Título del trabajo: El papel del cannabis en la práctica de la medicina laboral: estado del arte

Nombre del Autor: Jaime Jaramillo Mejía.

Títulos de formación del autor: Médico y cirujano, especialista en Anestesiólogía y Reanimación, especialista en Alivio del Dolor y Cuidado Paliativo. Medicina

Empresa de procedencia: Medicina Especializada en Dolor y Trabajo S.A.S. y Pensakana SAS.

Dirección y teléfono de contacto: Carrera 13 No 48 -26 oficina 102 Edificio Elite Empresarial, Bogotá. Celular 57 3203969234.

Correo electrónico: jaimejaramillom@outlook.com

Declaración sobre conflictos de interés. El autor es representante legal de Pensakana SAS, un tanque de pensamiento dedicado al estudio del cannabis medicinal. El trabajado publicado fue financiado en su totalidad con recursos aportados por Pensakana SAS.

Resumen

Se presenta una revisión narrativa producto de una revisión no sistemática de la literatura científica publicada en la última década sobre la eficacia y seguridad del uso de productos farmacéuticos terminados que contienen derivados del cannabis con énfasis en la población trabajadora y sobre las transformaciones legales y adaptaciones ocupacionales requeridas dentro de los entornos laborales. Se analiza el estado del arte con respecto a la ponderación entre los derechos del paciente trabajador y de empresarios de conformidad con los conocimientos actuales sobre las estructuras y el funcionamiento del sistema endocannabinoide, el marco legal normativo vigente, la evidencia disponible sobre las ventajas y limitaciones del uso del cannabis con fines medicinales, los relatos sobre

los problemas que pueden presentarse en la población trabajadora con puestos sensibles a la seguridad y las recomendaciones más pertinente de los expertos sobre la prescripción y seguimiento de los pacientes trabajadores que reciben cannabinoides con fines medicinales. Se analizan y discuten las discordancias en la evidencia, las deficiencias en la legislación vigente y las presiones sociales para acelerar las transformaciones regulatorias sobre el cannabis en el ámbito laboral frente a las preocupaciones existentes por percepción creciente acerca de la inocuidad de las sustancias psicoactivas. Se concluye que uso del cannabis con fines medicinales en lo población económicamente activa debería ser abordado por el médico laboral de manera similar a como ellos manejan los problemas relacionados con el uso de otros medicamentos psicotrópicos con potencial adictivo que son formulados por los médicos tratantes.

Palabras clave (DeCS): 1) Cannabis medicinal; 2) Colombia; 3) Competencia profesional; 4) Normas Jurídicas; 5) Seguridad en el Lugar de Trabajo; 6) Gestión de Riesgos.

Resumen

Abstract

A narrative review of the scientific literature on the efficacy and safety of the use of finished pharmaceutical products containing cannabis derivatives is presented, with an emphasis on the working population and on the legal transformations and occupational adaptations required within work environments. The state of the art is analyzed with respect to the

balancing between the rights of the working patient and those of employers in accordance with the current regulatory legal framework, the structures and functioning of the endocannabinoid system, the advantages and limitations of the use of cannabis for medicinal purposes, the problems that may arise in the working population with positions sensitive to safety and the prescription and follow-up of working patients who receive cannabinoids for medicinal purposes. The discrepancies in the evidence, the deficiencies in the current legislation and the pressures to accelerate the regulatory transformations on cannabis in the workplace are discussed in the face of the existing concerns about the greater social acceptance of cannabis, the growing perception about its innocuousness as a psychoactive substance with addictive potential. It is concluded that the use of cannabis for medicinal purposes in the economically active population should be addressed by the occupational physician in a similar way to how they handle problems related to the use of other psychotropic medications with addictive potential that are formulated by treating physicians.

Key Words (MeSH): 1) Colombia; 2) Enacted Statutes; 3) Medical Marijuana; 4) Professional Competence; 5) Risk Management; 6) Work place safety.

Introducción

Para el médico que atiende a la población trabajadora, la despenalización del uso de productos farmacéuticos terminados que contienen derivados del cannabis con fines medicinales es fuente de ambigüedades y contradicciones. Por un lado, es su obligación continuar dando

cumplimiento a la prohibición de que el trabajador se presente a trabajar bajo los efectos de *"sustancias embriagantes, estupefacientes o alucinógenas"*, pues la reforma legal no modificó las normas laborales ni lo exime de proteger al trabajador, al empresario y a la sociedad contra el riesgo que implica trabajar bajo el efecto de estas sustancias (1-3). Por otra parte, la formulación de productos farmacéuticos terminados que contienen cannabinoides a un trabajador es un proceso clínico que implica autoregulación por parte del profesional, autocuidado por parte del paciente y el análisis de cada caso particular en relación con las tareas que desarrolla esa persona en su lugar de trabajo por parte de los empresarios. Esto requiere entender el alcance de las normas legales vigentes, conocer el uso seguro y responsable de estos medicamentos y tener claridad sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, grupos de riesgo, efectos adversos, estándares óptimos para la titulación y mantenimiento de las dosis y distinguir los productos disponibles en el mercado nacional (4).

Esta actualización sobre el uso del cannabis es relevante para el médico laboral, no solo porque este problema debería ser abordado de manera amplia desde las políticas institucionales de calidad y de seguridad con respecto al uso de sustancias tienen efectos sobre el sistema nervioso central, sino porque la alta frecuencia del consumo de estas sustancias actualmente es fuente de conflictos potenciales entre trabajadores y empresarios. De acuerdo con los reportes nacionales e internacionales, entre el 10% y el 20% de las personas económicamente activas se presentan a trabajar bajo el efecto del cannabis y entre 3º% y el 50% bajo el efecto de cualquier sustancia psicoactiva (5-9). Los profesionales de la salud son los llamados a orientar a los empresarios sobre la forma de afrontar los problemas que se pueden presentar en el ámbito laboral con los trabajadores que usan el cannabis con fines medicinales o recreativos y los protocolos para identificar, evaluar y manejar el

deterioro en la capacidad laboral en las personas que se presentan a trabajar bajo los efectos del cannabis, especialmente en aquellas personas que desarrollan sus tareas habituales en puestos con características de seguridad sensible, así como las intervenciones que se deben realizar frente a la sospecha de un uso problemático del cannabis y otras sustancias psicoactivas (10-12). Por otra parte, durante los procesos relacionados con la selección de personal, con la aplicación de medidas disciplinarias, con la reubicación y con la desvinculación de los trabajadores, el médico laboral debe evitar toda forma de discriminación en razón de la discapacidad relacionada con la enfermedad de base que motiva la prescripción del cannabis o la prohibición de su uso en el ámbito laboral (13,14).

En este documento se resumen algunos elementos de juicio que pueden ayudar al médico laboral a ponderar los derechos de los pacientes trabajadores que puedan beneficiarse de esa nueva herramienta terapéutica frente a la los derechos de los empresarios a preservar la seguridad en el lugar de trabajo mediante la imposición de restricciones al desempeño del cargo bajo el efecto de sustancias psicotrópicas con potencial adictivo. En primer lugar, se resume el marco legal normativo vigente. Luego, se describen las estructuras y el funcionamiento del sistema endocannabinoide en los humanos, así como las ventajas y limitaciones del uso del cannabis con fines medicinales en diversas patologías de alta prevalencia en la población general. Luego se exploran los problemas que pueden presentarse en la población trabajadora, con énfasis en los puestos sensibles a la seguridad. Por último, se hacen recomendaciones con respecto al seguimiento de los pacientes trabajadores que reciben cannabinoides con fines medicinales.

Materiales y Métodos

El autor realizó una búsqueda no sistemática de la literatura científica

disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de productos farmacéuticos terminados que contienen derivados del cannabis en la población trabajadora y sobre las transformaciones legales y adaptaciones ocupacionales requeridas dentro de los entornos laborales. Se seleccionaron documentos en inglés, español, francés y portugués en las plataformas de Google Scholar, Medline (PubMed), Cochrane Library, SciELO (BIREME), Lilacs, Redalyc, Dialnet y Latindex entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de septiembre de 2022. Se escogieron los artículos originales del tipo revisión sistemática, revisión narrativa, ensayo clínico con grupo de control seleccionado al azar, metaanálisis, Guía de Práctica Clínica, documentos oficiales de entidades gubernamentales y no gubernamentales, editoriales y artículos de reflexión derivados de investigación. Las palabras clave en español fueron tomadas del listado de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) creado por BIREME que publicó la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Para traducir estas palabras clave al inglés se adoptaron los términos MeSH que recomendó la BVS en la actualización de 2020. El autor, con la orientación de un grupo multidisciplinario de expertos seleccionó, valoró y sintetizó los resultados que contenían información relevante y redactó la revisión narrativa que se presenta en este documento.

Resultados

La planta del cannabis

Existe evidencia que desde hace más de 6 mil años los humanos aprovechamos todas las partes de esta planta (15). Las semillas se usan como alimento, fuente de aceites y combustibles; el follaje se usa como alimento para animales, para elaborar textiles y papel y como fuente de conglomerados de madera para la construcción y la decoración; la flor es la fuente de la resina del Hachís y de los cigarrillos de marihuana.

Los tricomas de la flor son los de mayor interés medicinal, pues allí se concentran los cannabinoides psicoactivos y no psicoactivos, los terpenoides y los flavenoides (16) (Ver figura) 1.

Figura 1. Componentes de la planta del cannabis.
Fuente: elaboración propia.

El CBD es el cannabinoide más prevalente en la planta, pues sus concentraciones varían entre el 80% y el 90%, de acuerdo con la especie, la genética y el cultivo (15-16). Las concentraciones de THC en las plantas originalmente variaban desde el 3% en la cannabis ruderalis y en el cáñamo (HEM) hasta el 8% en la cannabis indica y el 14% en la cannabis sativa; pero, las técnicas de cultivo, la selección de semillas y el mejoramiento genético han logrado platas con concentraciones cada vez mayores de THC, que hoy en día puede llegar a valores mayores del 20% (17). Aunque los terpenoides están en todas las vegetales, las Cannflavinas A y B son únicas en la planta del cannabis y explican su olor característico; el mirceno, limoneno, pineno y el sesquiterpenoide son los terpenoides más estudiados, pues se usan ampliamente como odorantes en multitud de productos de aseo y cosméticos y en la aromaterapia como

ansiolíticos y sedantes (18). Al consumir la flor completa, tal como se hace con los aceites de amplio espectro y con los cigarrillos de marijuana, los flavonoides y los terpenoides presentan sinergia con los cannabinoides (efecto de séquito), hecho que se está investigando como mecanismo para mejorar la eficacia y seguridad de nuevas preparaciones farmacéuticas (19,20). La figura 2 resume el origen, la clasificación y el sitio de acción de los cannabinoides.

