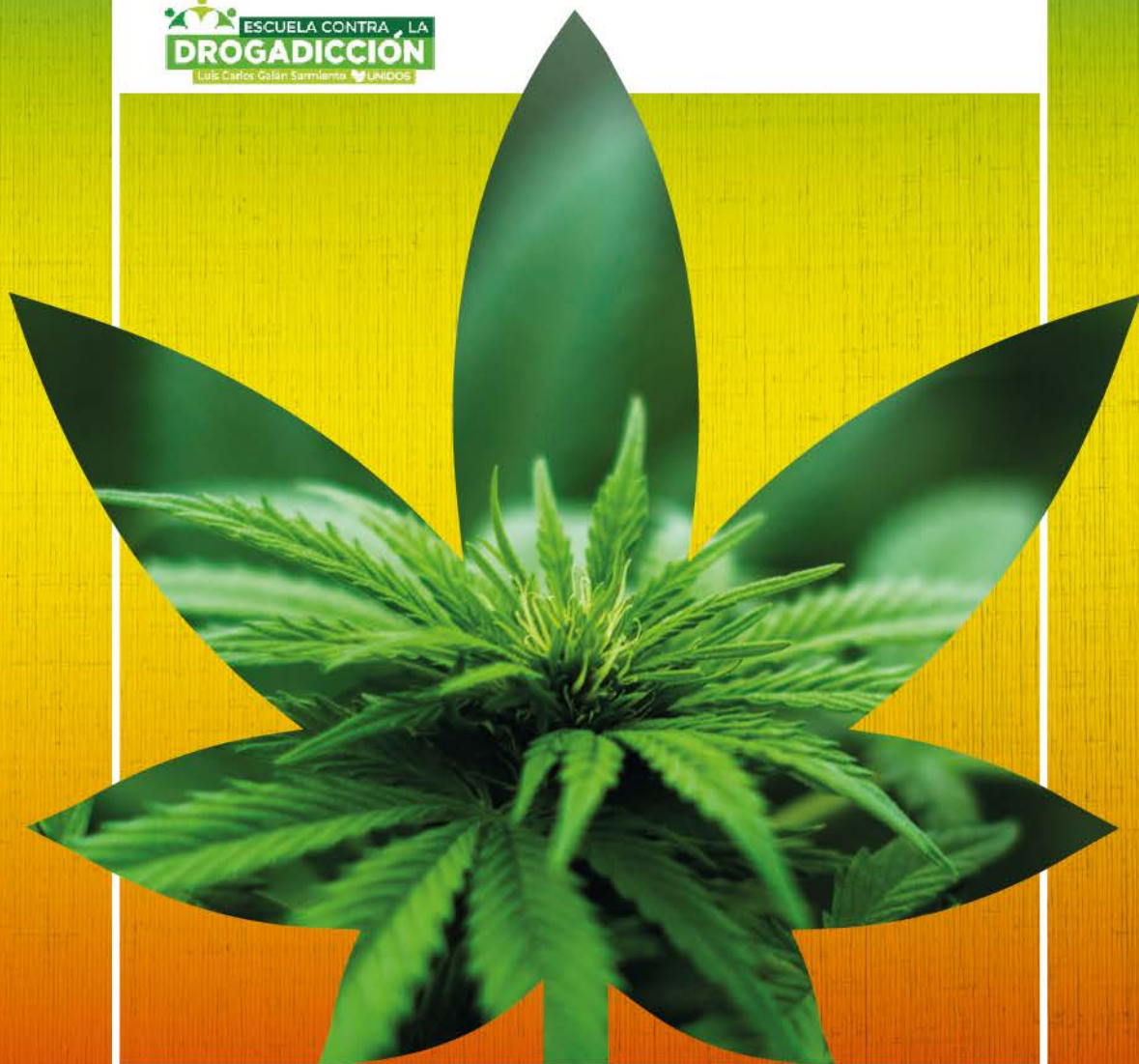


Cannabis Medicinal

ABC del mundo del cannabis medicinal
y de otros usos legales





CANNABIS MEDICINAL

**ABC del mundo del cannabis medicinal
y de otros usos legales**

ABC del mundo del cannabis medicinal y otros usos legales

Autores:

Guillermo A Castaño Perez, MD, MGs, PhD. Universidad CES

Ana María Quiceno Vásquez, GESIS, Esp. Salud Mental NNA. Escuela Contra la Drogadicción

José Bareño. Silva, MD, MGs. Universidad CES

Andrea Romero Noreña, MD, MGs. Universidad CES

Daniela Restrepo Galeano, Química Farmacéutica. Escuela Contra la Drogadicción

Yorleny Uribe Muñoz, Enfermera, MGs Drogodependencia. Escuela Contra la Drogadicción

Sol Beatriz Castro Arango, Química Farmacéutica, MCs. Bioética

Medellín: Escuela Contra la Drogadicción, 2023. 346p.

ISBN: 978-958-53417-3-9

860CO

® **Primera edición:** 2023

Copyright ® 2023 por Escuela Contra la Drogadicción

Luis Carlos Galán Sarmiento

www.ecd.gov.co

Revisión de la normatividad vigente por:

Jaime Jurado Jurado, Abogado Experto en Legislación y Presidente de la Federación Colombiana de Cannabis y Cañamo

Impresión: Pixelar S.A.S

Diseño y diagramación: área de diseño Pixelar S.A.S
Sergio Barreiro / Natalia Manzano / Ricardo Valencia

Fotografías por: Diego Mauricio Muñoz Hurtado

Imágenes vectoriales de www.freepik.com

Impreso y hecho en Colombia

Queda prohibida, sin la autorización escrita de los titulares, la reproducción total o parcial de esta obra.

Hecho el depósito legal.

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA

Aníbal Gaviria Correa
Gobernador de Antioquia

Ligia Amparo Torres Acevedo
Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia

Fabio Villa Rodríguez
Director General Escuela Contra la Drogadicción

JUNTA DIRECTIVA ESCUELA CONTRA LA DROGADICCIÓN

Luz Elena Gaviria López
Secretaria Regional y Sectorial - SERES - de Seguridad Humana

Ligia Amparo Torres Acevedo
Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia

Mónica Quiroz Viana
Secretaria de Educación

Luz Aída Rendón Berrío
Gerencia de Infancia y Adolescencia y Juventud

William Andrés Echavarría Bedoya
Gerente ESE Carisma

Guillermo Alonso Castaño Pérez
Representante de la Facultad de Medicina de la Universidad CES

Sergio Andrés Acosta Tobón
Representante de las IPS privadas

Fabio Villa Rodríguez
Director General Escuela Contra la Drogadicción

PRESENTACIÓN

Es un orgullo para la Escuela Contra la Drogadicción presentar este libro de carácter científico, como producto de un esfuerzo articulado entre La Escuela y la Corporación Ruta N por aunar esfuerzos desde la innovación, la investigación, la transformación cultural y la articulación interinstitucional a fin de avanzar en el posicionamiento de Medellín y Antioquia como referentes en Cannabis Medicinal y otros usos legales a nivel departamental, nacional e internacional.

En este marco de actuación, el libro ABC del mundo del cannabis medicinal y de otros usos legales se compone de cinco capítulos, iniciando con un documento pedagógico dirigido hacia la comunidad que ha despertado un interés en la planta del cannabis, tanto por los avances que se han obtenido desde los ámbitos normativo, científico e industrial alrededor del cannabis, así como, por sus aportes a la salud y a la industria. Es así, como al interior de este capítulo, se abordan los diferentes usos medicinales e industriales del cannabis, se brinda un acercamiento a fórmulas magistrales y a los tipos de licencia en Colombia. Adicionalmente, se propone una mirada al consumo recreativo del cannabis desde lo normativo.

Continuando en esta línea, el libro también presenta tres investigaciones que se llevaron a cabo con un equipo investigador de la Escuela y/o de la Universidad CES, como entidad reconocida por su amplia experticia desde el Observatorio Colombiano de Cannabis Medicinal, logrando así, presentar en el segundo capítulo, una Revisión sistemática exploratoria de los desarrollos y avances a la fecha en el ámbito departamental, nacional e internacional entorno al Cannabis medicinal, que tiene como finalidad, ser de utilidad como texto de consulta para aquellas personas interesadas en investigar, innovar, y desarrollar productos en cualquiera de los eslabones de la cadena de la industria de cannabis medicinal en el país, desarrollando en su interior, temáticas asociadas al sistema endocannabinoide, las extracciones y la fitoquímica del cannabis; complementariamente, presenta una visión desde la legislación colombiana en relación con la industria en productos farmacéuticos para uso humano y veterinario, propone perspectivas del cannabis medicinal en Colombia y una mirada de la industria farmacéutica del cannabis medicinal en el ámbito internacional.

La segunda investigación, alude a una Revisión bibliográfica de protocolos de innovación, investigación médica, científica, farmacológica, cosmética y otros usos industriales del cannabis medicinal, que tiene por objeto, facilitar al lector un conocimiento más estructurado y fundamentado de los aspectos importantes para desarrollar las mejores prácticas y acciones relacionadas con el cannabis, desde un enfoque de investigación médica y científica, desarrollo e innovación (I+D+i), a partir de lo cual, se aborda la ética y los desafíos en la investigación en torno a esta temática, los sistemas de gestión de indicadores, los protocolos referenciados en la literatura, las patentes y algunas tecnologías del cannabis medicinal ascendentes.

El cuarto capítulo, como resultado de la tercera investigación, busca indagar y reflexionar sobre los aspectos bioéticos que se ven comprometidos con la

prescripción y la elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis y/o sus derivados, incluyendo en su análisis el contexto histórico, social, político y cultural que ha rodeado el uso y el consumo del cannabis en Colombia, entre otros aspectos sociales.

Por último, se complementa con una mirada del ecosistema de cannabis medicinal para Medellín y Antioquia, con una aproximación inicial a los actores que hacen parte de la cadena, centrándose principalmente en aquellos que son identificables a partir de fuentes oficiales; además, presenta un análisis del ecosistema con potenciales deseables, estrategias de articulación al ecosistema para la creación de sinergias nacionales, algunos riesgos, retos y desafíos de la investigación clínica y de la investigación en cannabis medicinal en Colombia.

De manera que, este libro, es una contribución a una discusión pública y científica sobre los usos medicinales e industriales del cannabis, siendo así, un aporte al propósito que tenemos desde el Estado de abordar el fenómeno del consumo problemático de sustancias psicoactivas con una mirada integral desde elementos basados en la evidencia científica, logrando a su vez, incorporar temáticas de interés y avance actual en la sociedad, como lo es, el cannabis medicinal.

Es así que, la Escuela Contra La Drogadicción, con el respaldo de la gobernación de Antioquia y del gobernador, el señor Aníbal Gaviria Correa, pretende con este texto, dar cuenta de su tarea misional, es decir, la investigación, la gestión y la difusión del conocimiento generado, en este caso, presentando un ABC del mundo del cannabis medicinal y de otros usos legales, dispuesto al servicio de las comunidades, la academia y el estado.

Rionegro - Antioquia, 20 de febrero, 2023

FABIO DE JESÚS VILLA RODRÍGUEZ
Director general

*Escuela Contra la Drogadicción
Gobernación de Antioquia*

ÍNDICE

Documento pedagógico ABC del mundo del cannabis medicinal y de otros usos legales..... 11

Introducción.....	13
1. Justificación de este documento en términos de su pertenencia.....	15
2. El cannabis y su amplia clasificación.....	23
3. Usos de cannabis.....	29
4. Terminología del cannabis medicinal.....	34
5. ¿Qué es el cannabis medicinal?.....	39
6. ¿Qué son las fórmulas magistrales?.....	46
7. Tipos de licencias.....	54
8. Experiencias innovadores en temas de cannabis medicinal.....	56
9. Una mirada al consumo recreativo del cannabis desde lo normativo.....	58
Referencias.....	61

Revisión sistemática exploratoria de los desarrollos y avances a la fecha en el ámbito departamental, nacional e internacional entorno al Cannabis medicinal 65

1. Introducción.....	67
2. Metodología.....	70
3. La planta del cannabis.....	73
4. El cannabis legal y el registro de sus semillas.....	79
5. Fitoquímica del cannabis.....	81
6. Extracciones de cannabinoides.....	86
7. Farmacología del cannabis.....	91
8. Sistema endocannabinoide.....	97
9. Medicina basada en la evidencia y cannabis medicinal.....	102
10. Legislación colombiana en relación con la industria de productos farmacéuticos para uso humano y veterinario.....	116
11. La industria farmacéutica del cannabis medicinal en el mundo.....	131
12. Perspectivas del cannabis medicinal en Colombia.....	140
13. Conclusiones.....	142
14. Limitaciones.....	144
Referencias.....	145

Revisión bibliográfica de protocolos de innovación, investigación médica, científica, farmacológica, cosmética y otros usos industriales del cannabis medicinal.....161

1. Introducción	163
1. Conceptualización	165
2. Metodología.....	168
3. Resultados Los conceptos de Investigación, Desarrollo E Innovación (I+D+i)	170
4. Cannabis medicinal Investigación, Desarrollo E Innovación (I+D+i)	177
5. patentes y cannabis medicinal.....	181
6. Tecnologías de cannabis medicinal ascendentes.....	185
7. Sistema de gestión de indicadores	189
8. Protocolos de investigación e innovación.....	192
9. Ética en la Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i)	213
10. Desafíos de la investigación en cannabis medicinal en Colombia	217
Referencias.....	219

Consideraciones bioéticas frente a la elaboración y prescripción de preparaciones magistrales a base de Cannabis en Colombia 225

Abstract	227
1. Introducción	230
3. Resultados.....	239
4. Discusión.....	257
5. Limitación.....	262
6. Conclusión	263
Referencias.....	265

Ecosistema de cannabis medicinal para Medellín y Antioquia..... 269

1. Introducción	271
2. ¿Por qué Cannabis Medicinal?	273
3. ¿Por qué un ecosistema para Cannabis Medicinal en Antioquia?	275
4. Objetivos del Ecosistema de Cannabis Medicinal.....	278
5. Experiencias innovadoras en temas de Cannabis Medicinal	279
6. El ecosistema del cannabis medicinal	281
7. Ecosistema de Cannabis Medicinal antioqueño	282
8. Análisis de ecosistema.....	330
Referencias.....	340



1

Documento pedagógico ABC del mundo del cannabis medicinal y de otros usos legales

INTRODUCCIÓN

Este libro es producto de un esfuerzo articulado entre La Escuela Contra la Drogadicción de Antioquia y Ruta N por aunar esfuerzos desde la innovación, la investigación, la transformación cultural y la articulación interinstitucional a fin de avanzar en el posicionamiento de Medellín y Antioquia como referentes en Cannabis Medicinal y otros usos legales a nivel departamental, nacional e internacional. En este marco de actuación, el libro presenta una revisión de los desarrollos y avances a la fecha en el ámbito departamental, nacional e internacional entorno al cannabis medicinal, una revisión de protocolos de innovación, investigación médica, científica, farmacológica, cosmética y otros usos industriales del cannabis medicinal, algunas consideraciones bioéticas frente a la elaboración y prescripción de preparados magistrales a base de cannabis en Colombia. Por otro lado, se complementa con una mirada del ecosistema de cannabis medicinal en el departamento de Antioquia y una herramienta pedagógica e informativa para aquellas personas interesadas en esta temática, reconociendo que el avance normativo, científico e industrial, despierta cada vez mayor interés de la sociedad en la planta de cannabis por sus aportes a la salud y a la industria.

