad de los cannabinoides, como el CBD (cannabidiol) y el THC (tetrahidrocannabinol) presentes en el Cannabis Medicinal como tratamientos coadyuvantes para numerosos síntomas y patologías. Especialmente se han visto resultados en enfermedades huérfanas de tratamiento y/o de difícil diagnóstico como es la epilepsia refractaria o en ayudar a disminuir las molestias de algunos tratamientos paliativos, como son el vómito y las náuseas. (Kalapa Clinic, 2018)



DIRIGIDO:

Queremos informar al personal de salud y a la comunidad interesada que libremente han decidido iniciar una terapia alternativa con Cannabis Medicinal gracias a su potencial terapéutico, que hay riesgos que se manifiestan durante su tratamiento y se pueden reducir con un acompañamiento médico efectivo y orientando al paciente a que se informe sobre su uso y cuidados, para evitar en lo posible cualquier evento no deseado durante la terapia.



ENFERMEDADES QUE TRATAR CON EL USO DE CANNABIS MEDICINAL.

- Epilepsia
- Parkinson
- Alzheimer
- Esclerosis Múltiple
- Síndrome de G. Tourette
- Autismo
- Enfermedad de Crohn y otras enfermedades intestinales inflamatorias
- Náuseas – Vómitos
- Anorexia – Caquexia
- Acné
- Psoriasis
- Síndrome de Estrés Postraumático
- Ansiedad
- Psicosis
- Adicción
- Insomnio
- Dolor crónico: neuropático, metastásico, inflamatorio (CANNA, 2018)

QUE EVENTOS ADVERSOS SE HAN REPORTADO DURANTE TRATAMIENTO CON CANNABIS MEDICINAL

En nuestro estudio encontramos que la utilización terapéutica de Cannabis Medicinal puede producir, como ocurre con el resto de medicamentos, la aparición de diversos eventos adversos en el paciente. Los efectos adversos más frecuentemente observados incluyen:

- Abuso de sustancias
- Abuso de drogas
- Drogodependencia
- Toxicidad para diversos agentes
- Sobredosis
- Drogadicción
- Uso indebido intencional del producto
- Sobredosis accidental
- Muerte
- Paro cardíaco
- Paro respiratorio
- Somnolencia
- Paro cardiorrespiratorio
- Agitación
- Vómitos
- Náuseas
- Convulsión
- Interacción con otros medicamentos
- Síndrome de abstinencia de drogas

Prevención:

Seguir las indicaciones de su médico tratante: como dosis, hora de administración, vía de administración y tiempo indicado. No auto medicarse: tenga en cuenta que durante esta terapia se presentan síntomas que puede afectar su vida.

¿QUÉ DEBO HACER SI PRESENTO UN EVENTO ADVERSO?

Quando usted identifique un evento adverso consulte con su médico, este tipo de reacciones se pueden prevenir ya que ellos cuentan con el conocimiento idóneo para orientar y ajustar la dosis de su tratamiento.

Importante: Después de haber identificado la reacción adversa no olvide reportarla al INVIMA de esto depende garantizar el consumo seguro del medicamento al siguiente link:

<https://www.invima.gov.co/web/guest/servicios-en-linea>.



No olvide consultar a su médico si presenta algún síntoma no deseado durante su tratamiento