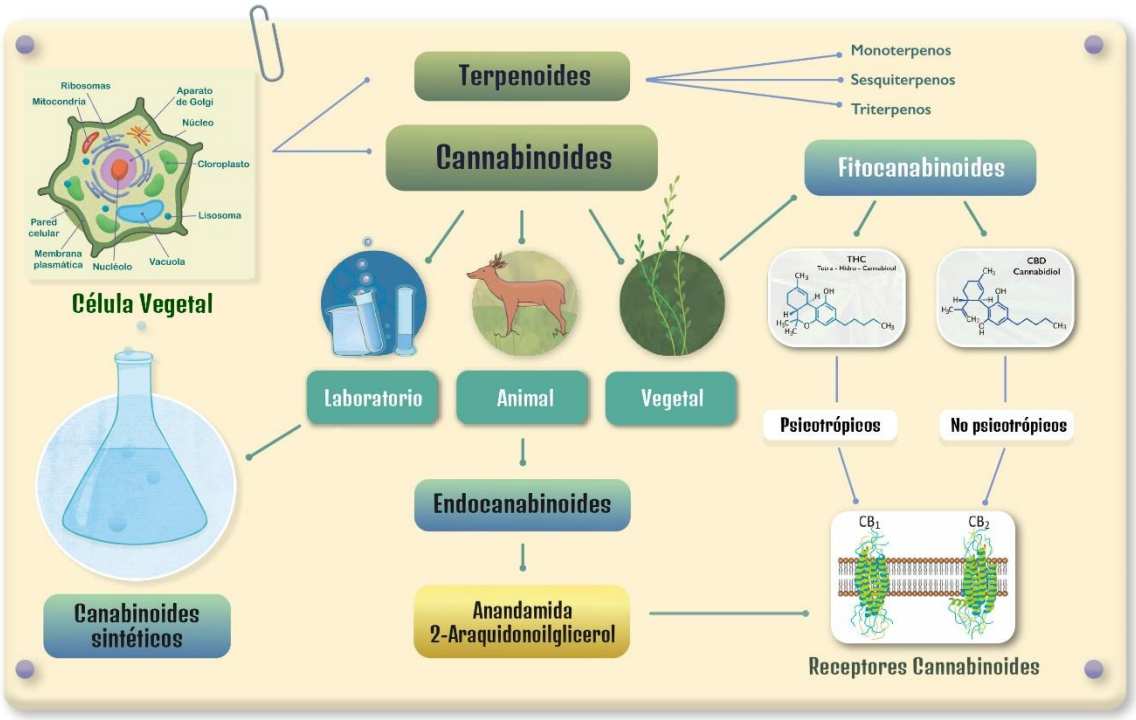

Figura 2. Origen, clasificación y sitio de acción de los cannabinoides.
Fuente: Pensakana 2022.

El Sistema endocannabinoide (SEC)

El rol del SEC es regular la homeostasis modulando todas las funciones vitales. En el sistema nervioso central, el SEC ha sido relacionado con

actividades tales como la autoprotección, la procreación, el aprendizaje, memoria, la emoción, el comportamiento adictivo y las respuestas frente al dolor o al miedo. En el resto del organismo tiene efectos sobre todos los procesos fisiológicos, especialmente en la circulación, la respiración, la alimentación, el metabolismo, la modulación inmunológica, la inflamación y la reproducción. Las interacciones del SEC con los sistemas moduladores de la nocicepción y de la inflamación que funcionan mediante sustancias derivadas del ácido araquidónico (histamina, bradiquinina, prostaglandinas y péptidos proinflamatorios) explican buena parte de sus efectos a nivel osteomuscular, hematológico y gastrointestinal. Por otra parte, las intrincadas relaciones entre el SEC y los demás sistemas neuromoduladores (acetilcolina, dopamina, GABA, serotonina, glutamato, norepinefrina y péptidos opioides) hasta ahora están siendo investigadas, pero se ha planteado pueden explicar buena parte de los efectos farmacológicos de los cannabinoides sobre el sistema nervioso, tanto los deseados como los no deseados (21).

El SEC está compuesto por los receptores y por los efectores. Los primeros responden a la exposición ante sustancias producidas por el propio cuerpo (endocannabinoides), pero también se activan frente a derivados de la planta del cannabis (fitocannabinoides) y a las sustancias similares desarrolladas por el ingenio humano en un laboratorio (cannabinoides sintéticos). Se han descrito tres tipos de receptores del SCE (CB1, CB2 y GPR55), los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a las proteínas de unión a la guanosina transmembrana (proteína G). Estas proteínas ligan los endocannabinoides, que son ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga derivados del ácido araquidónico. La interacción entre la proteína G y el endocannabinoide se expresa mediante la inducción de cambios en las enzimas intracelulares que transmiten las señales extracelulares hacia el interior de las células. El hecho de que el SEC este presente en organismos unicelulares, plantas,

crustáceos, peces, reptiles y mamíferos, unido al hecho de todos ellos utilizan receptores, efectores y segundos mensajeros muy similares indica que el SEC forma parte de mecanismos evolutivos muy antiguos que usamos todos los seres vivos para adaptarnos a los cambios del medio ambiente sin alterar el equilibrio corporal.

Aunque se han identificado dos endocannabinoides, (anandamida y el 2-Araquinodil-Glicerol-2-AG), se han descrito 13 cannabinoides capaces de unirse a los receptores. Si los cannabinoides se acoplan a los receptores como una falsa llave que encaja en la cerradura para generar efectos positivos, se habla de efecto agonista cannábico-mimético; y si se acoplan para evitar que el sustrato endógeno se una al sitio activo, se habla efecto antagónico. Al igual que sucede con otros sistemas de neurotransmisores, los receptores cannabinoides responden mediante la inhibición o el favorecimiento de la síntesis y liberación de otras sustancias activas en las sinapsis, tales como el GABA, que es el principal neurotransmisor inhibidor, y el glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador. Sin embargo, los cannabinoides no se almacenan en las vesículas sinápticas, sino que se van sintetizando según la demanda de los fosfolípidos de membrana y se liberan de inmediato a la hendidura sináptica, que es donde suelen manifestarse los efectos de los neurotransmisores; pero los efectos de los endocannabinoides no solo se han encontrado en las sinapsis, pues también se han descrito efectos sobre las neuronas presinápticas y postsinápticas y en las células de soporte de las neuronas (gliales), mediante un sistema de retroalimentación que no se había descrito previamente con otros neurotransmisores (21).

Los receptores CB1 se expresan preferencialmente en el cerebro, mientras que los CB2 lo hacen en los tejidos periféricos. Los CB1 tienen una mayor concentración en el hipocampo, en los ganglios basales, en el cerebelo y en la corteza; uno pocos receptores CB1 se expresan en los órganos periféricos, como la grasa, el hígado, el pulmón, las células ß

pancreáticas, el endotelio vascular, el musculo liso del tracto gastrointestinal y de los órganos reproductivos, el sistema inmunológico, los nervios periféricos sensoriales y en los nervios simpáticos. Los receptores CB2 se concentran principalmente en las células del sistema inmunitario (macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T), del sistema osteomuscular (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, miocitos), y del sistema gastrointestinal (hepatocitos, células secretoras de somatostatina del páncreas); recientemente, se ha demostrado la presencia de receptores CB2 en el sistema nervioso central (astrocitos, células microgliales, neuronas del tallo cerebral) y en los nervios periféricos (fibras nerviosas de la piel, fibras C sensitivas y fibras simpáticas) (23).

Mientras que el estímulo del receptor CB1 media las alucinaciones, los episodios de psicosis y de pánico, las convulsivantes, la acatisia, la reducción del apetito y las adiciones que se han descrito con el THC, el estímulo del receptor CB2 modula sus efectos sobre la memoria, la nocicepción y las emociones, tales como la ansiedad y la depresión. La alta densidad de los receptores CB1 en los ganglios basales se ha correlacionado con la hiperactividad locomotora y proconvulsivante, mientras que su presencia en el hipocampo y el córtex se relaciona con la aparición de brotes psicóticos y de convulsiones; la baja toxicidad y letalidad de los cannabinoides se ha relacionado con la baja expresión de ambos receptores en el tallo encefálico (23).

La activación del receptor del CB1 periférico por el THC reduce los niveles de AMPc y la actividad de la proteína quinasa A, que se expresa mediante un efecto anti-inflamatorio local y sistémico, mientras que la activación del CB2 por el CBD puede aumentar los niveles de calcio intracelular, lo cual estabiliza las membranas. Se ha descrito un sinergismo entre los receptores CB1 y CB2 centrales y periféricos que potencia el efecto del CBD sobre el receptor periférico del CB2 y que pueden producir depresión o estimulación de la inflamación, según las dosis y la combinación de

cannabinoides. Esto hechos, que se expresan principalmente sobre las células inmunitarias, los condrocitos, los osteocitos, los sinoviocitos y fibroblastos, podrían explicar los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides en diferentes condiciones inflamatorias de origen autoinmune (22). Por otra parte, la presencia de ambos receptores en los órganos implicados en la nutrición y el equilibrio energético explica su acción terapéutica sobre anorexia y la caquexia, pues de acuerdo con la dosis y con los efectos del CBD y del THC y de otros cannabinoides sobre los receptores se puede generar hambre o falta de apetito, vómitos o inhibir las náuseas, sensación de cansancio o de efervescencia (24,25).

En resumen, la interacción receptor-efector del SEC desemboca en acciones finales sobre una gran variedad de procesos funcionales. La modulación del SEC puede generar efectos terapéuticos benéficos, mediante la regulación en la liberación de neurotransmisores, la atenuación en la respuestas cardiovasculares, gastrointestinales o hepáticas frente al trauma, la percepción del dolor y el sufrimiento; también son útiles para facilitar los procesos neurosensoriales y cognitivos que determinan las conductas de empatía o de rechazo y los comportamientos adictivos o fóbicos. En sentido inverso, el uso de sustancias que actúan sobre el SEC puede generar efectos adversos graves, como obesidad o pérdida de peso, vómitos, diarrea, psicosis, depresión, riesgo de suicido, adicciones, convulsiones, arritmias y eventos trombóticos en el cerebro o el corazón.

Farmacología Clínica

Entre más de 100 cannabinoides, se destacan el delta-8 y el delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) por ser los que tienen la mayor psicoactividad y por ser los que explican su uso común como estupefaciente recreativo, así como la generación de comportamientos adictivos (27). En el ámbito médico, el THC se ha utilizado para aliviar el dolor y otras molestias relacionadas con disfunciones nociceptivas, problemas neuropsicológicos,

espasticidad, movimientos anormales, anorexia y fatiga, pero también es el responsable de la mayoría de los efectos indeseables de los fito-cannabinoides, especialmente con las disfunciones de los procesos mentales superiores y con la generación de comportamientos adictivos o riesgosos para la persona y para la sociedad (28). El cannabinoide no psicoactivo más abundante es el CBD, pero también son importantes el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG) y las cannabivarinas. Estos compuestos pueden tener efectos sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos y anti convulsionantes, además de servir como neuro-protectores del daño hipóxico o isquémico. En los demás órganos y sistemas, los fitocannabinoides no psicoactivos presentan actividad antinflamatoria, antinociceptiva e inmunomoduladora, con perfiles de seguridad más aceptables que el THC (29).

Tanto el 8- delta THC como y el 9 delta THC se activan al ser calentados, se absorben casi de inmediato por la vía inhalada hacia la circulación y de allí llega antes de 1 minutos al cerebro, sin haber hecho un primer paso por el hígado, donde produce efectos psicotrópicos durante aproximadamente 15 minutos. Por vía oral, la absorción del THC es escasa, no solo por ser poco hidrosoluble sino porque a bajas temperaturas la mayoría de las moléculas se mantienen inactivas y al menos un 30% de lo absorbido se degrada al hacer el primer paso por el hígado, lo cual hace que la ingesta del THC no suela producir los efectos intoxicantes agudos sobre el sistema nervioso central. Aunque los metabolitos del THC son inactivos, debido a su alta liposolubilidad permanecen varios días en el organismo.