1. JUSTIFICACIÓN DE ESTE DOCUMENTO EN TÉRMINOS DE SU PERTENENCIA

A continuación, se desarrolla una aproximación a la historia y los antecedentes del cannabis en el mundo para derivar la pertinencia de la construcción de este documento pedagógico.

1.1. El cannabis en la historia

A partir de las investigaciones de Escohotado (1998), Ramos y Fernández (2000) y Candela y Espada (2006) se puede plantear que el uso de la planta de cannabis se remonta a la edad media. Esta planta, que ha sido polémica por sus efectos psicoactivos, sus fines medicinales y las construcciones culturales asociadas a la espiritualidad, se puede clasificar en tres tipos de acuerdo a su lugar de origen: Cannabis Sativa, originaria de África y Asia; Cannabis Indica, proveniente de la India y Pakistán y; Cannabis Ruderalis, originaria de Liberia y Siberia (Andrade, Velasco y Ramírez, 2021).

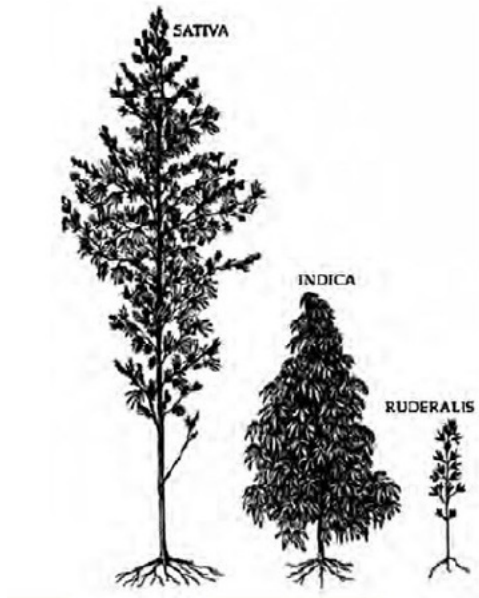


Ilustración 1. Morfología de las tres especies de cannabis.

Fuente: Andrade, Ramírez, y Velasco (2021).

Desde hace aproximadamente cinco mil años las propiedades de la planta de cannabis han sido utilizadas en China en dos aspectos fundamentales, de un lado, para la producción de fibras y la extracción de aceite de las semillas y, de otro lado, en la medicina para el tratamiento de dolencias y enfermedades como la malaria, al tiempo que se advierte acerca de los efectos nocivos por el abuso en el consumo (Ramos y Fernández, 2000). En la India, por su parte, existió una relación entre religión y medicina en cuya práctica la planta se incorporó para el tratamiento de la tuberculosis, la lepra, las jaquecas, la diarrea, la fiebre, y su utilización podía ser oral o local (Escohotado, 1998; Ramos y Fernández, 2000).

De igual forma, en Asiria la planta de cannabis tuvo un uso médico para el tratamiento de enfermedades de las piernas y para las piedras renales (Mechoulam, citado por Ramos y Fernández, 2000). Grecia y Roma, por su parte, hicieron uso del cáñamo para aprovechar la fibra y para la elaboración de velas. Dioscórides, médico de Roma describió dos tipos de cannabis: “uno utilizado para hacer cuerdas de gran resistencia, cuyo jugo era bueno para el dolor de oídos, [el otro] tipo servía para las inflamaciones, disolver los edemas y disipar lo que él denominó “materia dura” de las articulaciones” (Ramos y Fernández, 2000, p.24). Tanto en Roma como en la India fue reconocida la doble naturaleza del cannabis - medicinal/psicoactiva-.

Posteriormente, durante el siglo XIX, en Europa Continental el cannabis tuvo como principal uso la fabricación de fibra destinada a la elaboración de diferentes tejidos, mientras en Alemania, Francia y Gran Bretaña su uso tuvo fines medicinales y se hizo popular por exponentes como O`Shaughnessy, quien probó dosificaciones variadas en diferentes pacientes hasta identificar las más apropiadas de acuerdo a la gravedad del síntoma y la tolerancia

de los usuarios (Molina, 2008). Sus estudios promovieron la adopción del cannabis hindú en la farmacopea inglesa y, en menor medida, en otros países europeos y Estados Unidos, no obstante, hacia 1932 la planta fue erradicada de la práctica médica británica. Diez años más tarde desapareció de la farmacopea de los Estados Unidos y treinta y cuatro años después, de la India. A partir de 1971 su uso fue regulado por el “Acta de drogas de abuso” esto, debido a las posturas que denunciaban los efectos alucinógenos que terminaron opacando sus bondades médicas (Ramos y Fernández, 2000).

Esta prohibición también puede ser leída a partir de intereses vinculados a la competencia de mercado con relación a hitos como la invención de la descortadora, creada en esta misma época por George Schlichten, máquina que suponía un avance importante para trabajar el cáñamo de forma más eficiente, lo que significó una amenaza para la industria de los tejidos sintéticos y compañías como DuPont que, en alianza con otros sectores, participó de una campaña informativa y legislativa para la prohibición del cáñamo a través de vías legales (Rodríguez, 2012).



1.2. El cannabis medicinal en la ciencia

Pese a las normas prohibicionistas anteriormente descritas, el interés científico sobre el cannabis prevaleció. El primer cannabinoide aislado de la planta Cannabis Sativa fue el cannabinol- CBN, y posteriormente el cannabidiol - CBD. A partir de los estudios se definió que ninguno de los dos es responsable de los efectos alucinógenos, contrario a lo que ocurre con el THC, principal componente psicoactivo de la planta de cannabis, cuya caracterización en la década del 70 abrió todo un universo de posibilidades para la investigación científica en clave del desarrollo de los potenciales terapéuticos (Molina, 2008; Ramos y Fernández, 2000).

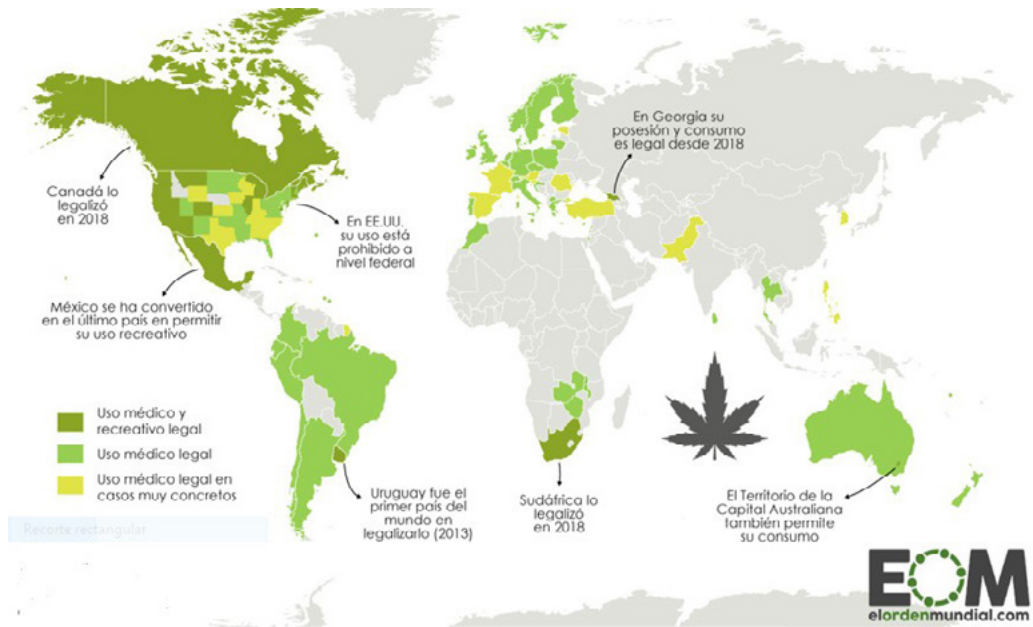
Posteriormente, se dio el descubrimiento del sistema endocannabinoide que consiste en una forma de comunicación y regulación celular entre el cerebro y el cuerpo humano que interviene en funciones relacionadas con el control motor, la memoria y las emociones, entre otros. Este descubrimiento abre nuevamente la puerta para investigar si los cannabinoides de la planta de cannabis pueden unirse a los receptores endógenos y de esta manera generar modificaciones celulares para el desarrollo de determinados tratamientos (Candela y Espada, 2006).

1.3. Avances en la legalización del cannabis en el mundo

En la actualidad existe una tendencia a la legalización del cannabis para diferentes fines, especialmente en lo que respecta al uso medicinal. Es así como se encuentra el mapa del cannabis en el mundo, de acuerdo con sus fechas de legalización: Holanda (años 70 con pocos avances en la actualidad); Canadá (2001 y 2016); Israel (2007); Dinamarca (2011); República Checa

(2012); Uruguay, Francia, Italia (2013); Chile (2015); Australia (2016); Alemania, Argentina, Colombia, México (2017), Luxemburgo, Nueva Zelanda, Gran Bretaña, Suráfrica, Tailandia (2018). Finalmente, aunque la ley federal prohíbe cualquier uso del cannabis en EEUU, cerca de treinta estados han autorizado en sus territorios el uso de la planta con fines medicinales (Público, 2020).

Mapa 1. Avances en la legalización del cannabis a nivel global



Fuente: prohibition partners 2019. Cartografía de Álvaro Merino 2021. Disponible en t.ly/s60y

1.4. Avances en la legalización del cannabis en Colombia

De cara a la dinámica global, Colombia ha desarrollado una normatividad que, entre otros aspectos, establece la diferenciación entre el cannabis psicoactivo (con un THC superior a 1%) y el cannabis no psicoactivo (menos del 1% de THC). La inmersión en el mundo del cannabis medicinal representa para el sistema de salud y para aquellas personas que requieren tratamientos susceptibles de ser desarrollados con base en esta planta, una oportunidad de acceso a medicamentos a costos exequibles. Sin embargo, esto requiere, por una parte, la generación de unas condiciones óptimas para el desarrollo de investigaciones, y por otra, garantías para el proceso de producción y transformación.

Como punto a favor, el país cuenta con las condiciones geográficas y climáticas más apropiadas para el desarrollo de la planta que requiere un tiempo de exposición a la luz (12 horas) y un tiempo de protección de la misma (12 horas de oscuridad) que están garantizados, al igual que el beneficio del recurso hídrico natural, generado en parte por el agua lluvia. Lo anterior de la mano con la experiencia en la agricultura que ha incorporado Colombia a través de la historia, se constituye en una ventaja competitiva (Andrade, Ramírez y Velasco, 2021).

En el mapa número dos es posible observar que los departamentos de Cundinamarca y Antioquia tienen un liderazgo importante en clave de la adquisición de licencias para el cultivo de cannabis a nivel del país.

1.5. Pertinencia términos sociales, económicos y culturales.

En la actualidad es posible hablar de una pertinencia social, económica y cultural en lo que respecta al cannabis medicinal y de otros usos legales, como puede ser el uso industrial. En términos sociales, el avance de las investigaciones para tratamientos a enfermedades (clasificadas como de alto costo) a base de cannabis, representa una oportunidad para pacientes potenciales beneficiarios de dichos avances. En este punto, el descubrimiento del sistema endocannabinoide abre todo un abanico de oportunidades en la medicina y activa discusiones que habían sido clausuradas en el marco de las leyes prohibicionistas, pero que hoy, a partir de la flexibilización y cambio de enfoque de la norma, es posible explorar con miras a los beneficios que estos avances científicos representan para la humanidad.

En términos económicos, el cannabis entra a potenciar un renglón de la economía del país, se constituye en una fuente generadora de empleo y atrae a potenciales inversionistas extranjeros, dadas las ventajas de competitividad que representa Colombia por sus condiciones geográficas y climáticas para el desarrollo de la industria. En

este sentido, prevalece el reto de materializar la estabilidad jurídica, que por ahora está representada en el cuerpo normativo vigente.

En términos culturales, la tendencia a la legalización del cannabis en el mundo nos lleva a un cambio de paradigma que se visibiliza en primer lugar a través del cuerpo normativo de más de 17 países y el interés de las comunidades científicas en identificar los atributos medicinales de la planta. Si bien estos avances entran en tensión con lo que ha representado para países como Colombia el cultivo y uso ilícito de la planta, también es un momento de oportunidades para el tránsito a la legalidad, paralelo a la creación de nuevos usos, imaginarios, significados y proyectos socioeconómicos para el país.