Los estudios farmacodinámicos iniciales se centraron en efectos cognitivos agudos del THC por la vía inhalada, bien sea con marihuana placebo o cigarrillos con dosis bajas y altas de THC. En estudiantes de medicina y en adultos con antecedentes de uso recreativo de marihuana se describió un efecto negativo del THC sobre la memoria a corto plazo. El deterioro progresivo de las pruebas neuropsicológicas tiene relación lineal con las dosis del THC fumado, pero se modifica según el tiempo de consumo previo, lo cual indica que existe fenómeno de tolerancia.

En el laboratorio de simulación, se informó que la administración de marihuana fumada afecta la coordinación y el desempeño motor en una serie de tareas, como el balanceo corporal, la estabilidad de la mano, la persecución rotatoria, la estabilidad de la conducción de vehículos automotores, la atención dividida, la atención sostenida y las pruebas de sustitución de dígitos y símbolos. Así mismo, los estudios experimentales con voluntarios sanos para examinar los efectos de la administración aguda de THC y otros cannabinoides, solos o en combinación, sobre la función y el comportamiento del cerebro mediante con imágenes de resonancia magnética funcional reportaron alto riesgo de disfunción cognitiva prolongada y de psicosis en consumidores habituales de cannabis; dichas alteraciones fueron relacionadas con los efectos sobre diferentes neurotransmisores, como la dopamina, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico, en la modulación de la manifestación de la disfunción neurocognitiva y la psicosis en el contexto de la exposición al cannabis, tanto aguda como crónica. El THC produce taquicardia, hipertensión, aumento en la coagulabilidad de la sangre y cambios inflamatorios en las arterias, lo cual explica el aumento en la frecuencia de eventos isquémicos agudos cerebrales y cardiacos y de arteritis entre consumidores pesados de marijuana (30).

Los efectos del CBD solo fueron valorado recientemente, pues la mayoría del CBD se inactiva al ser fumado. Por ser altamente liposoluble y poco hidrosoluble, habitualmente se presenta en soluciones oleosas, cuya absorción intestinal es lenta, por lo que se prefieren la vía sublingual y transmucosa. El efecto del CBD inicia 30 minutos después de la ingesta sublingual, el pico máximo se presenta 3 horas después de la luego de absorción oral y los efectos duran entre 4 y 8 horas, pues la absorción tiene una gran variabilidad, según el contenido de grasas y carbohidratos en la dieta. En sistema nervioso central, los estudios experimentales con animales y en humanos han confirmado que el CBD tiene efectos hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, antiespasmódicos, antipsicóticos y antinflamatorios; actualmente se investiga su papel como

modulador del daño cerebral isquémico. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales, pues produce vómitos, diarrea, inflamación en el hígado y en el páncreas (29).

A pesar de que las interacciones entre los diferentes cannabinoides aún no han sido esclarecidas, los datos actuales indican que los efectos del CBD y el THC sobre el sistema nervioso central parecen ser al mismo tiempo antagónicos y complementarios (31). Las imágenes de resonancia magnética funcional y medidas de comportamiento en voluntarios sanos mientras realizan diversas tareas después de la administración de THC o CBD o placebo mientras se tomaban las imágenes no han informados efectos significativos sobre la activación de diversas áreas cerebrales ni generan la ansiedad, la sedación o los síntomas psicóticos que se describen para el THC; por el contrario, los datos actuales sugieren que el CDB atenúa el compromiso generado por el THC en las mismas regiones del cerebro, pero sus efectos también suceden en regiones que no suelen estar implicadas en las respuestas al THC (32). A partir de estudios experimentales en animales y preclínicos en humanos, particularmente aquellos que hacen referencia a la ansiedad y los síntomas similares a la psicosis, se concluyó que el THC produce los principales efectos psicoactivos del cannabis, mientras que el CBD no parece tener efectos similares, pero no hay acuerdo sobre si el CBD atenúa o exacerba los efectos conductuales y cognitivos del THC, incluidas la ansiedad, la psicosis y las deficiencias cognitivas inducidas por el THC (33). Las revisiones sistemáticas sobre los metaanálisis de estudios clínicos han informado que la combinación de ambos cannabinoides mejora los síntomas molestos, aumenta su aceptación y reduce las dosis efectivas (34,35).

Los efectos de los cannabinoides sobre el funcionamiento mental y el metabolismo muestran una gran variabilidad entre las diferentes personas. En parte esto se debe a un proceso de hormesis, pues a bajas dosis la misma sustancia puede tener efectos de excitación mientras que dosis altas genera inhibición en los receptores del organismo (36).

También puede deberse a fenómenos epigéneticos, pues la cantidad y actividad de los receptores, de las proteínas efectoras y de las enzimas encargadas del metabolismo de los cannabinoides en el hígado está muy influencia por la genética poblacional, por la dieta y por las condiciones ambientales (37). Esto obliga a titular las dosis de manera individualizada y a realizar un seguimiento muy estrecho de cada paciente.

Marco legal colombiano

La legislación nacional sobre el cannabis hace parte de convenios multilaterales relacionados con las sustancias psicoactivas que continúan vigentes hasta la fecha. La Ley 1787 del 2016 suspendió aquellas normas del código penal de la legalización previa pero únicamente para el uso del cannabis con fines medicinales y de investigación científica, por lo que se mantiene todo lo legislado y acordado sobre la penalización de los estupefacientes y la prohibición de su uso en el lugar de trabajo. Los decretos reglamentarios de esta Ley se refieren a la recaudación de impuestos, a las sanciones para quienes operen por fuera de la estructura reguladora y a la prescripción de cannabinoides con fines medicinales y de investigación científica. Algunas discordancias entre las normas nacionales previas o los convenios internacionales vigente y estas reformas legales fueron moderadas mediante la emisión posterior de varias resoluciones y decretos gubernamentales, pero persisten zonas grises. Entre ellas, las normas relacionadas con la prohibición de presentarse al lugar de trabajo bajo el efecto de cualquier sustancia psicoactiva, incluidos los cannabinoides formulados por el médico tratante o autoformulados por motivos medicinales.

El Decreto 613 de 2017, define a los productos derivados del cannabis medicinal como *"los derivados de las sumidades floridas de la planta género Cannabis, los cuales se emplearán para la fabricación de medicamentos de origen botánico, sintético y/o preparaciones*

magistrales cumpliendo ciertos requisitos de calidad, son considerados materia prima". Ley 2106 de 2019 establece que las licencias para importar, fabricar y comercializar aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis deben ser tramitadas ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), entidad que verifica si el fabricante cumplió con todas las disposiciones que señala el marco jurídico colombiano para desarrollar esas actividades. Para los medicamentos de síntesis o a base de cannabis con marca comercial, el fabricante debe contar con un certificado de Buenas Prácticas de Manofactura-BPM. En el caso de las preparaciones magistrales y los productos fitosanitarias, el establecimiento farmacéutico debe contar con certificado de Buenas Prácticas de Elaboración-BPE y los productos cosméticos, alimento y bebidas solo requieren notificación sanitaria previa, que requiere anexar certificados sobre la concentración y el origen de los cannabinoides utilizados. Los medicamentos se producen industrialmente con principios activos asilados de comprobada eficacia y seguridad para ser comercializados y dispensados a cualquier persona, las preparaciones magistrales deben ser elaborados con sustancias aprobadas para el uso medicinal por un químico farmacéutico de manera individual para cada paciente de acuerdo con los estándares internacionales establecidos en las farmacopea y los productos fitosanitarios se elaboran a partir del material vegetal completo, no de sus extractos purificados.

Las plantas y las materias primas que contengan una concentración de 9 -delta Tetrahidrocannabinol (THC) igual o superior al 1% se clasifican como psicotrópicos con potencial adictivo y requieren autorización previa por parte del Ministerio de Justicia y del Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Los productos farmacéuticos terminados que contienen THC en concentración igual o mayor del 0,2% se consideran sustancias de control especial y su distribución se realiza a través de servicios farmacéuticos autorizados por el FNE. Los productos que tienen

solo cannabidiol (CBD) o mezclas con THC a concentración menor del 0,2% son sujetos a fiscalización por parte del Estado, pero no están incluidos dentro de la lista de medicamentos de control especial. Los medicamentos, las fórmulas magistrales y los productos fitoterapéuticos solo pueden ser comercializados y dispensados en servicios farmacéuticos autorizados por las autoridades nacionales competentes. El anexo técnico de la Resolución 2292 de 2021, emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social, incluyó dentro del listado de medicamentos financiados con recursos a cargo del Estado al THC y al CBD.

Desde el punto de vista científico, al hablar de los cannabinoides como sustancia psicoactiva, habitualmente se hace referencia a aquellos compuestos que "*producen placer y efectos gratificantes*" (3). El Ministerio de Justicia y Derecho de Colombia adoptó la definición y la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud sobre Sustancia Psicoactiva o Droga Psicoactiva, según la cual psicoactiva es "*toda sustancia que, introducida en el organismo, por cualquier vía de administración, produce una alteración del funcionamiento del sistema nervioso central y es susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas. Además, las sustancias psicoactivas, tienen la capacidad de modificar la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento de la persona que las consume*" (38). Según sus efectos sobre el sistema nervioso central, las sustancias psicoactivas se clasifican como estimulantes, depresoras y alucinógenas, entre las cuales está el THC, pero no el CBD ni otros derivados no psicoactivos de la planta del cannabis. De acuerdo con su origen, se dividen en naturales o sintéticas, dentro de los cuales se encuentran el marinol, los nabiximoles, que son medicamentos aprobados para su comercio en otros países, y la llamada "marijuana de laboratorio", que es ilegal en todos los países. Conforme a su situación legal, se dividen en lícitas o ilícitas, entre las cuales en Colombia se continúa incluyendo a la planta de la marihuana, a sus

derivados psicoactivos, a los usos por vías diferentes a la oral, submucosa o sublingual y para fines diferentes al tratamiento de pacientes bajo prescripción médica o para investigaciones científicas.

Existen presiones sociales muy fuertes para acelerar las transformaciones regulatorias sobre el cannabis en todos los ámbitos de la vida cotidiana, incluido el lugar de trabajo. En los sectores con puestos trabajos sensibles a la seguridad, el uso de drogas antes, durante o después de la jornada laboral es un motivo de preocupación creciente para los empleadores, especialmente porque la facilidad del acceso al cannabis combinado con la disminución de la percepción de su daño y con la promulgación de normas que protegen a los consumidores de cannabis hace que cada vez sea más difícil formular políticas de tolerancia cero con las sustancias psicoactivas. El consenso actual es que los empleadores deberían empezar a tratar el consumo de cannabis en sus trabajadores de manera similar a como se han tratado los problemas laborales relacionados con el uso del alcohol y con otras sustancias psicotrópicas cuyo consumo no está catalogado como ilegal (2-5, 10-13).