Finalmente, y con relación a lo anterior, este documento tiene como objetivo convertirse en una herramienta guía que permita a las personas y organizaciones interesadas en el abordaje del cannabis medicinal reconocer los principales elementos de contexto, avances científicos, normativos y de mercado de este universo.

2. EL CANNABIS Y SU AMPLIA CLASIFICACIÓN

Las plantas de cannabis poseen una clasificación bastante amplia, la cual depende de sus usos y de sus componentes químicos. Debido a su contexto de ilegalidad y a su inclusión en la lista I y IV de sustancias fiscalizadas a nivel mundial (ONU, 1961) su cultivo, investigación y aprovechamiento ha estado fuertemente limitado y prohibido. Sin embargo, algunos Estados miembros de la Organización de Naciones Unidas han legislado progresivamente a favor de la despenalización para promover su investigación y aprovechamiento, principalmente en el campo médico y la producción industrial y textil.

Solo hasta el año 2020, luego de las recomendaciones elaboradas por expertos de la Organización Mundial de la Salud en las que se solicitaba retirar al cannabis de la lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961 (OMS, 2019), se genera el desarrollo de variedades de cannabis con características especiales para la apertura de nuevos mercados, en donde la planta pudiera llegar a constituirse en un nuevo renglón económico, al nivel de productos de mayor trayectoria agrícola.

2.1. Variedades de cannabis en el mundo

Desde la década de 1960, con la expansión de las áreas de cultivo ilícitas y el crecimiento del narcotráfico, fue posible detectar avances genéticos de gran importancia que llevaron a una nueva clasificación de la planta del cannabis, pues una creciente necesidad de variedades con mayor potencial psicoactivo llevó al desarrollo de programas de mejoramiento genético y producción de semillas que se adaptaran a estas nuevas prácticas de consumo, cuyo componente principal era el THC. La demanda de estas variedades de alta potencia produjo el surgimiento de una amplia gama de bancos de semillas que distribuían genéticas especializadas en la producción de THC en los cinco continentes (UNODC, 2010).

El interés por identificar los factores de riesgo asociados al consumo de cannabis de alta potencia y sus efectos sociales condujo a una ampliación de la investigación sobre la planta de cannabis, su morfología y sus componentes químicos, lo que tuvo como resultado importantes

desarrollos científicos y cambios legislativos para abordar una compleja problemática de consumo, pues las variedades de cannabis conocidas hasta ese momento se caracterizaban por sus condiciones salvajes o de baja domesticación, baja potencia o poca presencia de THC y fines estrictamente industriales, utilizándose para la obtención de fibras para la industria textil y la construcción (Rojas, 2003) .

2.1.1. Cannabis no psicoactivo o cáñamo

Clarke y Merlin (2003) clasificaron estas variedades de poca potencia como Hemp o cáñamo, cuya tipología enfocada en el tamaño de la hoja establecía una distinción entre variedades de cáñamo hoja delgada o NLH (Narrow Leaf Hemp por sus siglas en inglés) y cáñamo de hoja ancha o BLH (Broad Leaf Hemp), recolectadas en diferentes países. Este tipo de plantas de cannabis tenían en mayor proporción el cannabinoide cannabidiol o CBD, aunque en niveles relativamente bajos.

2.1.2. Cannabis psicoactivo

La clasificación de variedades estuvo igualmente enfocada en los análisis químicos y de potencia o presencia de cannabinoides, en los que también se encontraron

variedades con mayor presencia de THC, por lo que al estar este cannabinoide fiscalizado internacionalmente, pasó a denominarse como variedades tipo droga o drug, y siguiendo la tipología morfológica, se estableció una diferencia entre las variedades de presencia mayoritaria de THC y hoja delgada o NLD (Narrow Leaf Drug) y las de presencia mayoritaria de THC y hoja ancha o BLD (Broad Leaf Drug).



2.2. El cannabis legal y el registro de sus semillas

Las variedades con mayor concentración de CBD y con niveles bajos de THC alcanzaron legitimidad y reconocimiento internacional cuando fue posible insertarlas en un marco legal y otorgar registros a diferentes materiales y semillas con estas características. El listado de variedades protegidas y registradas por primera vez en la historia, incluye, entre muchos otros, a los materiales Fedora 17, Felina 32, Finola, Ermes y Kompolti, cuyo uso industrial a gran escala permitió su certificación como semilla reconocida para cultivo a nivel internacional (UPOV, 2012).

Así mismo, fue posible reconocer y proteger variedades con alta presencia de THC y bajos niveles de CBD, en las que se pueden encontrar registradas las variedades Uso 31 y Medisins, pero su cultivo atraviesa mayores restricciones que las variedades tipo cáñamo o con fines industriales, y dependen de cada regulación estatal para su acceso (UPOV, 2012).

Es importante destacar que el cannabis, al ser una planta difundida por todo el mundo y cultivada bajo una diversidad de condiciones ambientales, pisos térmicos y situaciones estacionarias, es objeto de constante hibridación, en tanto los criadores de semillas o Breeders se han esforzado por obtener características especiales que pueden incluir a plantas de las dos clasificaciones, cáñamo y droga, para obtener un nuevo material con características genéticamente mejoradas (López et al, 2014).

2.2.1. El registro del cannabis en Colombia

Colombia no es ajeno a este contexto internacional, pues desde 2017 ha creado un conglomerado normativo y procedimental para desarrollar registros de variedades de cannabis, las variedades se inscriben en un Registro Nacional de Cultivares Comerciales, favoreciendo su uso, aprovechamiento e investigación, y garantizando el control de la siembra de las mismas. Siguiendo los criterios fitoquímicos internacionales emitidos por los organismos multilaterales, la legislación colombiana clasifica como cannabis psicoactivo aquellas plantas que su contenido en flor o extracto de su resina posea más del 1% de THC, y como no psicoactivo aquellas que posean menos del 1% de THC, sin importar la cantidad de CBD que pueda contener (Ministerio de Justicia y del Derecho, 2017).

De esta manera, y con los lineamientos institucionales consignados por el gobierno nacional, se inscribieron un total de 499 variedades de cannabis entre diciembre del año 2017 y abril del 2021 (ICA, 2021). De estos materiales, 283 corresponden con registros de cultivares de cannabis no psicoactivo y 216 con cultivares de cannabis psicoactivo.

La legislación colombiana hace diferencia entre regular y legalizar cannabis. Por tanto, para efectos de este texto, es relevante brindar esta claridad, la regulación de cannabis con fines medicinales y científicos comienza mediante la aprobación de la ley 1787 de 2017 y sus normas reglamentarias que expida el ministerio de salud y protección social, el ministerio de Justicia y del derecho ya sea en forma individual o conjunta.

Mientras que, la legalización de semillas de cannabis psicoactivas o no psicoactivas el Gobierno Colombiano se realizó mediante la aplicación de la Resolución ICA 3168 de 2015, la cual, a través de un anexo permitió a todos los colombianos presentar ante el ICA todas las semillas de cannabis psicoactivas y no psicoactivas preexistentes en Colombia y obtener los siguientes registros:

- a.** Registro de Productor de semilla seleccionada sexual o asexual;
- b.** Registro como unidad de evaluación agronómica;
- c.** Registro de importador de semillas;
- d.** Registro de exportador de semillas y
- e.** Registro de Unidad de Fitomejoramiento (genética).

Es de precisar que los términos de legalización estuvieron vigentes hasta el 31 de diciembre de 2018 y sin posibilidad alguna de reabrirse.

2.3. La composición química del cannabis

La planta de cannabis produce una variedad de compuestos químicos de alto valor médico e investigativo por sus propiedades en el tratamiento de múltiples enfermedades y patologías. Entre estos compuestos se han identificado cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides y amidas fenólicas (López et al, 2014). Desde el descubrimiento del Sistema Endocannabinoide (SEC), la investigación sobre la farmacología y el potencial terapéutico de dichos compuestos ha aumentado considerablemente.

Es importante destacar que el cannabis es una planta que puede expresarse sexualmente como hembra, macho o hermafrodita, dependiendo del proceso de producción de la semilla, y solo las plantas hembras tienen la capacidad de producir en grandes cantidades los tricomas glandulares donde se encuentran los compuestos químicos más abundantes de la planta y de mayor interés para la producción de medicamentos.

2.3.1. Los cannabinoides

Los cannabinoides son moléculas producidas naturalmente por la planta hembra como metabolitos secundarios, lo que quiere decir que la planta no requiere de ellos para su subsistencia y son los que aparecen en mayor proporción. Entre estos podemos encontrar: el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabicromeno (CBC) y cannabigerol (CBG). Otro cannabinoide, el cannabinol (CBN), se forma a partir del THC

como producto de degradación y puede detectarse en algunas cepas de plantas. Por lo general, THC, CBD, CBC y CBG ocurren juntos en diferentes proporciones en las diversas cepas de plantas. En las cepas de fibra, CBD / CBC se encuentran en concentraciones altas y THC en concentraciones bajas (Livingston et al, 2020).

2.3.2. Los terpenos

Otros compuestos químicos de importancia se denominan terpenos, los cuales juegan un papel determinante en la ruta química de los cannabinoides y su efecto, ya que se encuentran en proporciones elevadas, caracterizados por sus propiedades organolépticas y ser responsables del aroma, pero debido a su volatilidad y ruta metabólica, son menos abundantes que los cannabinoides. Los terpenos se encuentran interrelacionados con los cannabinoides en su acción como fármaco. En los tricomas glandulares se ha detectado en mayor proporción los terpenos mirceno, limoneno, pineno, linalool, beta cariofileno, terpineno, nerolidol y fitol, entre muchos otros (Musseti, 2016).

2.3.3. Los flavonoides

Así mismo, los flavonoides aparecen en tercer lugar como compuesto mayoritario en el cannabis, cuya estructura corresponde con compuestos naturales que por su capacidad biosintética, intervienen en el efecto producido por los cannabinoides y terpenos, dando lugar a formulaciones de espectro completo para tratar una variedad de patologías que tienen un mayor potencial cuando se combinan cannabinoides, terpenos y

flavonoides respecto a su utilización de manera aislada. Pollastro et al (2017) caracterizaron más de 20 flavonoides, entre los que se encuentran en mayor abundancia el kaempferol, apigenin, luteolin y quercetin.

La literatura existente es mucho más extensa en el estudio de los cannabinoides, mientras que en los terpenos y flavonoides del cannabis es más escasa la información y los análisis, lo que hace necesario desarrollar líneas de investigación que puedan ampliar las propiedades y características de estos dos últimos compuestos, pues su presencia en los tricomas glandulares arroja diversas luces sobre los procesos farmacológicos de productos derivados del cannabis que no pueden pasarse por alto.



3. USOS DE CANNABIS

Los diferentes usos del cannabis han tenido un crecimiento en los últimos años, donde la producción mundial de cannabis con fines medicinales incrementó de 100 toneladas en 2015 a 406 toneladas en 2017 (JIFE, 2018). Se estima que alrededor de 30 países han legalizado alguna de sus formas de producción y/o comercialización del cannabis, incluso con fines recreativos, en algunos de los casos (Global Markets - EY Knowledge, 2018). Así mismo, en la literatura se destacan los logros alcanzados en los desarrollos dentro de la industria del cannabis para uso medicinal que impacta positivamente en la economía de los países que han incursionado en el tema.

Respecto al ámbito local, en Colombia se observa un camino recorrido y las posibilidades de ahondar en los usos medicinales de cannabis que podrían situar al país en un lugar preponderante y de gran potencial en el desarrollo de esta industria y en su posicionamiento internacional. Para lo cual, existe un marco regulatorio colombiano que abre el acceso al cannabis con fines médicos y científicos.¹ Entre los usos del cannabis, se mencionan algunos:

1 Ley 1787 de 2016, Decreto 613 de 2017, Decreto 811 de 2021.

3.1. Uso medicinal

Específicamente se emplean los cannabinoides producidos por las plantas a fin de que interactúen con en el sistema endocannabinoide del ser humano. En diferentes partes del mundo se han evidenciado contribuciones significativas en el desarrollo de medicamentos que generan mejoras en la salud de pacientes con ciertas patologías como cáncer, esclerosis múltiple, epilepsia y Alzheimer, entre otras (Arango, Ruiz, y Mateus, 2020).

Debido al reconocimiento de las propiedades terapéuticas de la planta, se han venido desarrollando varios medicamentos por laboratorios, entre los cuales se podrían mencionar: Epidiolex Cannabidiol, este medicamento disminuye la frecuencia de crisis convulsivas en pacientes en la fase terminal del síndrome de Dravet, un tipo de epilepsia grave resistente a medicamentos; el Dronabinol, es indicado en el tratamiento de la anorexia relacionada con el VIH/SIDA, o para pérdida de pesos náuseas y vómito relacionado a las quimioterapias del cáncer; el Savitex, usado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, desarrollado por el laboratorio GW Pharmaceutical de Reino Unido (Bolaños, A. M., Galindo, J. F., y Oliveros, D. Y. 2019).

Aunque los cannabinoides se han estudiado durante varios años, solo recientemente se han evidenciado sus mecanismos y estructuras moleculares y su acción sobre enfermedades específicas, así como alteraciones en el SEC producidas por patologías y condiciones que se expresan con inflamación, dolor crónico, enfermedades autoinmunes y una variedad de trastornos en diferentes órganos (Castañeda et al, 2019). Los dos principales cannabinoides, el THC y el CBD, se han utilizado para evaluar sus efectos en la salud humana y descubrir alternativas

terapéuticas al uso de opiáceos y demás fármacos que se prescriben frecuentemente en ciertas enfermedades.

El THC no solo es el responsable del efecto psicoactivo en la planta, sino que aparece como el cannabinoide con mayor desarrollo e interés por su presencia mayoritaria en el grupo de los fitocannabinoides y su uso extendido en diversos países. El THC se ha estudiado como un importante antiemético, que puede reducir las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia u otras enfermedades (NASEM,2017).