Evidencia sobre el uso de cannabinoides en la práctica clínica

A pesar de que hace más de 6000 años se comunicó que las plantas de la familia Cannabaceae tienen propiedades medicinales, los avances en la medicina cannábica se detuvieron a mediados del siglo XX debido a las restricciones legales para el uso clínico y para la investigación científica. Actualmente, la mayor evidencia sobre la modulación farmacológica del SEC proviene de los campos del dolor, de los cuidados paliativos y de la neuropsiquiatría, pero las pruebas con animales empezaron a finales del siglo XX y la experiencia clínica no lleva más de una década.

En escenarios de investigación, los estudios preclínicos han demostrado de manera consistente que los endocannabinoides, los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos modulan las respuestas antinociceptivas, mediante diferentes efectos analgésicos, antiinflamatorios y

neuromoduladores, razón por la cual hay acuerdo en considerarlos como un tratamiento potencialmente útil para aliviar el dolor (39). En la práctica clínica, los resultados sobre la eficacia y seguridad de los fitocannabinoides y de los cannabinoides sintéticos como terapia para el alivio del dolor es disímil, discordante, conflictiva o incluso, para algunos, desfavorable (4). Los estudios clínicos iniciales, mostraron excelentes efectos terapéuticos con pocos resultados adversos, pero en la medida que los estudios observacionales se reemplazaron por experimentos prospectivos doble ciego con grupos de control, los beneficios fueron menos claros y los riesgos han sido más relevantes; algunas las revisiones narrativas o sistemáticas y metaanálisis más recientes concluyeron que se deben hacer más estudios clínicos bien diseñados y con grupos numerosos de tratamiento y de control para obtener conclusiones válidas (40,41), mientras que otras afirmaron que la evidencia está a favor de los cannabinoides como analgésicos con una fuerza baja o moderada pero mayor que la del placebo y que la seguridad fue similar a los AINE o mejor que la de los opioides (42,43).

En la mayoría de las Guías de Práctica Clínica se recomienda usar a los cannabinoides en casos refractarios al manejo convencional y como tratamiento coadyuvante (4). La evidencia actual no soporta el uso sistémico de cannabinoides para el alivio del dolor agudo de cualquier tipo ni para los tipos de dolor crónico generalizado o localizado de tipo inespecífico, primario o funcional (44). Con respecto al uso tópico para el alivio dolor agudo o crónico de tipo somático localizado, el informe oficial de la Academia de Ciencias de Estados Unidos reportó que no había ninguna evidencia sobre la eficacia, la seguridad y los costos (45), pero en concepto del autor la experiencia acumulada por siglos y los datos preclínicos y los reportes más recientes con nuevas presentaciones (parches y preparaciones tópicas con vehículos que facilitan la absorción dérmica) señalan claramente que sí es eficaz y en consecuencia se debería implementar en la práctica clínica, porque se trata una intervención con

mínimo riesgo y bajo costo. En pacientes con esclerosis múltiple, la eficacia de una preparación 1 a 1 de CBD y TCH (Sativex ®) para aliviar el dolor neuropático y somático relacionado con la espasticidad cuenta con evidencia de fuerza moderada (46). En la mayoría estudios con pacientes que presentaban dolor crónico generalizado y que no habían mejorado con los tratamientos convencionales, se describieron beneficios subjetivos y objetivos con el tratamiento en lo referente a las molestias que suelen acompañarlo, particularmente las alteraciones afectivas y el insomnio, y reducción en las molestias asociadas con el uso de opioides en altas dosis, como la constipación y los cambios mentales (47,48).

La evidencia actual y las recomendaciones vigentes sobre el uso del cannabis con fines medicinales en los diferentes tipos de dolor crónico se resume en la tabla 1. La información que contiene esa tabla es una demostración clara de que la información científica existente sobre la eficacia y la seguridad de un cannabinoide en el alivio del dolor y de las alteraciones afectivas y cognitivas relacionadas con el sufrimiento es en un área muy problemática para los investigadores. En general, para todos los medicamentos, se acepta que el efecto placebo-nocebo oscila entre el 15% y el 30%. Se ha informado que el placebo con los analgésicos no esteroideos está alrededor del 30% y el nocebo para los opioides y cannabinoides puede llegar al 50%. Los estudios con resonancia magnética funcional focalizaron el fundamento biológico de los efectos placebo y nocebo sobre la corteza más antigua del cerebro (archicortex) (49). Por otra parte, los receptores CB1 se concentran en el sistema límbico y la sustancia gris periacueductal, por lo que los efectos de su activación por los cannabinoides son más intensos en estas áreas, que es donde se concentran los comportamientos emocionales instintivos y las respuestas vicarias fóbicas o adictivas, tales como la empatía, la compasión, el miedo al dolor y el deleite por el placer. Esto explica porque los efectos placebo-nocebo que informa el paciente se sobreponen con los preconceptos y las inferencias sesgadas de los investigadores, de los cuidadores y de los médicos tratantes.

Tabla 1. Nivel de evidencia actual y recomendaciones para el uso del cannabis con fines medicinales en los diferentes tipos de dolor crónico.

Fuente: Pensakana, 2022.

Grupo		Subgrupo	Evidencia	Recomendación
Dolor primario		Generalizado (fibromialgia)	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
		Localizado (lumbar, pélvico, abdominal, inespecífico)	En contra	NO hacerlo
		Otro dolor primario crónico (no orgánico)	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
		Dolor crónico primario no especificado	En contra	NO hacerlo
Cefaleas y dolor orofacial		Cefaleas primarias	En contra	NO hacerlo
		Cefaleas secundarias	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
		Dolor orofacial	En contra	NO hacerlo
		Otros dolores en la cabeza no especificados	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
		Dolor de cabeza, no especificado	En contra	NO hacerlo
Dolor secundario	Maligno	Inducido por enfermedad	Moderada a favor, más para aliviar otros síntomas asociados	Uso compasivo, náuseas y vómito o caquexia y en investigación
		Inducido por cirugía		
		Inducido por radioterapia		
	Benigno postraumático o postoperatorio crónico		Ausente	NO hacerlo
	Neuropático	Localizado	Baja en contra	En discusión*
		Regional	Baja en contra	NO hacerlo
		Central	Baja a favor	Dolor refractario o investigación
		Generalizado	Baja a favor	Dolor refractario o investigación
	Visceral	Tórax	Moderada a favor	Uso compasivo, dolor refractario o investigación
		Abdomen		
		Pelvis		
		Difuso	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
	Somático (osteomuscular y esquelético)	Por inflamación persistente	Moderada a favor	Uso compasivo, dolor refractario
		Por cambios estructurales	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación
		Por enfermedad del Sistema Nervioso Central	En contra	NO hacerlo
		Por enfermedad neuromuscular		
		Otros dolores somáticos crónicos	Moderada a favor	Uso compasivo, dolor refractario
		Dolor somático no especificado	Baja a favor. Controversial	Dolor refractario o investigación

Otro hecho importante que puede ayudar a entender la falta de uniformidad reportada en el campo del dolor crónico y de los cuidados paliativos es que quienes experimentan sensaciones intensas o repetitivas desarrollan cambios perdurables en la forma como procesan sus pensamientos y las expresiones que usan para manifestar su percepción del bienestar o malestar. Por tratarse de percepciones con un alto componente de subjetividad, la interpretación de los datos resulta conflictiva, pues el conocimiento consciente o inconsciente de las experiencias existenciales propias y ajenas dejan una impronta mental y espiritual que es comunicada mediante el lenguaje corporal y las conductas defensivas frente al placer o el dolor y el sufrimiento, así no se haga una verbalización expresa. No obstante, en la práctica clínica es común que el sujeto y quienes lo observamos gozando o padeciendo tengamos dificultades para identificar el hecho y para comunicarlo a un tercero en un reporte científico, lo cual obliga a utilizar herramientas cualitativas y escalas clínica de dudosa predictibilidad.

En el campo de la neurosiquiatría la situación es similar, pues la evidencia también es conflictiva, pero menos discordante. Los estudios preclínicos y clínicos coinciden en señalar que los cannabinoides tienen efectos antiepilépticos, ansiolíticos e hipnóticos que son superiores a los observados con los placebos y similares a los obtenidos con tratamientos convencionales mediante anticonvulsivantes, benzodiacepinas y barbitúricos (50, 51). Sin embargo, los efectos adversos a corto plazo del THC sobre el funcionamiento mental son frecuentes y graves y la seguridad a largo plazo sobre los demás sistemas que pueda generar el tratamiento por años con cannabinoides no psicoactivos es desconocida, razón por la cual no se consideran alternativas de primera opción, sino terapias de segunda línea o coadyuvante.

En este momento, la recomendación general para las personas con diagnósticos actuales establecidos de ansiedad o depresión, bien sea primarios o secundarios a otras enfermedades diferentes a un trastorno mental como diagnóstico principal, es prescribir los cannabinoides

únicamente en casos muy bien seleccionados y bajo estricto control médico, como parte de un manejo coadyuvante de los síntomas, no como tratamiento principal (4). Hasta la fecha existen pocos estudios clínicos de alta calidad que midieran el riesgo de presentar episodios de psicosis luego de recibir cannabis con fines medicinales, pues la mayor parte de la literatura se refiere a este riesgo luego de recibir cannabis para fines diferentes al medicinal. Por lo pronto, se recomienda abstenerse de prescribir más de 20 mg/día de THC y presentaciones con contenido de THC mayor del 10 % porque esto se ha relacionado con una mayor probabilidad de presentar episodios de psicosis aguda, especialmente en personas con enfermedad mental previa, por lo que no se deben prescribir cannabinoides con THC a las personas con diagnósticos actuales establecidos de esquizofrenia, trastorno psicótico, trastorno depresivo severo con alto riesgo suicida, trastorno afectivo bipolar y trastorno por uso de sustancias (4).

El efecto antitumoral de los cannabinoides está en fase de investigación preclínica y actualmente no existe ninguna evidencia en favor de su eficacia o su seguridad (52). Paradójicamente, la evidencia sobre la eficacia y seguridad para el alivio del dolor de origen oncológico ha sido cada vez menos sólida. En cambio, la evidencia sobre la paliación de otros síntomas al final de la vida tiende a mejorar su calidad. Posiblemente, esto se debe a que la mayoría de estudios iniciales se realizaron con marijuana fumada, lo cual significa altas dosis de THC, pero con el THC y con el CBD por otras vías la eficacia es menor y la frecuencia de efectos adversos es significantemente mayor que con las alternativas terapéuticas disponibles (53,54). El uso transmucoso de preparaciones farmacéuticas balanceadas con altas concentraciones de THC y de CBD en vehículos alcohólicos y de cannabinoides sintéticos ha mejorado la eficacia y la seguridad, por lo que los estudios más recientes nuevamente informan buenos resultados para el alivio del dolor neuropático relacionado con el cáncer y sus tratamientos, de las náuseas y vómitos por quimioterapia y de la caquexia en personas con diagnósticos de infección por el virus de inmunodeficiencia humana y de cáncer en estados

avanzados (55-58). Entonces, si la persona desea intentar el uso como tratamiento adicional o complementario de la terapia convencional para estos síntomas puede hacerlo, pero nunca debe abandonar el tratamiento primario del cáncer (4).

Otra explicación de los resultados paradójicos en el alivio del dolor en el campo de los cuidados paliativos es que los AINES y los opioides actúan sobre los el aspecto biológico en los nociceptores de los tejidos lesionados, mientras que el cannabis actúa sobre muchos sistemas que tienen efectos sobre la mente del enfermo. Es decir, que únicamente inciden en el síntoma dolor, razón por la cual se requieren medicamentos coadyuvantes con efectos psicotrópicos para obtener un cuidado integral en todos los aspectos que coexisten en el ser que experimenta el dolor crónico, como el insomnio, la ansiedad, el sufrimiento la percepción de vulnerabilidad y los procesos relacionados con la certeza sobre el fin de la existencia (ver figura 3).

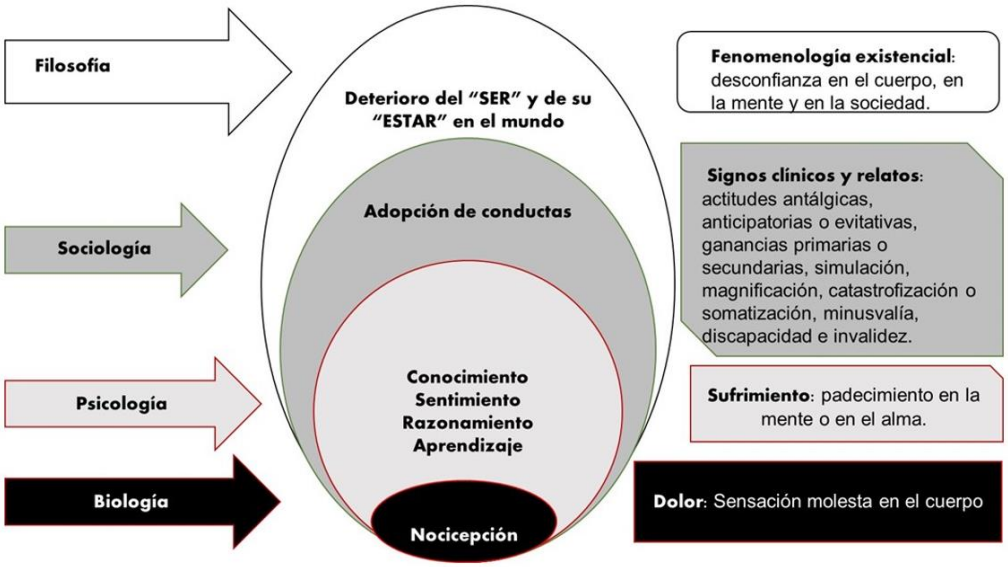

Figura 3. Enfoque biosicosocialespiritual del alivio del dolor crónico como parte de una enfermedad sin posibilidad de recuperación.

Fuente: Traducido y modificado por el autor, a partir de publicaciones de Loeser J.D.: 1) Pain and suffering. The Clinical Journal of Pain, 2000. 16 (2 supl), S2-S6 [editorial]; y 2) Evaluation of the pain patient [Capítulo de libro Bonicas Management of Pain], Lippincott Williams and Wilkins; 3 edición; Philadelphia, 2001, Página 211.

Como ya se mencionó, el SEC tiene que ver con conductas adaptativas frente al cambio del entorno, con la forma como el "SER" determina su "estar en el mundo" y sus relaciones con los "otros" y también con las conductas emocionales instintivas frente al miedo. En año 2022 se publicó un estudio que reportó las entrevistas realizadas a 3192 personas que tenido experiencias cercanas a la muerte bajo el efecto de drogas psicodélicas, incluido el cannabis, quienes reportaron que sus experiencias místicas se caracterizaron por disminución en el miedo, aumento de actitudes positivas, percepción de bienestar y de encontrarle propósito a la vida. Este estudio ratificó la experiencia histórica sobre los efectos "espirituales" del cannabis, pues muchos relatos indican que reduce el miedo frente al peligro y aumenta la aceptación de la propia muerte (59). En el siglo V antes de cristo**,** Heródoto de Halicarnaso informó que los guerreros escitas usaban los vapores del cáñamo para alejar el miedo a la muerte antes de los combates y para reconfortar el ánimo durante los ritos fúnebres. En el siglo XIII después de cristo los árabes acuñaron la palabra asesino (hashsashim), que en su lengua significa "Bebedor de hachís", para designar a los Fatimides, miembros de una secta Islámica de Siria, quienes durante las cruzadas ejecutaron homicidios políticos selectivos contra los líderes Cristianos. En el siglo XX los deportólogos informaron que entre el 12 y el 15% de los deportistas usan el cannabis durante sus prácticas, y que en los deportes de alto riesgo la frecuencia aumenta hasta el 40%, hecho que en concepto de los mismos practicantes y de los expertos se explica por la atenuación del miedo frente al peligro y por una actitud mental más positiva durante la recuperación de las lesiones (60).

La evidencia más uniforme sobre el uso del cannabis es el tratamiento de las epilepsias de difícil control y reacias a los tratamientos tradicionales en la población infantil, en especial para enfermedades convulsivas como los síndromes Dravet y Lennox-Gastaut. En estos pacientes, el CBD reduce la frecuencia y severidad de las convulsiones, mejora la calidad de vida y la participación en las actividades de la vida diaria, pues se relaciona con menos somnolencia y sedación que los anticonvulsivantes convencionales (61-63). Los efectos adversos a corto plazo son poco graves y la tolerancia al medicamento suele ser bastante buena, excepto por la presencia de alteraciones en la función hepática, que se presentan en los pacientes que requieren dosis de CBD mayores de 10 mg/kg/dia.

La figura 4 resume los usos aprobados y no probado en la actualidad para los cannabinoides, de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento. Los cannabinoides son útiles como analgésicos en las personas con dolor crónico de origen somático relacionado con enfermedades inflamatorias y degenerativas crónicas. Son mejores que el placebo y similares a los AINEs y opioides, pero con mayor probabilidad de efectos adversos por lo que se deben usar como manejo coadyuvante a la terapia básica que ya esté recibiendo el paciente. Pueden ser eficaces para el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoidea, fibromialgia, síndrome de colon irritable y enfermedad de Crohn, pero la seguridad a largo plazo aún no está demostrada, por lo que no están indicados como tratamiento de primera línea para estas enfermedades ni se deben sustituir los tratamientos antinflamatorios o inmunomoduladores y analgésicos convencionales por el cannabis medicinal (4,64-65). Los cannabinoides no presentan ningún efecto contra el daño articular de tipo degenerativo, por lo que no deben ser formulados como terapia condroprotectora o restauradora de la función osteoarticular sino como analgésicos (66-68). No existe evidencia sólida para el tratamiento de la obesidad, el acné, el glaucoma, los trastornos por uso de sustancias, la depresión, la esquizofrenia, la demencia, el estrés postraumático, las fobias sociales, el turetismo, las

coreas y los síntomas del espectro del autismo, pues hasta la fecha solo se han informado algunos reportes escasos, con grupos reducidos de pacientes y por corto tiempo para estas condiciones.

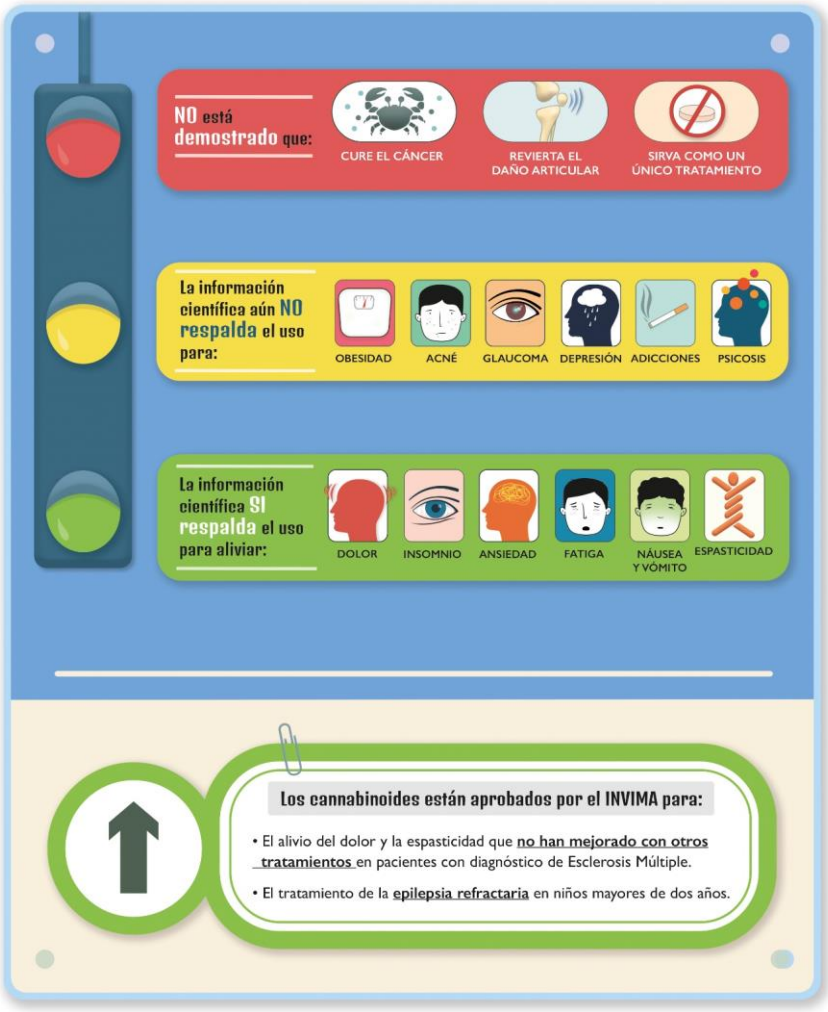

Figura 4. Usos probados y no probados en la actualidad para los cannabinoides, de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento.

Fuente: Pensakana, 2022.

Grupos de riesgo y advertencias sobre la seguridad de los cannabinoides.

Los grupos con mayor riesgo de presentar efectos adversos medicamentosos son los menores de 25 años y mayores de 65 años, las mujeres en edad fértil, las personas con antecedentes familiares de enfermedad mental, con antecedentes personales de enfermedades cardiacas y aquellos en quienes se sospecha alergia al cannabis, especialmente si son trabajadores en la industria del cannabis (4).

La seguridad de los tratamientos con cannabis medicinal no ha sido plenamente establecida. La mayoría de los efectos adverso se deben a dosis de THC mayores de 30 mg día, pues la psico-actividad y los efectos intoxicantes agudos no suele presentarse con las dosis clínica de CBD y son infrecuentes con dosis de THC menores de 10 mg día. Lo reportado hasta la fecha es que el consumo regular de cannabinoides con fines medicinales generalmente es bien tolerado por la mayoría de las personas. Como sucede con el uso recreativo, es posible que se presente algún trastorno mental relacionado con el uso de cannabinoides, pero ese riesgo es bajo cuando los canabinoides son prescritos y supervisados por el médico, por periodos de tiempo estipulados y con el fin de aliviar síntomas específicos. En cambio, el riesgo de adicción, abuso, uso inapropiado o consumo compulsivo aumenta notablemente si la persona es menor de edad o un adulto joven, cuando tiene antecedentes personales o familiares de adicción y cuando el paciente ya es consumidor habitual de canabinoides con fines no medicinales o recreativos. No se ha confirmado el nexo causal con eventos adversos fatales, pero existen reportes anecdóticos de paro cardiaco o respiratorio en niños y mascotas luego de ingesta accidental de sobredosis de cannabinoides formulados con fines medicinales a los adultos que conviven con ellos, por lo que estos medicamentos deben ser almacenados en sitios seguros que estén fuera de su alcance (4). La tabla 2 resume las reacciones adversas medicamentosas sistémicas informadas con mayor frecuencia.