3.2. Uso industrial

Los productos a base de cáñamo, conocido también como cannabis no psicoactivo, representan un mercado en crecimiento y con grandes posibilidades de éxito, donde se estima que alrededor de 30 países de Europa, Asia y América actualmente permiten el cultivo y procesamiento de este tipo de plantas (Bolaños, A. M., Galindo, J. F., y Oliveros, D. Y. 2019). Entre los principales usos están la extracción de CBD, suplementos, productos de cuidado personal, textiles, alimentos y las aplicaciones industriales (materiales de construcción, biocombustible, papel).

3.2.1. Entre los principales usos industriales podríamos mencionar:

Fibra: el cáñamo fue una de las primeras plantas utilizadas para elaborar fibras con las que es posible fabricar prendas de vestir duraderas y de alta calidad. Así mismo, el tejido de cáñamo es perdurable, versátil y su cultivo es rápido, lo que lo convierte en un gran competidor de otras fibras naturales vegetales.

Entre los diferentes materiales se podría mencionar el lino, el cual se puede producir a partir de cáñamo puro, resultando un material ligero y transpirable; la felpa, utilizada principalmente para la elaboración de toallas por sus cualidades de absorción; la sarga o tela cruzada, que incluye

la tela vaquera, espiguilla y franela; el charmeuse de cáñamo y seda, siendo una tela un poco rígida y brillante utilizada para confeccionar vestidos de baile y de novia; pañales de algodón y cáñamo, con características de absorción y mayor durabilidad que el algodón, con propiedades antibacterianas y antimicrobianas, lo cual ayuda a prevenir la dermatitis y otras enfermedades de la piel; la muselina de algodón y cáñamo, material liviano y resistente con excelentes propiedades de absorción. (CannaConnection, 2021).

Papel: la fibra de cáñamo es adecuada para la producción de papel, dado que contiene celulosa, incluso más que la madera. De hecho, hasta mediados del siglo XIX, el cáñamo era el principal material usado para producir papel en todo el mundo (Arencibia-Pardo, B. Peña-Rodríguez, J.F. y Goyeneche- Rosas, 2020).

Alimentos: las semillas de cáñamo contienen niveles elevados de proteínas, calcio, hierro y ácidos grasos esenciales, entre otros, y se puede usar como suplemento dietético. Así mismo, se puede emplear para hacer aceite y leche, y como aditivo en bebidas alcohólicas como la cerveza y el vino.

Productos de belleza: con una gran variedad de cremas, lociones, bálsamos y geles hechos con cáñamo. Se sabe que la planta contiene muchos compuestos de gran beneficio para la salud de la piel, como por ejemplo vitaminas o ácidos esenciales. Las cremas de CBD a base de cáñamo también se usan en el tratamiento de algunas enfermedades de la piel, como el eczema, la artritis y otros tipos de erupciones, úlceras o irritaciones.

En la purificación del suelo o el agua: para eliminar las impurezas de las aguas residuales o el exceso de fósforo de residuos avícolas. Entre otros usos, se podría mencionar el plástico, combustibles como

aceite, etanol, metanol; en filtros, como bolsitas de té, filtros de café o filtros de aceite.

En Colombia la regulación del cáñamo está contemplada en la ley 2204 del 10 de mayo de 2022 "Por la cual se crea el marco legal para el uso industrial y científico del cáñamo y se dictan otras disposiciones" siendo su objeto entre otras actividades. "Crear el marco legal para el uso de la fibra y el grano del cáñamo, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC), incluyendo isómeros, sales y formas acidas, sea igual o menor al 0.3% o aquel porcentaje que disponga el Gobierno Nacional, lo cual, incluye el uso de semillas para siembra y cultivo destinadas a la producción de grano, semillas para siembra, plantas en estado vegetativo o componente vegetal.

La reglamentación del cáñamo está a cargo de los Ministerios de Justicia y del Derecho y del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. El INVIMA Y el ICA mantienen la competencia para el otorgamiento de registros sanitarios que permitan la comercialización de sus productos o derivados para uso, consumo o contacto del ser humano y de los animales, respectivamente.



4. TERMINOLOGÍA DEL CANNABIS MEDICINAL

4.1. Cannabis

Son las sumidades (extremo superior de la planta) floridas o con fruto, de las cuales no se ha extraído la resina. En esta definición se exceptúan las semillas y las hojas no unidas a las sumidades.

4.2. Plantas de Cannabis

Son las plantas que pertenecen a la familia Cannabaceae y al género Cannabis L., dentro del cual se reconoce la existencia de tres especies: Cannabis sativa, Cannabis indica y Cannabis rudelaris. (López et al, 2014).

4.3. Sistema Nervioso Central -SNC

El sistema nervioso es un sistema complejo de nervios y neuronas. Transmite señales eléctricas a diferentes partes del cuerpo y coordina las acciones voluntarias e involuntarias. Está formado por el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

El SNC está formado por el cerebro y la médula espinal. La médula espinal se conecta a una sección del cerebro llamada "tronco cerebral". El SNC controla la mayor parte de las funciones del cuerpo transmitiendo los mensajes entre el cerebro y el resto del cuerpo de forma bidireccional. Hay enfermedades o lesiones que pueden dañar la médula espinal, lo que alteraría el intercambio de información entre el cerebro y el resto del cuerpo.



4.4. Sistema Nervioso Periférico- SNP

El SNP consiste en un sistema complejo de neuronas sensoriales, ganglios (grupos de neuronas) y nervios. Este sistema está conectado entre sí y también al sistema nervioso central y regula sus funciones. El daño en los nervios periféricos puede causar debilidad, entumecimiento y dolor (Share4Rare, 2020).

El sistema nervioso periférico está formado por:

- » Sistema nervioso somático: control de casi todos los movimientos de la musculatura voluntaria y procesamiento de la información sensorial externa.
- » Sistema nervioso autónomo: control involuntario de funciones corporales como el automatismo de lucha o huida, el ritmo cardíaco y la digestión.

El sistema nervioso periférico consta de neuronas sensoriales y motoras:

- » Las neuronas motoras: estimulan a los músculos y otras partes del cuerpo para realizar una función o un reflejo
- » Las neuronas sensoriales: perciben las sensaciones tales como el dolor y el calor.

4.5. Sistema Endocannabinoide -SEC

El SCE o Endocannabinoide es un nuevo sistema regulador, capaz de modular gran variedad de efectos fisiológicos, formado por ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos de síntesis y degradación. Los ligandos endógenos son una nueva clase de reguladores lipídicos entre los que se encuentran amidas y ésteres de ácidos grasos de cadena poliinsaturada. Sus

principales dianas moleculares son los receptores de cannabinoides tipo 1 y tipo 2, a los que también se unen varios de los componentes psicoactivos de la planta Cannabis y, por ello, los endocannabinoides muestran una actividad cannabimimética, es decir, reproducen la mayoría de los efectos descritos para los derivados del cannabis. Una vez sintetizados y liberados, los endocannabinoides son internalizados de nuevo en las células mediante un sistema de recaptación que incluye diversas enzimas hidrolíticas. E. de Investigación (2013).

4.6. Receptores de Cannabinoides

El receptor CB1 se localiza fundamentalmente en el SNC, tanto a nivel presináptico como postsináptico. La mayor densidad de receptor CB1 se encuentra en los ganglios basales (sustancia negra, globo pálido, núcleo entopeduncular y caudado-putamen lateral), amígdala, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo (región CA3 de la asta de Ammón y capa molecular del giro dentado).

La distribución de los receptores CB1 y CB2 se encuentra en estrecha relación con los efectos fisiológicos y farmacológicos de los cannabinoides. Así, la alta densidad de receptores CB1 en los ganglios basales se relaciona con los marcados efectos que estos compuestos ejercen sobre la actividad motora. La presencia de receptores CB1 en áreas hipocámpales y corticales, explica los efectos de los cannabinoides sobre el aprendizaje y la memoria, así como las propiedades anticonvulsivantes de los mismos.

Por otra parte, la distribución de receptores CB2 en distintas células del sistema inmune, explica el efecto inmunosupresor de la marihuana. (Devane et al, 1992).

4.7. Endocannabinoides

Los endocannabinoides se definen como compuestos endógenos, producidos en diferentes órganos y tejidos, capaces de unirse a los receptores de cannabinoides. En la actualidad se han identificado varios tipos de cannabinoides endógenos, todos de naturaleza lipídica y derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (S. E. de Investigación, 2013).

4.8. Fitocannabinoides

Son compuestos que aparecen únicamente en las plantas de cannabis, son sustancias lipídicas que actúan en mamíferos a través de la unión con diversos receptores cannabinoides. Los más comunes son el THC o tetrahidrocannabinol, el CBN o cannabinol y el CBD o cannabidiol, los más estudiados de estos son el CB 1 y el CB 2, que hacen parte del SEC distribuido principalmente en el SNC y sistema inmune de todos los vertebrados.

Existen muchos componentes bioquímicos en el Cannabis con valor medicinal. Dentro de estos, los de mayor interés son los fitocannabinoides. Algunas fuentes estiman que una sola planta de cannabis puede contener hasta 150 fitocannabinoides (Santisteban, R. R., Betancurt, J. J. 2020).

4.9. Tetrahidrocannabinol (THC)

El Tetrahidrocannabinol, comúnmente conocido como THC es el componente psicoactivo (alteración de la percepción y modificación del estado de ánimo) de la planta de cannabis más importante y abundante en las variedades clasificadas precisamente como psicoactivas (Devane et al, 1992).

4.10. Cannabinol (CBN)

Es uno de los cientos de cannabinoides que se encuentran en las plantas de cáñamo y cannabis, es una sustancia que se forma a partir de la degradación del THC, ya sea por medio de la oxidación o la aplicación de calor. Es por ello que a mayor cantidad de THC, mayor cantidad de CBN tendremos.

Debido a la forma en que se sintetiza, la investigación de los efectos del CBN es limitada. La mayoría de los estudios aún se encuentran en fases pre-clínicas o de ensayos con animales. Y, aunque los primeros indicios son positivos, se necesitan análisis más exhaustivos para poder cuantificar todos los efectos de este cannabinoide (Cibdol, 2021).

4.11. Cannabidiol (CBD)

El CBD carece de efectos psicoactivos y es el cannabinoide al que más beneficios se le conocen; como lo son el tratamiento de algunos síntomas y enfermedades; cabe aclarar que tiene implicaciones secundarias leves en un amplio rango de dosis (Fundación Canna, 2021).



5. ¿QUÉ ES EL CANNABIS MEDICINAL?

Actualmente, a nivel mundial existe un interés en apoyar las investigaciones vinculadas a las posibilidades terapéuticas de la planta de cannabis en un marco científico regulado por las autoridades competentes, tanto a nivel internacional, como nacional y local. En este sentido la Organización de Naciones Unidas, a través de La Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito - UNODC, La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes - JIFE y La Organización Mundial de la Salud -OMS adelantan un proceso de acondicionamiento para posibilitar las acciones tendientes a hacer posible este escenario.

En este sentido es importante reconocer los avances en términos de las evidencias que actualmente se registran respecto a la eficacia del cannabis y los cannabinoides como medicamentos. El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019) reconoce la existencia de ensayos clínicos controlados a partir de los cuales presenta la siguiente síntesis de la evidencia científica:



Tabla 1. Resumen de la evidencia científica sobre el uso médico del cannabis y los cannabinoides

Enfermedad/ síntomas	Productos evaluados	Fortaleza de la evidencia	Limitaciones
Náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer	Cannabinoides	Débil	Pocos estudios de comparación con antieméticos más nuevos y eficaces. Las nuevas pautas de quimioterapia producen menos náuseas. Existen pocos datos sobre el uso en otros tipos de náuseas.
Estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el SIDA	Dronabinol/ THC	Débil	Ahora hay menos casos relacionados con el SIDA que puedan tratarse. Existen pocos datos sobre su uso para estimular el apetito en personas con otras enfermedades.
Espasmos musculares en pacientes con esclerosis múltiple	Nabiximoles	Moderada	Los pacientes refieren disminuciones, pero el efecto en las puntuaciones clínicas es más limitado.
DCNO, incluido el dolor neuropático	Cannabis y cannabinoides	Moderada	Efecto pequeño (pero estadísticamente significativo) en comparación con un placebo.

Enfermedad/ síntomas	Productos evaluados	Fortaleza de la evidencia	Limitaciones
Cuidados paliativos para el cáncer	Cannabinoides	Insuficiente	Se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados.
Epilepsia infantil resistente al tratamiento	CBD	Moderada	Pruebas a favor del uso como tratamiento complementario en personas con síndrome de Dravet o Lennox- Gastaut. Se necesitan más estudios para investigar la posología, las interacciones y el uso en personas con otras formas de epilepsia.
Otros usos médicos, como trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, depresión, trastornos neurológicos degenerativos y enfermedad inflamatoria intestinal	Cannabis o cannabinoides	Insuficiente	Algunos datos de los efectos a corto plazo en algunos trastornos (p. ej., trastornos del sueño), pero se necesitan ensayos más extensos y mejor diseñados, con un seguimiento más prolongado.

Fuente: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019)

En Colombia, por su parte, a partir del trabajo realizado por Andrade, Ramírez y Velasco (2021) se pueden identificar las principales enfermedades para las cuales el cannabis tiene potencial de tratamiento a partir de la elaboración de fármacos derivados de sus compuestos:

Tabla 2. Enfermedades para las cuales el cannabis tiene potencial de tratamiento

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN
Cáncer	<p>“En Colombia, el cáncer tiene una incidencia estimada de 182 por 100.000 habitantes y una mortalidad cercana a 84 por 100.000 habitantes. Cinco de las patologías que agrupan la mayor incidencia en el país, en su orden: próstata, mama, cuello uterino, pulmón en hombres y colon y recto hombres y mujeres” (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021, párrafo 5).</p>
Diabetes mellitus	<p>En Colombia, la diabetes mellitus (DM) reportó una tasa de mortalidad promedio entre 2009 y 2011 de 10.4 por 100 000 habitantes, ubicándose en las primeras diez causas de mortalidad general (INS, citado por Andrade, Ramírez y Velasco, 2021, p. 40).</p>
Hipertensión arterial	<p>A nivel global, la hipertensión arterial (HTA) fue en 2015 la primera causa de años de vida perdidos por discapacidad. Aproximadamente un tercio de las muertes de origen cardiovascular, la causa de la tercera parte de todas las muertes, se atribuyen a este factor de riesgo. En Colombia la HTA se presenta en al menos 1 de cada 5 y explica un tercio de la consulta médica. A pesar de disponer de diversas medidas eficaces para su manejo, la mayoría de personas con HTA desconocen su condición o mantienen niveles asociados a riesgos para la salud (Ministerio de Salud y Protección Social, 2017a, p33).</p>

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN
Enfermedades del corazón	<p>“En Colombia, igualmente, las causas de mortalidad están encabezadas por las enfermedades cardiovasculares, que corresponden al 28,7 % de todas las defunciones (1-3,6). De hecho, en los hombres predomina la enfermedad coronaria y, asociada a esta, la enfermedad cardiaca isquémica; en las mujeres predominan las enfermedades relacionadas con la hipertensión arterial, como la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca (1,6). Estas enfermedades constituyen problemas importantes de salud pública en el país” (Instituto Nacional de Salud, 2011, párrafo 7).</p>
Accidentes cerebrovasculares	<p>“Según las Estadísticas Vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (Dane), entre 1984 y 2002 las enfermedades cerebrovasculares ocuparon el segundo puesto entre las principales causas de mortalidad en el país” (INS, citado por Andrade, Ramírez y Velasco, 2021, p. 42).</p>
VIH y SIDA	<p>“En Colombia, los casos reportados a la Cuenta de Alto Costo- CAC de personas con VIH se han incrementado, pasando de 82.856 durante el 2017 a 123.490 durante el 2020. El último reporte incluyó 12,528 casos nuevos de VIH, lo que corresponde a una incidencia estimada de 25,36% por cada 100.000 habitantes. Con respecto a la mortalidad durante el periodo, se reportaron 1.626 casos fallecidos” (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2020, párrafo 4).</p>

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN
Epilepsia	<p>La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo. Se caracteriza por convulsiones recurrentes, desencadenadas por el exceso de actividad eléctrica en el cerebro, y afecta funciones de movimiento, comportamiento y pérdida del estado de conciencia en los individuos que la tienen. El 1,3 % de la población colombiana padece epilepsia, enfermedad que representa el 0,8% de las causas de mortalidad en el país (Ministerio de Salud y Protección Social, 2017b, párrafo 2).</p>
Alzheimer	<p>“El alzhéimer es una de las demencias más comunes. Cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que más de la mitad de los casos que se presentan, entre un 60% Y 70% de ellos son diagnosticados con esta condición, que implica la pérdida de memoria y el deterioro de otras funciones cognitivas. En Colombia el Boletín de Salud Mental entregado por el Ministerio de Salud en 2017 señaló que el estrato socioeconómico 1 presentó una mayor prevalencia de demencia, con un 12,8% mientras que en los estratos 5-6 fue del 1,2 %. Las personas sin nivel educativo tuvieron una prevalencia del 25,2%” (Universidad del Valle, 2020, párrafo 1).</p>

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN
Esclerosis múltiple	<p>“Concebida como una enfermedad de causa desconocida, la Esclerosis Múltiple se caracteriza por generar múltiples lesiones en el sistema nervioso central. En Colombia, cerca de 3.000 personas la padecen y la ciudad con mayor cantidad de casos es Bogotá: 32,1 casos por cada 100.000 pacientes, según cifras del Hospital Universitario Nacional” (Gestarsalud, 2020, párrafo 1).</p>
Glaucoma	<p>En Colombia, las consultas por glaucoma se han incrementado de un año a otro, y se reporta una prevalencia de 0.08% (35 097) en 2009 y de 0.14% (66 229) en 2014. Al desagregar la información por sexo, se tiene una prevalencia estimada para las mujeres de 0.08% en 2009 y 0.15% en 2014, con un aumento de 0.07% en los seis años analizados. Por otro lado, en los hombres se reporta una prevalencia de 0.05% en 2009 y de 0.10% en 2014, con un incremento de 0.05 (Andrade, Ramírez y Velasco, 2021, p. 47).</p>
Dolor crónico	<p>“A pesar de los adelantos de la medicina moderna, el dolor crónico es un problema aún no resuelto. Es una más de las enfermedades denominadas como “una epidemia silenciosa”. Por lo general, una vez tratadas las enfermedades, el dolor suele desaparecer. Sin embargo, a veces continúa durante semanas, meses o años, a lo que se conoce como dolor crónico. Algunas veces se debe a una causa constante y conocida como la artritis, la artrosis, el dolor de espalda o el cáncer; en otras la causa es desconocida. Una persona puede tener más de un tipo de dolor crónico al mismo tiempo” (Andrade, Ramírez y Velasco, 2021, p. 48).</p>

6. ¿QUÉ SON LAS FÓRMULAS MAGISTRALES?

Son aquellas formulaciones preparadas por el farmacéutico o bajo su dirección, con el objetivo de dar solución a necesidades terapéuticas específicas en un determinado paciente, es decir, responden a una terapia individualizada. Estas preparaciones deben realizarse de acuerdo a las directrices técnicas y científicas de la profesión farmacéutica, siguiendo una prescripción médica en la cual se detallan los ingredientes activos que debe contener el preparado. El farmacéutico, además, debe verificar los criterios de necesidad, efectividad y eficacia de la formulación, así como realizar una dispensación informada al paciente (Peña et al, 2014).



6.1 ¿Qué se requiere para la elaboración de preparados magistrales a base de derivados de cannabis?

La elaboración de preparaciones magistrales depende de la normatividad vigente en cada país y debe ajustarse a esta. En el caso de Colombia, se debe cumplir con ciertos lineamientos determinados por las siguientes normas.

Preparados magistrales	
NORMA	OBJETO
Decreto 549 de 2001	Por el cual se establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se importen o produzcan en el país.
Decreto 1737 de 2005	Por el cual se reglamenta la preparación, distribución, dispensación, comercialización, etiquetado, rotulado y empaque de los medicamentos homeopáticos magistrales y oficinales y se dictan otras disposiciones.
Decreto 2200 de 2005	Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.
Decreto 2330 de 2006	Por el cual se modifica el Decreto 2200 de 2005 y se dictan otras disposiciones.
Decreto 780 de 2016	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social.
Decreto 1156 de 2018	Por el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos Fito-terapéuticos y se dictan otras disposiciones

NORMA	OBJETO
Decreto 811 de 2021	Por el cual se sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social, en relación con el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis.
Resolución 1403 de 2007	Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones.
Resolución 444 de 2008	Por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones.
Resolución 0315 de 2020	Por la cual se actualizan los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, aquellas clasificadas como monopolio del Estado y los medicamentos de control especial de uso humano, y veterinario y se dictan otras disposiciones.
Resolución 2808 del 30 de diciembre de 2022	Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC). la cual en su artículo 111 Parágrafo 3 estableció la financiación con recursos de la UPC a preparaciones magistrales a base de derivados de cannabis.
Ley 1787 de 2016	Por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009. La presente ley tiene como objeto crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano.

NORMA	OBJETO
<p>ASS-AYC-GU017-Guía para las visitas de buenas prácticas de elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis</p>	<p>Establecer las pautas para realizar las visitas de certificación o ampliación de Buenas Prácticas de Elaboración para los establecimientos que deseen realizar preparaciones magistrales no estériles a base de derivados de cannabis.</p>

Como se establece en el decreto 2200 de 2005, el punto de partida para la elaboración de un preparado magistral es la fórmula, la cual pensada en la necesidad individual de un paciente debe ser elaborada por el médico tratante, el único profesional autorizado para este ejercicio en el país. Entre otros requisitos contenidos en este decreto, la fórmula debe especificar cada uno de los ingredientes activos con sus cantidades (Ministerio de la protección social, 2005).

Para el caso específico de magistrales elaborados con cannabis, en el decreto 811 de 2021 se establece que en la orden médica se debe incluir las concentraciones de los cannabinoides, y en el empaque, envase o rotulado del producto, mínimamente se debe especificar el contenido de tetrahidrocannabinol (THC) y de cannabidiol (CBD) con el fin de determinar la posología. En cuanto a la elaboración, se puede realizar en los establecimientos farmacéuticos o servicios farmacéuticos de instituciones prestadores de servicios de salud (IPS), bajo la dirección técnica exclusiva del profesional en química farmacéutica.



En lo referente a la dispensación, se podrá efectuar en farmacias y droguerías bajo la dirección técnica de un químico farmacéutico o regente de farmacia, dando cumplimiento a los lineamientos del programa nacional de farmacovigilancia y al modelo de gestión del servicio farmacéutico (Ministerio de la protección social, 2021).

Se debe ofrecer atención farmacéutica a los pacientes que la requieran y verificar el contenido de las etiquetas antes de la dispensación, las cuales deben contener información sobre el paciente, la preparación y la firma del responsable (Ministerio de la protección social, 2005).

Es importante tener en cuenta que, de acuerdo a lo establecido en la resolución 315 de 2020, los preparados que contengan una cantidad de THC (incluyendo sus isómeros, formas ácidas y sales) igual o superior a 2 mg, en formas de presentación dosificada tales como tabletas, cápsulas o similares, o por cada gramo o mililitro en caso de soluciones, cremas y similares, son considerados preparaciones magistrales de control especial (Ministerio de la protección social, 2020). Por tal motivo deben acogerse al cumplimiento de lo descrito en la Resolución 1478 de 2006 o las normas que la modifiquen o sustituyan, a excepción de lo definido en el capítulo XIII en el que se definen los requisitos para la fabricación (Ministerio de la protección social, 2020).

Por lo anterior, para la preparación y dispensación de los preparados magistrales de control especial, se debe contar con inscripción ante el Fondo Nacional de Estupefaciente (FNE) en la modalidad que corresponda a las actividades que se pretenda realizar (Ministerio de la protección social, 2020).

Los preparados magistrales no requieren registro sanitario, pero los servicios farmacéuticos de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) y los establecimientos en los que se elaboran este tipo de productos, deben estar certificados por el INVIMA en Buenas Prácticas de Elaboración (BPE), tal como se establece en la resolución 1403 de 2007. Este ente regulador estará encargado de la inspección, vigilancia y control de estos establecimientos (Ministerio de la protección social, 2007).

Por medio de la Resolución 444 de 2008 se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de las BPE de preparaciones magistrales, este instrumento debe ser adoptado y aplicado de manera obligatoria por todos los establecimientos farmacéuticos en los que se elaboren este tipo de preparados. Para la obtención de este certificado debe solicitarse una visita al INVIMA, enviando este instrumento de verificación diligenciado, además se deben seguir los lineamientos descritos en el Decreto 549 de 2001, en el cual se establece el procedimiento para el cumplimiento de las BPM. La vigencia de este certificado es de 5 años, los establecimientos quedan sujetos a visitas de inspección por parte del ente regulador por lo menos una vez al año, con el fin de verificar el cumplimiento de todos los requisitos (Ministerio de la protección social, 2008).

Para la solicitud de la certificación en BPE al INVIMA, en preparados de cannabis se debe especificar el alcance a derivados de componente vegetal o derivados de cannabis, aquellos establecimientos que ya cuenten con su certificación en BPE, deben solicitar una visita de ampliación que incluya este alcance con el fin de demostrar que se cumple con todos los requisitos previamente mencionados. (Ministerio de la protección social, 2021).

Los derivados de cannabis destinados a la elaboración de magistrales solo pueden ser adquiridos de personas naturales o jurídicas que tengan licencia de fabricación de derivados de cannabis en modalidad de uso nacional o licencia de fabricación de derivados no psicoactivos de cannabis y que hayan sido fabricados en el país en el marco de los cupos otorgados, ya que no se permite el uso de derivados importados. A estos derivados se les debe realizar un control de cannabinoides, los fabricantes deben adoptar y documentar metodologías analíticas validadas para determinar el contenido de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN), incluyendo sus isómeros, formas ácidas y sales, tanto en lotes de cosecha como en derivados (Ministerio de la protección social, 2021).

Con el objetivo de establecer pautas para la realización de las visitas de certificación o ampliación de Buenas Prácticas de Elaboración en los establecimientos que deseen realizar preparaciones magistrales a base de cannabis, el INVIMA publica el documento: “Guía para las visitas de buenas prácticas de elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis”, en la que se pueden consultar los requisitos generales, requerimientos y puntos de verificación para la ampliación o certificación de BPE para preparados magistrales derivados de cannabis.

Algunos aspectos importantes de esta guía, que no han sido mencionados en el desarrollo del análisis previo de los requisitos establecidos en la normatividad vigente, son los siguientes:

- Estos preparados solo serán aceptables para formas farmacéuticas no estériles, y conforme a estos se dará la certificación en BPE.
- Entre los requerimientos, debe existir evidencia de uso en estudios clínicos publicados de las preparaciones con derivados de cannabis bajo los parámetros establecidos en la normatividad vigente, deben elaborarse protocolos para la elaboración de las preparaciones magistrales. La aprobación de la materia prima y el producto terminado dependerá de la realización de controles de calidad. Además de verificarse los criterios establecidos en la normatividad vigente listada, se utilizarán como referencia las farmacopeas oficiales vigentes (Invima, 2021).

En conclusión, la aplicación de los requisitos técnicos enmarcados en la normatividad vigente para la preparación de magistrales, tiene como fin la prescripción de terapias individualizadas que respondan a las necesidades específicas de un

paciente, velando por la obtención de preparados que cumplan con parámetros de trazabilidad en sus procesos, calidad, seguridad y eficacia.



7. TIPOS DE LICENCIAS

De acuerdo a la normatividad colombiana, la licencia es la autorización que, a través de un acto administrativo, otorgan las autoridades para la realización de las actividades relacionadas con el manejo de las semillas para siembra de cannabis, el grano, el cultivo de plantas y la fabricación de derivados. La licencia expedida no se puede transferir ni ceder a ningún título.