Efecto	Síntomas	Precauciones
Psico-actividad	Somnolencia. Sensación de estar "trabado". Alteración en la percepción del mundo interior y del tiempo y del espacio. Sensación de relajación y bienestar. Ansiedad, euforia e hilaridad. Cambios en la velocidad de las ideas. Alteración en los procesos cognitivos y ejecutivos. Afectación den la memoria de trabajo y de corto plazo.	Puede afectar la toma de decisiones, la conducción de vehículos, la operación de maquinaria y la seguridad laboral.
Efectos adversos agudos	Mareos, vértigo y tinitus, Cefalea, fatiga, boca seca, rinorrea, tos, inyección conjuntival, visón borroso, dislalia o disartria, ataxia, taquicardia, hipotensión ortostática, bulimia, vómitos y diarrea.	Requiere ajustar la dosis o suspender el medicamento.
Intoxicación aguda	Hiperémesis, angina de pecho, dolor abdominal, hipotensión arterial, desorientación, alucinaciones auditivas o visuales, ideas delirantes, cuadros psicóticos agudos, episodios de llantos inexplicables, crisis de pánico, acatisia, paranoia, inconsciencia, confusión, coma, disnea, falla respiratoria, arritmias, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro-vascular, paro cardíaco y muerte.	Requiere consulta inmediata al servicio de urgencias.
Efectos adversos crónicos (uso por más de 3 meses)	Uso problemático, consumo compulsivo, tolerancia, dependencia física o psicológica, síndrome de abstinencia, adicción, abandono o bajo rendimiento escolar y problemas laborales como pérdida del empleo, accidentes de trabajo, ausentismo, presentismo y baja productividad.	Requiere evaluación especializada para diagnóstico de un posible trastornos por uso de cannabinoides

Tabla 2. Efectos adversos reportados con el uso del cannabis.
Fuente: Pensakana 2022.

Se debe advertir a los pacientes que la combinación de los cannabinoides con el alcohol, con el tabaco o con medicamentos psicotrópicos puede aumentar el riesgo de presentar efectos adversos. Igual que sucede con los anticonvulsivantes y anticoagulantes, los cannabinoides aumentan el metabolismo de los estrógenos y progestágenos, por lo se puede reducir la eficacia de los anovulatorios (69), lo cual incrementaría la probabilidad de embarazo en las mujeres que planifican con métodos hormonales. La posible relación causal entre el uso de cannabinoides con fines medicinales y la aparición de defectos genéticos o congénitos en los productos de una gestación humana no ha sido aclarada, por lo que en caso de que una mujer quede embarazada mientras esté recibiendo cannabis medicinal debe suspenderlos de inmediato (70). La tabla 3 resume las interacciones farmacológicas más relevantes reportadas hasta la fecha.

Medicamento	Efecto de la interacción	Explicación
Anovulatorios	Reducción eficacia anticonceptiva y aumento en efectos trombogénicos de ambos medicamentos.	Múltiples sinergias, inhibición de enzimas que metabolizan los cannabinoides.
Clobazam (Urbadan ® Frisium ®)	Sedación, letargo e infecciones del sistema respiratorio superior y del sistema digestivo.	Múltiples sinergias, especialmente por inhibición de enzimas que metabolizan el clobazam.
Valproato (Depakene ®)	Elevación de transaminasas hepáticas.	Potencia los efectos hepatotóxicos del CBD.
Ketoconazole, macrólidos, clotrimoxazol, verapamilo y amiodarona	Aumentan los efectos psicoactivos del THC.	Interacciones con las enzimas que participan en el metabolismo hepático de los cannabinoides y de los otros medicamentos.
Warfarina	Mayor riesgo de sangrado.	
Antiagregantes plaquetarios		
Tacrolimus	Aumento en los niveles séricos y efectos inmunosupresores	
Olanzapina, aminofilina y rifampicina	Aumento de su aclaramiento plasmático, sin cambios significativos en sus efectos clínicos.	
Adrenalina y similares	Mayor taquicardia e hipertensión, incremento en el riesgo arritmias e infarto agudo de miocardio.	Potencia acciones agonistas sobre el sistema simpático.
Atropina y similares		Potencia acciones anticolinérgicas.
Morfina	Mayor confusión, somnolencia, ataxia y depresión respiratoria.	Potencia efectos depresores del sistema nervioso central.
Ketamina	Agrava efectos psicotrópicos adversos de ambos medicamentos.	Aumenta liberación de endógena de cannabinoides
Fluoxetina y disulfiram	Síntomas psicóticos (delirio, hipomanía).	Mecanismo desconocido

Tabla 3. Interacciones farmacológicas entre el cannabis y diversos medicamentos.
Fuente: Pensakana 2022.

El manejo que el medico debe darle a la prescripción y el seguimiento a los pacientes que ameritan cannabinoides es similar al de otras sustancias psicoactivas con potencial adictivo, como los opioides y las benzodiacepinas. Si bien es cierto que ninguna norma nacional obliga a contar con títulos de postgrado ni con estudios adicionales al pregrado de la carrera de Medicina y Cirugía para manejar estos medicamentos, es prudente que el profesional obtenga competencias específicas y experiencia clínica en este nuevo campo del conocimiento. La figura 5 muestra un diagrama de flujo que ilustra la prescripción y el seguimiento de los pacientes que pueden beneficiarse con el uso del cannabis medicinal.

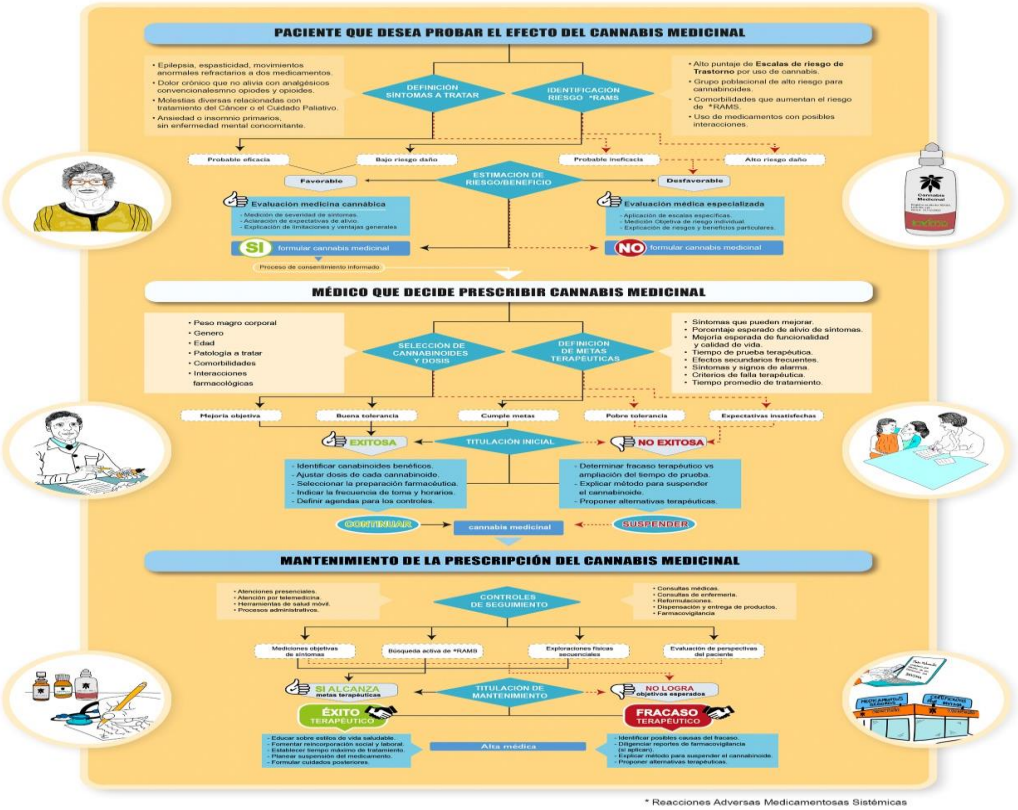

Figura 5. Flujograma para la prescripción, titulación y seguimiento de productos farmacéuticos con cannabinoides.

Fuente: Pensakana 2022.

Dado que se ha relacionado la mayoría de los efectos secundarios indeseados y de las reacciones adversas medicamentosas sistémicas de los cannabinoides con la dosis total de sustancias psicotrópicas y con los efectos cannabicomiméticos del THC, la titulación de la dosis efectiva debe hacerse tomando como base la dosis promedio de ese cannabinoide. El tipo de patología, el peso ideal, el consumo previo, la edad, las interacciones medicamentosas, las comorbilidades y la genética son los factores que más influencian en la respuesta inicial al medicamento, que debe ser valorada durante el primer mes de tratamiento o máximo tres meses después del inicio. Si no hay respuesta positiva o se reportan efectos adversos moderados o graves, la conducta recomendada es suspender el medicamento de inmediato. Debido al efecto de séquito, es prudente calcular la dosis eficaz de las preparaciones de amplio espectro usando como referencia en valor 30 % más bajo que el calculado para el cannabinoide asilado.

Los médicos solo podemos prescribir medicamentos, preparaciones magistrales o productos fitosanitarios que cuenten con las respectivos certificaciones y registros ante el Invima. En Colombia, están autorizadas presentaciones para ser administradas por las vías oral, sublingual o transmucosa, pues el consumo de la flor seca para ser fumada y de los extractos para para ser inhalados (VAPS) continúan siendo ilegales dentro del territorio nacional. Si el paciente desea adquirir una preparación artesanal o recurrir al autocultivo, puede hacerlo porque ello no requiere prescripción médica, pero se recomienda que medico se abstenga de fomentar esas decisiones porque él es solidariamente responsable por la idoneidad del producto que formula; en consecuencia, es su deber verificar que ese producto es confiable, seguro y cumple con los estándares nacionales de etiquetado y envase. Dado que el comercio en internet implica un mayor riesgo de comprar productos con cannabinoides adulterados o de mala calidad, y que este tipo de transacciones genera un alto riesgo de fraude electrónico, se debe recomendar a los pacientes que adquieran los productos en servicios farmacéuticos reconocidos y acreditados, que tengan sedes físicas propias.

El acuerdo terapéutico entre el médico y su paciente debe quedar registrado en la historia clínica La prescripción de cannabinoides para un paciente adulto requiere intercambio de información entre el médico y su paciente previo al otorgamiento del consentimiento informado, hecho que cual debe quedar consignado en la historia clínica y de preferencia en un documento redactado para ese fin. Si el paciente tiene un riesgo particular de presentar desenlaces desfavorables, es prudente especificarlo y delimitar la duración del acuerdo terapéutico. En los menores de edad y en las personas con limitaciones para ejercer su autonomía, es obligatorio obtener el consentimiento por escrito, firmado por el representante legal. El documento puede ser físico o electrónico y debe formar parte de la historia clínica.