Al amparo del decreto 811 del 23 de julio de 2021, en Colombia se habla de 7 tipos de licencias con diferentes modalidades, las cuales se enuncian a continuación:

1. Licencia de fabricación de derivados de cannabis: en las modalidades de uso nacional, investigación y/o exportación.
2. Licencia de fabricación de derivados no psicoactivos de cannabis: modalidad única.
3. Licencia de semillas para siembra y grano: en las modalidades de comercialización o entrega, investigación y/o transformación de grano.
4. Licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo: en las modalidades de producción de semillas para siembra, producción y transformación de grano, fabricación de derivados, fines industriales, investigación y/o exportación.
5. Licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo: en las modalidades de producción de semillas para siembra, producción y transformación de grano, fabricación de derivados, fines industriales, investigación y/o exportación.



6. Licencia extraordinaria para el cultivo de plantas de cannabis: Esta licencia otorgada por el Ministerio de Justicia y del Derecho se otorga en los siguientes casos:
 - a. Agotamiento d existencias. Podrá otorgarse por una sola vez y hasta por seis (6) meses.
 - b. Investigación no comercial: Esta licencia podrá otorgarse por una única vez, a persona natural o jurídica, con fines de investigación no comercial, investigación que deberá contar con el aval de una institución de educación superior reconocida por el Ministerio de Educación Nacional.

7. Licencia extraordinaria para la fabricación de derivados. Otorgada por el INVIMA de manera excepcional en los siguientes casos:
 - a. Agotamiento de existencia. Se otorga por una sola vez hasta por seis (6) meses
 - b. Investigación no comercial. Cuando se requiera adelantar por una única vez, por persona natural o jurídica, con fines de investigación y sin fines comerciales actividades relacionadas con la fabricación de derivados de cannabis psicoactivo y no psicoactivo y las mismas se encuentren debidamente justificadas y avaladas por una institución de educación superior reconocida por el Ministerio de Educación Nacional

Cada licencia tiene una serie de requisitos que se definen de manera general para personas naturales, jurídicas y en relación al inmueble, además de manera específica se deben cumplir una serie de exigencias dependiendo el tipo de licencia.

8. EXPERIENCIAS INNOVADORAS EN TEMAS DE CANNABIS MEDICINAL

El mundo cuenta con experiencias de innovación que sin duda se convierten en ejemplo a seguir para avanzar en el universo de posibilidades que brinda el cannabis medicinal.

A continuación, se presentan algunas de ellas:

Tabla 13. Experiencias de cannabis medicinal

País	Descripción
Israel	Este país se ha posicionado en el centro de la industria del Cannabis, debido al desarrollo de un sistema integrado por investigadores, productores, emprendedores y la industria farmacéutica, bajo la dirección del gobierno. Actualmente, la Universidad Hebrea de Jerusalén tiene un centro multidisciplinario de investigación del cannabis, la Universidad de Ariel educa en los usos medicinales, y la Organización Volcani para la Investigación Agrícola avanza en su instituto de investigación (Press, 2017).
Canadá	Es uno de los pioneros en el tránsito -jurídico-político-cultural- de las normas prohibicionistas a la apertura que ha posibilitado, entre otros usos, la destinación médica de la planta de cannabis. En Canadá el uso del cannabis por prescripción médica se da desde el 2001, pasando de 100 consumidores para este año a 37.800 en 2013. Ante la magnitud de la demanda, en 2014 el gobierno flexibilizó las normas y delegó en los médicos la decisión de qué personas podían tener acceso terapéutico a los derivados de la planta, además dejó en manos de empresas privadas la distribución (Álvarez, Gamella y Parra, 2018).

País	Descripción
Alemania	<p>“En marzo de 2017, entró en vigor la Ley del Cannabis como Medicina. Esta ley regula el uso de productos farmacéuticos a base de cannabis en casos concretos como una alternativa terapéutica para pacientes con enfermedades graves. Si se solicita, se puede conseguir el reembolso del coste del tratamiento por parte de los proveedores de seguros de salud” (Stöver, Michels, Werse y Pfeiffer, 2019, p.6).</p>
EEUU	<p>Promoviendo la protección y el disfrute del derecho a la salud, 13 estados: Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Michigan, Montana, Nevada, Nuevo México, Oregon, Rhode Island, Vermont y Washington, que comprenden aproximadamente el 23.5 por ciento de la población nacional y representando el 41.5 por ciento del área geográfica total de los Estados Unidos- han promulgado leyes que otorgan a los médicos la autoridad para aprobar o recomendar el uso de productos botánicos cannábicos, basándose en una evaluación médica para calificar pacientes crónica o críticamente enfermos, y de este modo preservar a tales pacientes de un procesamiento legal a nivel estatal y de las peores consecuencias de la negación de la utilidad médica del cannabis, actualmente contenida en la ley federal. Una autorización para consumir cannabis medicinal es el medio a través del cual los pacientes tienen acceso a este recurso para la atención de su salud (Aggarwal, Carter, Sullivan, Brunnen, Morrill y Mayer, 2009, p.160).</p>

9. UNA MIRADA AL CONSUMO RECREATIVO DEL CANNABIS DESDE LO NORMATIVO

Después del abordaje del cannabis de uso medicinal e industrial planteado en los apartados anteriores, se realiza una aproximación normativa a los antecedentes del cannabis para uso recreativo. Es importante resaltar que desde la promulgación de la Ley 30 en el año 1986, donde se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes, se establece la dosis de uso personal como la cantidad de estupefacientes que una persona porta o conserva para su propio consumo, estableciendo los límites para el cannabis en una cantidad que no exceda los 20 gramos y para el hachís los 5 gramos, definiendo para este tipo de uso una serie de sanciones, las cuales fueron declaradas inexecutable en el año 1994 por la Corte constitucional, a través de la Sentencia C-221, con el objetivo de despenalizar el consumo de la dosis personal, bajo el argumento de garantizar el derecho ciudadano a la autonomía y al libre desarrollo de la personalidad.

Para el año 2009 a través del Acto Legislativo 02 se reforma el artículo 49 de la Constitución Política de 1991, señalando en su inciso sexto lo siguiente:

El porteo y el consumo de sustancias estupefacientes o sicotrópicas está prohibido, salvo prescripción médica. Con fines preventivos y rehabilitadores la ley establecerá medidas y tratamientos administrativos de orden pedagógico, profiláctico o terapéutico para las personas que consuman dichas sustancias. El sometimiento a esas medidas y tratamientos requiere el consentimiento informado del adicto. Respecto a la expresión subrayada, la Corte Constitucional se declara INHIBIDA mediante Sentencia C-574 de 2011 (Constitución Política, 1991).



Por un lado, la Sentencia C221 defiende el consumo como parte del libre desarrollo de la personalidad y por el otro el Acto Legislativo 02 de 2009 lo prohíbe, sin embargo, este no establece sanciones sobre la persona consumidora, sino que deja al Estado como responsable de prestarle tratamiento, entendiéndolo como un adicto.

Para el 2016 con la promulgación de la Ley 1801 de 2016, por la cual se expide el Código Nacional de Policía y Convivencia, se prohíbe y se sanciona el porte y consumo de sustancias psicoactivas en espacio público, sin embargo, a través de la Sentencia C-253 de 2019 se consideran inexequibles los artículos 43 y 140 en aquello concerniente al uso de alcohol y sustancias psicoactivas.

Aunque el uso recreativo del cannabis no cuenta con una regulación específica, los ciudadanos encuentran en la normatividad vigente, como lo establece el Decreto 811 de 2021, la posibilidad de abastecimiento a través del ejercicio del autocultivo, mediante el cual se permite el cultivo de no más de 20 unidades por personas naturales y exclusivamente para uso personal. Los recientes avances en la regulación han permitido además esclarecer el panorama para la adquisición de semillas de cannabis psicoactivo para este fin por parte de personas naturales, quienes podrán comprar no más de 20 semillas semestrales para el desarrollo del autocultivo.

Ahora bien, en Colombia se permite el porte de dosis mínimas de sustancias psicoactivas y el autocultivo de hasta veinte (20) plantas de cannabis, la sala de casación de la Corte Suprema de Justicia el 09 de marzo de 2023 emitió el fallo 41.760 de trascendental importancia para la política criminal relativa al porte de estupefacientes. En dicha sentencia se establece que: Las personas adictas que lleven consigo sustancias

psicoactivantes exclusivamente para el consumo personal no pueden ser judicializadas y esto sucede en forma independiente a la cantidad que se porte.

La decisión de si el porte es o no un delito no depende de cuanto se lleva consigo.

Así entonces, para el cannabis (como sustancia psicoactiva) se ratifica en la sentencia que el porte de estupefacientes para el consumo no es delito, pero si el objetivo es la comercialización, se configura en delito, pasando así, a un segundo plano el asunto de la cantidad específica que una persona porta.

Actualmente en la Cámara de Representantes del congreso de la República cursa el proyecto de acto legislativo “Por medio del cual se modifica el artículo 49 de la Constitución Política de Colombia y se regulariza Cannabis de uso adulto”, sin embargo, requiere de 8 debates para ser aprobado. Es de considerar que, a finales de 2022 ha sido aprobado en su cuarto debate, posterior a su aprobación seguirá el proceso de reglamentación.



REFERENCIAS

1. Aggarwal, S., Carter, G., Sullivan, M., Brunnen, C., Morrill, R., y Mayer, J. (2009). Uso medicinal de cannabis en los Estados Unidos: Perspectivas históricas, tendencias actuales y direcciones futuras. *Journal of Opioid Management*, 5 (3), 153-168.
2. Álvarez, A., Gamella, J., y Parra, I. (2018). La legalización del cannabis: un experimento americano de consecuencias globales. Departamento de Antropología Social, Universidad de Granada. España. t.ly/b-AW
3. Andrade, J., Ramírez, E., y Velasco, A. (2021). El futuro del cannabis medicinal en Colombia. Una apuesta para la región del Alto Magdalena. Fusagasugá: Editorial de la Universidad de Cundinamarca.
4. Arango, J. C., Ruiz, C. C., y Mateus, C. (2020). Análisis económico de la industria de Cannabis medicinal en América (Doctoral dissertation, Universidad EAFIT).
5. Arencibia, B., Peña, J.F. y Goyeneche. (2020). “La fabricación del papel de cáñamo: eco alternativa sostenible en zonas de alta vulnerabilidad.”, *Mundo Fesc*, 10 (19), 67-79.
6. Boggs, D., Surti, T., Gupta, A., Gupta, S., Niciu, M., Pittman, B., Schnakenberg, A., Thurnauer, H., Davies, A., D’Souza, D, y Ranganathan M. (2018). The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology*, 235(7), 1923-1932.
7. Bolaños, A., Galindo, J., y Oliveros, D. (2019). Exportación de cáñamo de Cannabis. t.ly/TN-C
8. Candela, E., y Espada, J. (2006). Una revisión histórica sobre los usos del Cannabis y su regulación. *Salud y drogas*, 6 (1), 47-70. t.ly/Ope-
9. Casadiego, A., y Lastra, S. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(3), 501-510.
10. Castañeda C., Lasalvia, P., Ferreriros, A., Pantoja, C., Restrep, P., y Rosselli, D. (2019). El cannabis en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 35(1), 104-113
11. Clarke, R. y Merlin, M. (2015) Cannabis Domestication, Breeding History, Present-day Genetic Diversity, and Future Prospects. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35 (5-6), 293-327.
12. Constitución Política. (1991). Colombia.
13. Constitucional, C. (1994). Sentencia C 221. Colombia.
14. Constitucional, C. (2011). Sentencia C 574. Colombia.
15. Constitucional, C. (2019). Sentencia C - 253. Colombia.

16. Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., y Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* (New York, N.Y.), 258(5090), 1946-1949.
17. Escohotado, A. (1998). *Historia general de las drogas*. Madrid: Alianza Editorial. twtr.to/njfn
18. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. (2020). VIH Sida en Colombia, retos y apuestas en salud. t.ly/gwsT
19. Flores, J. P., y Verpoorte, R. (2008). Metabolismo secundario en el cannabis. *Phytochem Rev* 7, 615-639.
20. Global Markets - EY Knowledge. (2018). Exploring cannabis opportunity Gestarsalud. (2020). Esclerosis Múltiple: la enfermedad huérfana con más casos en Colombia. t.ly/ruj7i
21. Instituto Colombiano Agropecuario. (2021) Registro Nacional de Cultivares Comerciales, Bogotá.
22. Instituto Nacional de Salud. (2011). Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*, 31(4).
23. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes - JIFE. (2018). Informe 2017. Viena: Oficina de las Naciones Unidas.
24. Livingston, S., Quilichin, T., Booth., J., Wong, D., Rensing, K., Laflamme, J., Castellarin, S., Bohlmann, J., Page, J, y Samuels, L. (2020) Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant Journal*. (101), 37-56.
25. López, A. (2014). Guadalupe, E. Cannabis sativa L. Una planta singular. *Rev. mex. cienc. farm*, 45, (4) 1-6.
26. Ministerio de Justicia y del Derecho (2017) Decreto 613 de 2017, Bogotá.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. (1986) Ley 30 de 1986, Bogotá.
28. Ministerio de Salud y Protección Social. (2017). Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria. Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia Guía No 18. bit.ly/3Imqqr8
29. Ministerio de Salud y Protección Social. (2017b). Epilepsia: mucho más que convulsiones. Boletín de Prensa No016 de 2017. bit.ly/3k9HyZ1
30. Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). Incidencia del cáncer se redujo en los últimos 3 años. Boletín de Prensa No 158 de 2021. bit.ly/414VFiz
31. Molina, M. (2008). El cannabis en la historia: pasado y presente. *cult.drog.* 13(15), 95-110. bit.ly/3IM3Ong
32. Mussetti, B. (2016) Perfil de cannabinoides y actividad antioxidante de Cannabis sativa. Tesis de grado, Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias.