En la historia clínica se debe registrar todos los detalles relacionados con la prescripción del cannabinoide: los datos generales del médico prescriptor, especificando nombre, especialidad, institución prestadora del servicio de salud y administrador del plan de beneficios en salud; la indicación para la cual se formula; la probabilidad de respuesta favorable y de efectos adversos; las metas terapéuticas; la relación entre el horario de uso y las actividades cotidianas de la vida diaria, incluidas las jornadas de trabajo; la presentación, vía de administración, dosis y relación THC/CBD del cannabinoide formulado; los efectos terapéuticos y las reacciones adversas medicamentosas que pueden ser percibidos con la medicación; las precauciones; la duración prevista del tratamiento; la eventual interferencia con los deberes laborales; y las implicaciones para la seguridad en el trabajo, de conformidad con la condición médica subyacente por la cual se prescribió el cannabinoide.

Riesgos específicos de los cannabinoides en la población laboral.

Hasta la fecha, no hay datos científicos suficientes para evaluar los efectos del uso de cannabinoides con fines medicinales ni para justificar el uso de prueba de tamizaje rutinarias a los empleados, ni normas legales

nacionales de referencia específicas para la población trabajadora que realiza tareas sensibles para su propia seguridad o para la seguridad de sus compañeros de trabajo y para las demás personas.

Se han publicado muy pocos estudios relacionados con el uso de cannabis medicinal y el riesgo laboral, pero la evidencia es discordante. Algunos estudios demuestran que el uso del cannabis con fines diferentes al medicinal se relaciona con alteraciones cognitivas y motoras que pueden llegar a afectar la realización de actividades laborales riesgosas, como la conducción de vehículos, la operación de maquinaria pesada, el trabajo en alturas o en el subsuelo, el porte de armamento o el uso de elementos cortopunzantes y la realización de actividades que requieren máxima concentración y precisión (2,7,8). Pero otros estudios no han podido demostrado que los trabajadores que usan cannabis presenten una mayor incidencia de lesiones relacionadas con la actividad laboral (71). No obstante, la calidad de los reportes publicados es cuestionable, porque mayoría de los estudios no informaron la sensibilidad y especificidad de las pruebas empleadas para detectar el deterioro en la capacidad laboral, las dosis utilizadas por los trabajadores, las concentraciones en sangre o en orina ni la concomitancia con el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas (72).

La utilidad y conveniencia de realizar pruebas para la detección de estupefacientes muestras de biofase (cabello, saliva, orina, sangre, plasma, etc.) tomadas a los trabajadores antes o durante la jornada laboral es motivo de fuerte controversia (72,73). A diferencia del alcohol, con el cannabis no es posible establecer inferencias precisas sobre la relación entre los resultados de las pruebas de detección en sangre o en orina y grado del deterioro neurocognitivo y psicomotor resultante, ni con el periodo previo del consumo. En cambio, las pruebas clínicas estandarizadas de sobriedad que se usan en la seguridad vial para detectar el impedimento para trabajar si resultan de mucha utilidad práctica porque se ha demostrado que pueden reducir los incidentes y

accidentes laborales y presentan mayor aceptabilidad por parte de los empleados. No obstante, aún se requiere mayor investigación para la estandarización de las pruebas de sobriedad en el lugar de trabajo para las personas que usan los cannabinoides con fines medicinales.

Los departamentos de medicina laboral de las empresas y las Administradora de Riesgos Laborales (ARL) son los facultados por la norma legal vigente para realizar el análisis de riesgo en el puesto de trabajo de los pacientes que consumen sustancias psicotrópicas con potencial adictivo. Algunas empresas hacen referencia en sus manuales operativos al artículo 60 del Código Sustantivo del Trabajo, el cual establece que los trabajadores no deben laborar bajo efecto de sustancias psicotrópicas. El manual de la Aerocivil, en el Decreto Único Reglamentario del Sector Transporte y en los Decretos que reglamentan el Trabajo en alturas y en minería establecen la obligatoriedad de que los pilotos de aviones, los capitanes de barcos o de trenes y los conductores de vehículos automotores para servicio público, los mineros y los operarios de la construcción se abstengan de trabajar bajo el efecto de estupefacientes y se faculta a los responsables de la operación para realizar pruebas de detección de sustancias antes y durante r la jornada laboral y para impedir que los trabajadores inicien operaciones en caso de presentar resultados positivos. A pesar de que las normas legales colombianas no delimitaron el uso del cannabis con fines medicinales en el lugar de trabajo, las empresas continúan estando obligadas a implementar una política institucional para la gestión de situaciones relacionadas con el consumo de drogas y sustancias psicoactivas en el sitio de trabajo, a reconocer la autonomía de los trabajadores para usarlas en su tiempo libre y prevenir distintas formas de discriminación y de acoso laboral en razón de la situación de salud que motivo la prescripción del cannabinoide o del uso de estos medicamentos o de las creencias y preferencias personales del trabajador.

Antes de prescribir cannabinoides a un trabajador es prudente tener presente las posibles reacciones adversas de las diferentes sustancias derivadas de cannabis varían ampliamente. Los expertos sugieren diferir la realización de actividades sensibles a la seguridad hasta por 3-4 horas, si el cannabis (THC) es inhalado; de 6-8 horas, si es administrado por vía oral; y de 8 horas, si el trabajador experimentó euforia (74). La evaluación del riesgo laboral debe ser individualizada para cada trabajador, en relación con la sustancia específica, el patrón de consumo y el riesgo para la seguridad del lugar de trabajo. Los trabajadores que reciben presentaciones con concentraciones de THC mayores del 0,2 % y en dosis diarias superiores a 10 mg presentan mayor incidencia de alteraciones cognitivas y deterioro de habilidades psicomotoras, efecto que puede ser compensado parcialmente con la administración concomitante de CBD. Sin embargo, el grado de deterioro no solo depende de la concentración y de la dosis de THC, pues también son relevantes las comorbilidades, los antecedentes personales y familiares de trastornos mentales, las variables genéticas y metabólicas, las interacciones medicamentosas, etc. La figura 6 ilustra los criterios que el médico tratante debe tener presentes al momento de formular cannabinoides a un trabajador.

Figura 6. Criterios para formular cannabinoides a un trabajador.
Fuente: Pensakana 2022.

Discusión y conclusión

La información que existe sobre el cannabis medicinal y el trabajo es muy escasa. La mayoría de los estudios tienen que ver con el deterioro para conducir un vehículo automotor relacionado con uso del cannabis recreativo fumado, y a partir de ello se hacen las extrapolaciones hacia operar maquinaria o recibir cannabis por la vía oral para tratar enfermedades en un paciente trabajador. El hecho de fumar marihuana es muy común entre la población trabajadora y este problema se engloba en un tema mucho más amplio como lo es el riesgo de presentar deterioro para trabajar debido al efecto de sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central (psicótropiacas), bien sean legales o ilegales, formuladas por el médico, autoadministradas o consumidas por motivos diferentes, como la recreación o la preparación para actividades espirituales, deportivas o sociales. Parece que el CBD no tiene poder adictivo ni modifica el comportamiento, pero el THC si puede afectar la salud, la calidad de vida y el rendimiento laboral de la persona que se habitúa a su consumo, pero no parecen haber diferencias significativas entre los cannabinoides psicoactivos y otros medicamentos con potencial adictivo, como los opioides y las benzodiacepinas. Desde que se despenalizó el uso del cannabis para uso medicinales se han publicado algunos documentos que tratan el tema del cannabis medicina en la población trabajadora, pero en realidad las conclusiones y recomendaciones no están fundamentados en estudios científicos ni en evaluaciones clínicas o epidemiológicas sino en puntos de vista de entidades gubernamentales o asociaciones científicas, reuniones de expertos o interpretaciones personales de la información disponible hasta la fecha, que es casi nula.

En este momento los investigadores deben superar el reto de crear evidencia similar a la que se tiene disponible sobre los AINES, opioides, benzodiacepinas, antidepresivos y anticonvulsivante. Esta tarea es enorme, porque es necesario superar más de medio siglo de retraso

impuesto por las normas relacionadas con la lucha contra los estupefacientes. Dado que existe una gran presión social y mucha desinformación en la población general y en la comunidad científica, y en virtud de la relevancia que puede tener el uso de los cannabinoides como herramienta terapéutica novedosa, es importante que el medico laboral analice de manera crítica la evidencia disponible sobre el tema y sirva como mediador entre los derechos de los trabajadores a recibir esos tratamientos y los derechos de los empleadores a preservar la seguridad en el lugar de trabajo.

Bibliografía

1. World Health Organization- WHO. Global Patient Safety Action Plan 2021-2030. Towards eliminating avoidable harm in health care. 2021. ISBN 978-92-4-003270-5 (electronic version).
2. Phillips JA, Holland MG, Baldwin DD, Gifford-Meuleveld L, Mueller KL, Perkison B, et al. Marijuana in the workplace: guidance for occupational health professionals and employers: joint guidance statement of the American Association of Occupational Health Nurses and the American College of Occupational and Environmental Medicine. Workplace health & safety. 2015; 63 (4): 139-164.
3. Adinoff B, Cooper, ZD. Cannabis legalization: progress in harm reduction approaches for substance use and misuse. Am J Drug Alcohol Abuse. 2019; 45 (6): 707-712. doi: 10.1080/00952990
4. Pensakana. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes que residen en Colombia y que pueden beneficiarse del uso oral de los medicamentos derivados del cannabis con fines medicinales. Guía N.° 1. Bogotá, 2022. Editado por Pensakana.

5. Secretaría Distrital de Salud Bogotá. Encuesta Distrital Cannábica Caracterización de la Comunidad Cannábica de Bogotá. Bogotá, 2022. Página WEB, fecha de consulta 13/10/2022, disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/Formulacion_politicas/Resultados_encuesta_cabnabica.pdf

6. Quest Diagnostics . Workforce Drug Test Positivity Climbs to Highest Level in Two Decades, Finds Quest Diagnostics Drug Testing Index Analysis. Página Web, PRNewswire/ Newsroom/, publicado el 20/03/2022, Siracuse N.J. Fecha de consulta 13/10/2023. Disponible en https://newsroom.questdiagnostics.com/2022-03-30-Workforce-Drug-Test-Positivity-Climbs-to-Highest-Level-in-Two-Decades,-Finds-Quest-Diagnostics-Drug-Testing-Index-Analysis

7. Roche A, McEntee A, Kim S. If cannabis use is increasing among workers what are the implications for policy? A secondary analysis of a nationally representative Australian dataset. Drugs: Education, Prevention and Policy. 2022: 1-11.

8. Carnide N, Lee H, Frone MR, Furlan AD, Smith PM. Patterns and correlates of workplace and non-workplace cannabis use among Canadian workers before the legalization of non-medical cannabis. Drug and Alcohol Dependence. 2021; 218: 108386.