33. NASEM (2017), The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research, National Academies Press for the National Academies of Sciences Engineering and Medicine, Washington, DC.
34. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019). Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo. bit.ly/3ITUtyQ
35. Organización de las Naciones Unidas- ONU. (1961). Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, Nueva York.
36. Organización Mundial de la Salud -OMS. (2019). 41 Informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
37. Piedrahita, J. (2021). Relaciones entre el uso medicinal y el uso no medicinal del cannabis.
38. Pollastro, F., Minassi, A., y Grazia, L. (2017). Cannabis Phenolics and their Bioactivities. Current Medicine Chemistry.25(10), 1160-1185.
39. Press, V. (2017). 5 razones por las que Israel lidera la industria del cannabis para uso médico. Israel 21C. bit.ly/3hxOgGE
40. Público. (2020). Mapa mundial del cannabis: ¿Qué países han acometido ya su regulación? ibit.ly/47vF
41. Fundación Canna. (2021). ¿Qué es el Cannabidiol (CBD)? España. bit.ly/3Eijbin
42. Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito -UNODC (2010) Informe mundial de Drogas 2010, Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Nueva York.
43. Ramos, J., y Fernández, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. Revista Adicciones, 12. bit.ly/3kjEKZb
44. Rodríguez, A. (2012). Bosquejo histórico y uso social de la marihuana. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 55 (5), 48 -54. twtr.to/cnWW
45. Rojas, C. (2003). Utilización de la fibra de cáñamo en la industria textil. Una nueva opción para la problemática de los cultivos ilícitos en Colombia, Universidad de los Andes, Bogotá.
46. S. E. de Investigación (2013). Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Madrid.
47. Santisteban, R. R., y Betancurt, J. J. (2020). Perfiles fitocannabinoides en cannabis medicinal veterinario: ¿qué es y por qué debe importar? Red de Cannabis Medicinal Veterinaria. Remevet- Edición Especial Vetcann I.
48. Share4Rare. (2020). Introducción al sistema nervioso central y periférico, España. bit.ly/41aZ5QX
49. Stöver, H., Michels, H., Werse, B., y Pfeiffer, T. (2019). La regulación del cannabis en Europa: informe sobre Alemania. twtr.to/bzWD

50. Universidad del Valle. (2020). Día Mundial del alzhéimer. Agencia de Noticias Univalle. [twtr.to/N6AR](https://www.twtr.to/N6AR)
51. Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales - UPOV (2012) Cáñamo: Directrices para la ejecución del examen de la distinción, homogeneidad y estabilidad, Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales, Ginebra.
52. Zajicek, J. P., Sanders, H. P., Wright, D. E., Vickery, P. J., Ingram, W. M., Reilly, S. M., Nunn, A. J., Teare, L. J., Fox, P. J., y Thompson, A. J. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(12), 1664-1669.





2

Revisión sistemática exploratoria de los desarrollos y avances a la fecha en el ámbito departamental, nacional e internacional entorno al Cannabis medicinal

Autores

- Guillermo A Castaño P. MD, MGs, PhD. Universidad CES
- Andrea Romero Noreña. MD, MGs. Universidad CES
- Ana María Quiceno Vásquez. GESIS, Esp. Salud Mental NNA. Escuela Contra la Drogadicción
- Daniela Restrepo Galeano. Química Farmacéutica. Escuela Contra la Drogadicción
- Yorlenny Uribe Muñoz. Enfermera, MGs Drogodependencias. Escuela Contra la Drogadicción

1. INTRODUCCIÓN

La industria del cannabis medicinal ha tenido un desarrollo exitoso en muchos países de Europa, Norteamérica y Oceanía, por lo que es considerada una industria con gran potencial de generación de empleo, crecimiento económico y desarrollo local. En países latinoamericanos como México, Ecuador, Perú, Paraguay, Argentina, Colombia, Panamá, Costa Rica, Uruguay y Chile, si se genera el escenario legislativo propicio para definir o ajustar las regulaciones necesarias sería posible aprovechar esta industria.

Colombia, particularmente, tiene unas condiciones para el desarrollo de la industria muy favorables dados los bajos costos laborales, el clima, la demanda potencial, la luminosidad de 12 horas diarias, entre otras cosas (1). Según un estudio de Procolombia, las primeras aproximaciones hablan de un mercado exterior que podría equivaler al 0,4 % del PIB del país, en el corto plazo (2).

En julio de 2016 el gobierno colombiano expidió la Ley 1787 que regula el uso y la comercialización del cannabis medicinal en el país. Con esta decisión y una serie de resoluciones subsiguientes, Colombia se sumó a más de una decena de países que han puesto en práctica distintos tipos de reglamentación para explorar las ventajas de esta planta como alternativa farmacéutica. A través de la expedición de cuatro tipos de licencias (cultivo de cannabis psicoactivo, cannabis no psicoactivo, uso de semillas para siembra y fabricación de derivados) se abrió la puerta no solo a la investigación científica sino a un negocio que cada vez toma más fuerza en el mundo, y que algunos prevén que para el 2025 moverá cerca de 54 mil millones de dólares (3).

Una de las líneas de desarrollo e investigación la constituye los fármacos derivados de los fitocannabinoides, bien para uso humano o veterinario. La planta de cannabis es conocida desde la antigüedad. El uso terapéutico del cannabis ha sido documentado desde China en la farmacopea más antigua, el Pen-ts'ao ching (4) atribuida al emperador Shen-nung, quien gobernó alrededor del 2700 a. C. Investigaciones recientes informan hallazgos de material vegetal de la planta de cannabis en tumbas en Siberia con una antigüedad entre 2800 y 2400 años a. C. (5). En este texto se mencionan usos médicos del cannabis para dolores reumáticos y malaria (6). El médico persa Avicenna, autor del Canon de Medicina, registró el uso del cannabis para el tratamiento de cefalea intensa, heridas infectadas, dolencias reumáticas y edema (7).

De otro lado, el médico inglés O' Shaughnessy, mediante sus observaciones del uso tradicional del cannabis en India, describió tratamientos de tétanos y enfermedades convulsivas (8), dando paso a la adopción del cannabis como parte de la farmacopea británica y, posteriormente, la de Estados Unidos.

En Estados Unidos, el cannabis fue ampliamente utilizado como medicina de patente durante el siglo XIX y principios del siglo XX, descrito en la farmacopea por primera vez en 1850. La restricción federal del consumo de cannabis se produjo en 1937 con el Ley de impuestos a la marihuana (9). Posteriormente, el cannabis se eliminó de la farmacopea de Estados Unidos en 1942; las sanciones legales por la posesión aumentaron en los años 50 y llevaron a una prohibición federal bajo la Ley de Sustancias Controladas de 1970 (10). Estas leyes contribuyeron a crear limitaciones a la investigación mediante restricciones a la adquisición de cannabis para fines académicos y científicos, y solo desde hace un poco más de

una década varios países del mundo iniciaron un proceso para despenalizar el cannabis en usos médicos y muchos han avanzado incluso al consumo recreativo.

Esta revisión de alcance -scoping review-, busca indagar por los desarrollos y avances entorno al cannabis medicinal que se han tenido a nivel departamental, nacional e internacional, con el fin de servir de insumo para proyectos regionales y municipales, liderado por Ruta N y la Escuela contra la Drogadicción que busca convertir a Medellín y Antioquia en líder de la industria del cannabis medicinal en Colombia. A partir de una revisión bibliográfica de los últimos 10 años, se desarrollan los siguientes apartados: la planta del cannabis y los métodos de extracción de cannabinoides; farmacología del cannabis; sistema endocannabinoide; medicina basada en la evidencia y cannabis medicinal; la industria farmacéutica del cannabis medicinal en el mundo; el estado de la cuestión de la industria farmacéutica del cannabis medicinal en Colombia; legislación colombiana en relación con la industria de productos farmacéuticos con base en cannabinoides; las perspectivas del cannabis medicinal en Colombia y un apartado de conclusiones y limitaciones. Su fin es el de servir de texto de consulta para los interesados en investigar, innovar y desarrollar productos en cualquiera de los eslabones de la cadena de la industria de cannabis medicinal en el país.



2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión exploratoria o Scoping Review de la literatura académica sobre los desarrollos y avances entorno al cannabis medicinal, utilizando el marco metodológico de Arksey y O'Malley (11). Nuestro objetivo era mapear la evidencia científica existente sobre el cannabis medicinal a nivel regional, nacional e internacional y, organizar la información en un texto asequible para investigadores e innovadores que deseen adelantar proyectos de I +D +I en este tema en el Departamento de Antioquia.

Etapas 1: identificar la pregunta de investigación

Siguiendo las pautas para las revisiones de alcance, desarrollamos una pregunta de investigación amplia para nuestra búsqueda de literatura, preguntando qué dice la evidencia científica sobre el cannabis medicinal.

Etapas 2: identificar los estudios relevantes

En nuestra revisión se incluyeron artículos teóricos y empíricos publicados entre enero de 2010 y diciembre del 2020 en revistas revisadas por pares. Nuestro enfoque se centró en revisar la literatura relacionada con el cannabis medicinal y establecer la evidencia que sus usos ha tenido hasta el momento para el tratamiento de dolencias en humanos. Excluimos los artículos que tenían más de 10 años, y aquellos no publicados en inglés o español, incluido este último idioma por el interés de explorar los desarrollos de la investigación en la región de Antioquia y en Colombia. Al emplear combinaciones de palabras claves en inglés y español (cannabis medicinal, usos terapéuticos del cannabis medicinal, medicina basada en la evidencia y cannabis medicinal, eficacia del

cannabis medicinal, seguridad del cannabis medicinal, revisiones sistemáticas y cannabis medicinal, metaanálisis y cannabis medicinal, uso en humanos de cannabis medicinal) se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, MedLine, Biblioteca Crochrane, Scopus. También examinamos las listas de referencias de los artículos que aparecieron en nuestra búsqueda original para asegurarnos de no perder ninguna literatura relevante.

Etapa 3: selección de literatura

La búsqueda inicial arrojó 276 registros. Las publicaciones se importaron a un administrador de referencias y se analizaron para determinar su elegibilidad. Del total de artículos, 98 publicaciones se sometieron a revisión de texto completo y se incluyeron en nuestra revisión de alcance. Se priorizaron las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, las publicaciones más actualizadas, los informes de agencias internacionales gubernamentales, las guías de cannabis medicinal publicadas por los gobiernos que más desarrollo han tenido en este tema. Durante la selección inicial de resúmenes, se excluyeron 66 registros por ser duplicados, 69 por aportar información redundante sobre el tema; 36 registros se excluyeron, después de leer el artículo completo por no aportar datos de interés y 7 artículos se excluyeron porque no se pudieron recuperar. Los 98 artículos restantes se incluyeron en la revisión.

Etapa 4: trazar los datos

Se creó una herramienta de extracción de literatura en Microsoft Excel para registrar el autor, fecha de publicación, ubicación, tipo de artículo (empírico, informe, editorial, revisión) y tema abordado. Los autores codificaron los datos de manera

inductiva, primero leyeron cinco artículos de forma independiente y generaron tópicos a partir de los datos, luego se discutió esa codificación y se desarrolló un esquema de codificación que posteriormente se aplicó a diez artículos más. Se refinó y se determinó el esquema de codificación y lo usamos para codificar el resto de los datos. Cuando hubo desacuerdos sobre la delimitación de los temas, se discutió y se llegó a un consenso.

Etapas 5: cotejar, resumir e informar los resultados

Los temas derivados inductivamente de los datos incluyeron: 1). La planta del cannabis y los métodos de extracción de los cannabinoides; 2). Farmacología del cannabis; 3). Sistema endocannabinoide; 4). Medicina basada en la evidencia y cannabis medicinal; 5). La industria farmacéutica del cannabis medicinal en el mundo; 6). Estado de la cuestión de la industria farmacéutica del cannabis medicinal en Colombia; 7). Legislación colombiana en relación con la industria de productos farmacéuticos con base en cannabis y 8). Perspectivas del cannabis medicinal en Colombia. Cada artículo se codificó en función de su relevancia para los temas principales y, si justificaba, el enfoque secundario. Por lo tanto, un artículo podría haberse codificado en más de una categoría.



3. LA PLANTA DEL CANNABIS

El origen de la planta se registra en China y Turquestán hace más de 5000 años, donde se constatan vestigios de tela hechas de fibras de cannabis (12). Posteriormente, la marihuana llegó a Corea (2000 a. C.) y a la India (1000 a. C.), con intereses textiles, como fuente de alimentos y con fines medicinales (13). A mediados de este periodo, el cultivo de cannabis se extendió a Medio Oriente, lo cual, influyó junto con la India en la propagación de cultivos por Europa, Asia y África. Así mismo, hacia 1606, el cáñamo fue introducido y cultivado en Nueva Escocia (14).

La llegada del cannabis en América fue a través de Cristóbal Colón, que portaba en sus embarcaciones velas y cuerdas hechas de cáñamo. En la época de la conquista, se autoriza el cultivo de la planta para fines textiles e industriales. En Colombia, estos cultivos se establecieron por primera vez, sobre la Sierra Nevada de Santa Marta a principios del siglo XVII con fines de aprovechamiento para fibra de cáñamo, siendo luego reemplazada por la cabuya (15).

En términos investigativos, el profesor británico O' Shaughnessy, fue el primero en publicar un artículo sobre propiedades



analgésicas, antiespasmódicas y relajantes musculares del cannabis, en 1839, dando apertura a más de cien estudios científicos sobre esta planta y sus propiedades en los 70 años siguientes. El inicio del descubrimiento del primer elemento activo de la marihuana tuvo lugar en 1857, por H. y T. Smith; más tarde, se obtuvo en estado puro, donde se le dio el nombre de cannabinol, el cual, no produjo ninguno de los efectos psicológicos de la marihuana, por

el contrario, se reconoció por sus efectos analgésico, hipnótico y antiespasmódico. Un siglo más tarde, en 1964 se logra aislar otro elemento, el tetrahidrocannabinol (THC) por la Universidad de Jerusalén, logrando explicar sus mecanismos de acción, y en investigaciones posteriores se expone que la mayoría de los caracteres psicoactivos del cannabis se deben a este elemento (16).