9. Damari B, Sarami H, Alikhani S, Mirzaei H. A National survey on substance use among Iranian industrial workers. Medical journal of the Islamic Republic of Iran. 2020; 34: 20. doi:10.34171/mjiri.34.20

10. Hazle MC, Hill KP, Westreich LM. Workplace Cannabis Policies: A Moving Target. Cannabis Cannabinoid Res. 2022; 7 (1): 16-23. doi: 10.1089/can.2020.0095

11. Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, Franklin P. Medical marijuana in the workplace: challenges

and management options for occupational physicians. J Occup Environ Med. 2015;57 (5): 518-25. doi: 10.1097/JOM.0000000000000454

12. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). What Can Employers Ask Employees About Prescribed Drug Use?. Preventing Prescription Abuse in the Workplace Technical Assistance Center. Página WEB de SAMHSA. Sin fecha de publicación. Fecha de consulta 13/10/2022. Disponible en: https://www.rti.org/sites/default/files/related-content-files/what_employers_can_ask_about_prescription_drugs.pdf

13. Organización de los Estados Americanos y Comisión Interamericana de Derechos Humanos. A-52: Protocolo adicional a la convención americana sobre derechos humanos en materia de derechos económicos, sociales y culturales, "Protocolo de San Salvador". San Salvador, 1988.Página EWB de la Organización de Estados Americanos. Sin fecha de Publicación. Fecha de Conuslta 13/10/2022. Disponible en: http://www.oas.org/juridico/spanish/tratados/a-52.html

14. Ministerio de Salud de Colombia. Política Integral para la Prevención y Atención del Consumo de Sustancias Psicoactivas. Bogotá, 2019. Página Web de Minsalud. Sin fecha de publicación. Fecha de consulta 13/10/2022. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/politica-prevencion-atencion-spa.pdf

15. Zuardi A W. History of cannabis as a medicine: a review Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006; 28: 153–7.

16. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. Journal of Ethnopharmacology. 2018; 227: 300–15

17. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Borah R, Sharma B, Pandhi S, et al. Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L.: An overview. Phytother Res. 2021; 35 (11): 6010-6029. doi: 10.1002/ptr.7213

18. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology. 2011; 163 (7): 1344-64. doi: 10.1111/j.1476-5381163

19. Bruni, N., Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. Molecules. 2018; 23 (10): 2478. doi:10.3390/molecules23102478.

20. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. Frontiers in Neurology. 2018; 9: 759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759.

21. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. 2021; 6 (6): 607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016

22. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice AS. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. Pain. 2021; 162 (Suppl 1): S5-S25. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002268.

23. Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V, Hernández-Fisac I, Navarro E, Fernández-Ruiz J. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. Methods Mol Biol. 2023;2576:67-94. doi: 10.1007/978-1-0716-2728-0_6. PMID: 36152178.

24. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. Br J Pharmacol. 2011;163:1411–1422.

25. Hammond, S., et al. (2021). The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cannabis Cannabinoid Res, 6 (6): 474-487.

26. Brown JD, Rivera Rivera KJ, Hernandez LYC, Doenges MR, Auchey I, Pham T, Goodin AJ. Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. J Clin Pharmacol. 2021; 61 (Suppl 2):S37-S52. doi: 10.1002/jcph.1871

27. Casajuana C, López H, Oliveras C, Colom J, Gual A, Balcells M. Relación entre las motivaciones para consumir y el consumo problemático de cannabis. Adicciones 2021; 33 (1): 31-42.

28. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, et al, Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacology & Therapeutics. 2017; 175:133-150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.

29. WHO Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol (CBD). Critical Review Report. WHO Technical Report Series, No. 1013. Geneva, 2018. ISBN 978-92-4-121022-5. Fecha de consulta 13/10/2022. Versión en PDF disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279948/9789241210225-eng.pdf

30. Pasha AK, Clements CY, Reynolds CA, Lopez MK, Lugo CA, Gonzalez Y, Shirazi F M, Abidov A. Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systematic Review The American Journal of Medicine. 2021; 134 (2): 182–93. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.09.015.

31. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, nd Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology. 2018; 43 (1):142-154. doi: 10.1038/npp.2017.209.

32. Gunasekera B, Davies C, Martin-Santos R, Bhattacharyya S. The Yin and Yang of Cannabis: A Systematic Review of Human Neuroimaging Evidence of the Differential Effects of Δ9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. 2021; 6 (6): 636–45. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.10.007.

33. Verma R, Hoda F, Arshad M, Iqubal A, Siddiqui AN, Khan MA, Haque SE, Akhtar M, Najmi AK. Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence Medical. Cannabis and Cannabinoids. 2021; 4 (1): 43–60. doi: 10.1159/000515042.

34.Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, Lindblad AJ, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. Can Fam Physician. 2018; 64 (2): e78-e94.

35. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. Syst Rev. 2019;8 (1):320. doi: 10.1186/s13643-019-1243-x.

36. O'Tuathaigh CM, Gantois I, Waddington JL. Genetic dissection of the psychotomimetic effects of cannabinoid exposure. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014 ; 52:33-40. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.002.

37. Engeleit A, Crosby S, Schuh MJ. (2021). Implications of Cannabidiol in Pharmacogenomic-Based Drug Interactions with CYP2C19 Substrates. Sr Care Pharm. 2021 Dec 1;36(12):674-680. doi: 10.4140/TCP.n.2021.674

38. Ministerio de Justicia y Derecho de Colombia Sustancia Psicoactivas. [Página Web]. Sin fecha de publicación. Fecha de Consulta 13/10/2022. Disponible disponible en: https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/ODC/Paginas/Sustancias-Psicoactivas.aspx

39. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod, et al (2021). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. Pain, 162(1): S26.

40. IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. Pain. 2021; 162 (Suppl 1): S1-S2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002265

41. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Häuser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. Eur J Pain. 2022; 26 (6): 1221-1233. doi: 10.1002/ejp.1957

42. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S., et al Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. Pain. 2021; 162 (supl 1): S67-S79.

43. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K, et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. BMJ Open. 2022;12 (8): e054282. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054282

44. Gazendam A, Nucci N, Gouveia K, Abdel Khalik H, Rubinger L, Johal H. Cannabinoids in the Management of Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis Cannabis and Cannabinoid Research. 2020; 5 (4): 290–7. doi: 10.1089/can.2019.0079.

45. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC; 2017.

The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/24625.

46. Torres MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis JAMA Network Open. 2018; 1 (6): e183485-e183485. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3485

47. Gilman JM, Schuster RM, Potter KW, Schmitt W, Wheeler G, Pachas GN, et al. Effect of Medical Marijuana Card Ownership on Pain, Insomnia, and Affective Disorder Symptoms in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022; 5(3):e222106. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2106

48. Arnold, J. C. (2021). A primer on medicinal cannabis safety and potential adverse effects. Australian journal of general practice. 2021; 50 (6): 345-350. doi: 10.31128/AJGP-02-21-5845

49. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. J Neurosci. 2008; 28 (49): 13354-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2944-08.2008

50. Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. BMC Psychiatry. 2020; 20 (1): 24. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8

51. Stanciu CN, Brunette MF, Teja N, Budney AJ. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review. Psychiatr Serv. 2021; 72 (4):429-436. doi: 10.1176/appi.ps.202000189

52. Ladin D A, Soliman E, Griffin L and van Dross R. Preclinical and Clinical Assessment of Cannabinoids as Anti-Cancer Agents. Frontiers in Pharmacology. 2016; 7: 361. doi: 10.3389/fphar.2016.00361

53. Russo, E. B., Guy, G. W., Robson, P. J. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex®, a cannabis-based medicine. *Chemistry & biodiversity*. 2007; *4* (8): 1729-1743. doi: 10.1002/cbdv.200790150.

54. Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, Mehta S, Angelo MA, Hardy SS, Kim TWB. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. J Palliat Med. 2020; 23 (6): 809-816. doi: 10.1089/jpm.2019.0374

55. Johnson, J.R. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Symptom Manage. 2013; 46 (2):207-18. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014. Epub 2012 Nov 8.

56. Stith SS, Li X, Orozco J, Lopez V, Brockelman F, Keeling K, Hall B, Vigil JM. The Effectiveness of Common Cannabis Products for Treatment of Nausea. J Clin Gastroenterol. 2022; 56 (4): 331-338. doi: 10.1097/MCG.0000000000001534

57. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. Neuropharmacology. 2021; 196:108680 doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108680

58. Zeng L, Lytvyn L, Wang X, Kithulegoda N, Agterberg S, Shergill Y, et al. Values and preferences towards medical cannabis among people living with chronic pain: a mixed-methods systematic review. BMJ Open. 2021; 11 (9): e050831. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050831

59. Sweeney MM, Nayak S, Hurwitz ES, Mitchell LN, Swift TC, Griffiths RR. Comparison of psychedelic and near-death or other non-ordinary experiences in changing attitudes about death and dying. PLoS ONE.

2022; 17 (8): e0271926. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271926

60. Docter S, Khan M, Gohal C, Ravi B, Bhandari M, Gandhi R, Leroux T. Cannabis Use and Sport: A Systematic Review. Sports Health. 2020; 12 (2):189-199. doi: 10.1177/1941738120901670

61. Gaston, T.E., Szaflarski, J.P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18: 73. https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y

62. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. Epilepsia. 2019; 60 (1): 6-19. doi: 10.1111/epi

63. Vega A, Feria I, García A, Munguia AC, Montes AV, Zequeida E, et al. Cannabinoids: A New Perspective on Epileptogenesis and Seizure Treatment in Early Life in Basic and Clinical Studies. Front Behav Neurosci. 2021; 14: 610484. doi: 10.3389/fnbeh.2020.610484

64. Fitzcharles MA, Niaki OZ, Hauser W, Hazlewood G. Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases The Journal of Rheumatology. 2019; 46 (5): 532-538. doi: 10.3899/jrheum.181120

65. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 8;11(11):CD012954. doi: 10.1002/14651858.CD012954

66. O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. Curr Opin Pharmacol. 2018; 40: 104-109. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.012.

67. Vivace BJ, Sanders AN, Glassman SD, Carreon LY, Laratta JL, Gum JL. Cannabinoids and orthopedic surgery: a systematic review of therapeutic studies. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2021; 16:57. https://doi.org/10.1186/s13018-021-02205-y

68. Rønne, S.T.,et al. (2021). Physicians' experiences, attitudes, and beliefs towards medical cannabis: a systematic literature review. BMC Fam Pract, 22 (1): 212.

69. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Metab Rev. 2014; 46 (1):86-95. doi: 10.3109/03602532.2013.849268

70. Health Ontario. Evidence brief: Health Effects of Cannabis Exposure in Pregnancy and Breastfeeding. Página WEB. Ontario, 2018. Fecha de consulta 13/10/2022. Disponible en: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/e/2018/eb-cannabis-pregnancy-breastfeeding.pdf?sc_lang=en

71. Zhang, J.C., et al. (2020). Cannabis use and work relates injuries: a cross-sectional análisis. Occupational Medicine, 70 (8): 570-7.

72. Dinis RJ, Magalhães T. Abuse of Licit and Illicit Psychoactive Substances in the Workplace: Medical, Toxicological, and Forensic Aspects. J Clin Med. 2020;9 (3): 770. doi: 10.3390/jcm9030770

73. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Christiansen A, Boivin M, Snider-Adler M. A Clinical Framework for Assessing Cannabis-Related Impairment Risk. Front Psychiatry. 2022; 13: 883517. doi: 10.3389/fpsyt.2022.883517

74. Eadie L, Lo LA, Christiansen A, Brubacher JR, Barr AM, Panenka WJ, MacCallum CA. Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. Frontiers in Psychiatry 2021; 12: 638962. doi: 10.3389/fpsyt.