Con respecto a los usos que se le han dado al cannabis a lo largo del tiempo, estos han dependido en gran parte de la cultura, sea con fines espirituales, recreativos, medicinales, intereses textiles, culinarios, entre otros. Molina, apunta “culturalmente, la droga ha estado presente en muchos aspectos importantes de la vida y de la sociedad; utilizada con propósitos distintos: acercarse a Dios, observar el cosmos desde fuera, integrarse en un colectivo, mostrar un estatus social, huir de tensiones y aliviar el dolor, entre otras intenciones” (16).

Según los gustos y los países, la forma de uso de la planta se ha dado en diferentes formas, ya sea en bebidas, ingerida, mezclada con café, té o tabaco y en preparaciones en pastelería; pero sin lugar a duda, el modo más usual es fumado.

Desde la perspectiva del origen del uso médico de la marihuana, su historia se puede observar en códices de la antigua China (2727 a. C.), como anticonvulsivo, entre otros. Mientras que, en América, se conocen sus usos medicinales hacia los años posteriores a la conquista, donde los sacerdotes jesuitas en el noroeste de México extienden su uso para dolores musculares, de muelas, con efecto tranquilizador, entre otros; así mismo, usado como medicina espiritual de los chamanes (17). Hacia 1606, se reconoce al primer boticario canadiense, Louis Hebert, con interés en las plantas y su uso medicinal, por tanto, en las plantaciones del cannabis con fines medicinales (18). Otra referencia del cannabis medicinal en Occidente fue el médico irlandés William Brooke O’Shaughnessy, quien la usó para el cólera, el tétano y las convulsiones infantiles, luego de hacer ensayos en animales (19).

Hacia 1851, el cannabis se incluyó en la tercera edición de la farmacopea de Estados Unidos por primera vez, disponible sin receta, donde se reconocían sus efectos analgésicos en múltiples dolencias, incluyendo la migraña y las úlceras, así como en la inducción del sueño (20). En 1877, se reconoció su uso para aliviar las convulsiones epilépticas en Arabia y, se reconfirma el uso para el mismo fin, hacia 1881 en el Reino

Unido (21). En otras culturas, como en la india, persa, romana, también se usó el cannabis para aliviar diversos malestares y dolores, como la gota, el reumatismo, el síndrome premenstrual e infecciones como la malaria (22).

En términos generales, esta planta tiene diversos efectos terapéuticos en inmunosupresión, broncodilatación y analgesia (23). Por su parte, el componente del CBD del cannabis puede ser efectivo en el tratamiento del Parkinson y la esquizofrenia resistente a otros tratamientos (24), así mismo, tiene propiedades neuroprotectoras y antioxidantes (25).

Hoy en día, el cannabis, es cultivado en todos los continentes y conocido por múltiples nombres, donde se cultiva de forma legal para uso textil y de forma ilegal para autoconsumo en la mayoría del mundo. Turquía, la India e Irán son los mayores consumidores a nivel mundial. Por último, al ser una planta de fácil cultivo, especialmente en zonas cálidas, ha resultado difícil su control, así mismo, por su expansión como plantación para uso medicinal (16).

En relación con la prohibición del cannabis, la primera de la que se tiene referencia se da en Egipto hacia 1800, cuando Napoleón Bonaparte pretende evitar “delirios violentos y excesos

de toda especie”. En cuanto a América, en Estados Unidos, se prohíbe hacia 1937, pues se asoció a conductas violentas y crímenes, lo cual, provoca la aparición del mercado negro, y en consecuencia la corrupción (26). Al mismo tiempo se dio un señalamiento y persecución a los consumidores, pues se asociaban a un comportamiento antisocial, delincuencia, locura, debilidad mental, prostitución. También, se suspenden más de treinta preparados farmacéuticos, pues era el cannabis un componente obligatorio de estos (16).

3.1. Aproximación morfológica, genotípica y fitoquímica del cannabis.

Las plantas de cannabis poseen una clasificación bastante amplia, la cual depende de sus usos y de sus componentes químicos. Debido a su contexto de ilegalidad y a su inclusión en la lista I y IV de sustancias fiscalizadas a nivel mundial (27) su cultivo, investigación y aprovechamiento ha estado fuertemente limitado y prohibido. Sin embargo, algunos estados miembros de la Organización de Naciones Unidas han legislado progresivamente a favor de la despenalización para promover su investigación y aprovechamiento, principalmente en el campo médico y la producción industrial y textil.

El cannabis es una planta anual que pertenece a la familia Cannabáceas. Fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus (28). En 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *Cannabis indica*. Actualmente, el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además de una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica*.

López et al. (29) describen al cannabis como una planta herbácea anual de hasta 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores; mientras que, las femeninas son densas, pero con pocas flores (de 5 a 8). Las flores masculinas son pediceladas, con perianto de 5 tépalos; y las femeninas son sésiles, con perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en el



fruto, ovario con un solo óvulo y 2 estigmas. El fruto es un aquenio, con una sola semilla, ovoide, algo comprimida, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto.

Hillig (30) agrupó las variedades de cannabis en cuatro subespecies; tres en función de sus diversas características morfológicas y bioquímicas, y otra caracterizada en gran parte por su hábito de

crecimiento espontáneo, a saber, subespecies indica, afghanica, chinensis y kafiristánica.

Subespecie indica: las variedades de cannabis subespecie indica se extienden desde el sudeste asiático hasta el oeste de la India y África. Esto es lo que Lamarck describió *Cannabis indio* (30). Las poblaciones de subespecies indica se caracterizan por tener un alto contenido del principal componente químico denominado delta 9 Tetrahidrocannabinol o THC, con poca o ninguna cantidad de cannabidiol o CBD, el segundo cannabinoide más común. En el siglo XIX, estas variedades psicoactivas llegaron a la región del Caribe del Nuevo Mundo, y se extendieron por toda América Central y América del Sur a un ritmo constante.

Según la investigación de Hillig, ahora llamamos a los miembros de *Cannabis subsp. indica* variedades de droga o psicoactivas, de hoja estrecha o NLD (*narrow-leaf drug*) o de hoja ancha BLD (*broad-leaf drug*) porque producen THC y por lo tanto son variedades psicoactivas (30).

Subespecie afghanica: se originó en Afganistán y en el vecino Pakistán, donde se cultivaban tradicionalmente para fabricar hachís tamizado. Desde 1974, cuando el profesor de Harvard Richard Schultes describió por primera vez en inglés el cannabis

afgano, se hizo evidente que representaba un tipo psicoactivo o droga antes desconocido para los occidentales. Su estatura baja y robusta, y sus amplias hojas de color verde oscuro la distinguían de las variedades más altas, de un verde más claro y con ramificaciones más laxas (12).

A finales de 1970, las semillas de las variedades para hacer hachís Afgano llegaron a Europa y a América del Norte y se diseminaron rápidamente entre los cultivadores.

Subespecie chinensis o cáñamo: El tercer grupo corresponde con la subespecie chinensis que comprende los cultivares de fibra y semillas tradicionales de Asia oriental, denominada cáñamo de hoja ancha o BLH (*broad-leaf hemp*) (12). Igual que otras subespecies, las variedades chinensis poseen el potencial genético para producir THC psicoactivo, pero las limitaciones culturales de Asia oriental propiciaron la selección de estas variedades por el valor económico de su fibra y semillas, en lugar de su potencial psicoactivo. Este tipo de plantas de cannabis tenía en mayor proporción el cannabinoide cannabidiol o CBD, aunque en niveles relativamente bajos. Las culturas asiáticas y europeas tienen muchos usos parecidos para las fibras y las semillas de cáñamo.

Subespecie kafiristánica: esta incluye poblaciones que crecen espontáneamente como plantas silvestres. Hillig (2013) planteó la hipótesis de que podría ser el ancestro de las variedades de droga o psicoactivas de hoja estrecha o NLDA (narrow-leaf drug ancestor). Esta subespecie corresponde con variedades no domesticadas (30).

Las cuatro subespecies anteriormente descritas, han servido a la literatura existente como base clasificatoria y taxonómica de algunos de los genotipos de cannabis descritos y registrados en casos puntuales. No obstante, todas las subespecies comparten un asunto que se ha convertido en criterios modernos para su identificación y caracterización, esto es el componente fitoquímico, en tanto se han caracterizado compuestos que aparecen en mayor o menor proporción, pero bajo una misma estructura molecular. La no existencia de un consenso universal sobre la clasificación genética del cannabis ha ocasionado que aumente el interés por los procesos de analítica de la fitoquímica de esta planta, pues los resultados arrojados corresponden con moléculas de alto valor terapéutico y medicinal, y el complejo asunto de su prohibición y fiscalización.



4. EL CANNABIS LEGAL Y EL REGISTRO DE SUS SEMILLAS

Las variedades con mayor concentración de CBD y con niveles bajos de THC, alcanzaron legitimidad y reconocimiento internacional cuando fue posible insertarlas en un marco legal y otorgar registros a diferentes materiales y semillas con estas características. El listado de variedades protegidas y registradas por primera vez en la historia incluye, entre muchos otros, a los materiales Fedora 17, Felina 32, Finola, Ermes y Kompolti, cuyo uso industrial a gran escala permitió su certificación como semilla reconocida para cultivo a nivel internacional (31).

Así mismo, fue posible reconocer y proteger variedades con alta presencia de THC y bajos niveles de CBD, en donde se pueden encontrar registradas las variedades Uso 31 y Medisins, pero su cultivo atraviesa mayores restricciones que las tipo cáñamo o con fines industriales, y dependen de cada regulación estatal para su acceso (31).

Es importante destacar que el cannabis, al ser una planta difundida por todo el mundo y cultivada bajo una diversidad de condiciones ambientales, pisos térmicos y situaciones estacionarias, es objeto de constante hibridación, en tanto los criadores de semillas o Breeders se han esforzado por obtener características especiales que pueden incluir a plantas de las dos clasificaciones cáñamo y droga para, conseguir un nuevo material con características genéticamente mejoradas (32).

En Colombia el registro del cannabis no es ajeno a este contexto internacional. Desde el 2017 se ha creado un conglomerado normativo y procedimental para desarrollar el proceso de registros de variedades de cannabis, las cuales se inscriben en un Registro Nacional de Cultivares Comerciales, favoreciendo su uso, aprovechamiento e investigación, y garantizando el control de la siembra de estas. Siguiendo los criterios fitoquímicos internacionales emitidos por los organismos multilaterales, la legislación colombiana clasifica al cannabis como cannabis psicoactivo a aquellas plantas que su contenido en flor o extracto de su resina posea más del 1% de THC, y como no psicoactivo aquellas que posean menos del 1% de THC sin importar la cantidad de CBD que pueda contener (33).

De esta manera, y con los lineamientos institucionales consignados por el gobierno nacional, se inscribieron un total de 499 variedades de cannabis entre diciembre del año 2017 y abril del 2021. De estos materiales 283 corresponden con registros de cultivares de cannabis no psicoactivo y 216 con cultivares de cannabis psicoactivo.



5. FITOQUÍMICA DEL CANNABIS

Desde el punto de vista fitoquímico el cannabis presenta una amplia variedad de compuestos, pero hay un grupo de ellos que destaca sobre los demás y es el de los cannabinoides. En la planta los cannabinoides se sintetizan en los tricomas o pelos glandulares de las flores. Estas estructuras son importantes también desde el punto de vista de la identificación de la planta, pues junto con los pelos tectores, constituyen los elementos principales de la micrografía del cannabis (34).

Dayanandan y Kaufman (1976) han clasificado morfológicamente dos tipos de tricomas, los cuales al observar su estructura se dividen en glandulares y no glandulares, dando mayor relevancia a los primeros, toda vez que en las glándulas es donde se ha encontrado la proporción más elevada de cannabinoides (35). En esa misma línea, Mahlberg y Kim (2004) realizan una descripción detallada del tricoma glandular, donde fue posible establecer la composición química de la glándula y la ubicación de los principales fitocannabinoides, terpenoides y fenoles, y a partir de un barrido microscópico, evidenciaron los mecanismos de síntesis química y el comportamiento de diversos compuestos que, bajo una compleja interacción con la

planta y su metabolismo, permiten reconocer los tejidos y células involucrados en su desarrollo (36).

Estos avances relacionados con el desarrollo de los fitocannabinoides sugieren que las plantas femeninas son las responsables del desarrollo de tricomas glandulares, y debido a su exposición al ambiente, atraviesan complejos escenarios de degradación y maduración de estos. El proceso de síntesis de los metabolitos secundarios y la posición de los fitocannabinoides puede describirse de la siguiente manera:

Las glándulas secretoras de tallos sésiles y capitados son sitios de acumulación de cannabinoides. Los análisis muestran que estos abundan en glándulas aisladas de brácteas u hojas de plantas pistiladas. Los cannabinoides se concentran en la cavidad secretora formada como una cavidad intrapared en la pared externa de las células del disco. Los plástidos especializados, los lipoplastos en las células del disco sintetizan sustancias lipofílicas, como los terpenos, que migran a través de la membrana plasmática hacia la pared celular adyacente a la cavidad secretora. Estas sustancias ingresan a la cavidad como vesículas secretoras (36).

En la figura 1 se observa la posición de la glándula en el tricoma y el proceso de síntesis de algunos fitocannabinoides. Tanto para las glándulas capitadas-sésiles como para las de tallo capitado, una célula epidérmica se agranda y se divide varias veces para formar un nivel de células de disco en un estípote corto adherido a las células basales en la epidermis de la hoja o bráctea. La pared exterior de las células del disco se divide tangencialmente para iniciar una cavidad dentro de la pared, a través de la parte superior de toda la superficie de la glándula. Esta cavidad se agranda a medida que se acumulan secreciones en ella. La parte exterior de la pared permanece asociada con la cutícula para formar la pared subcuticular.

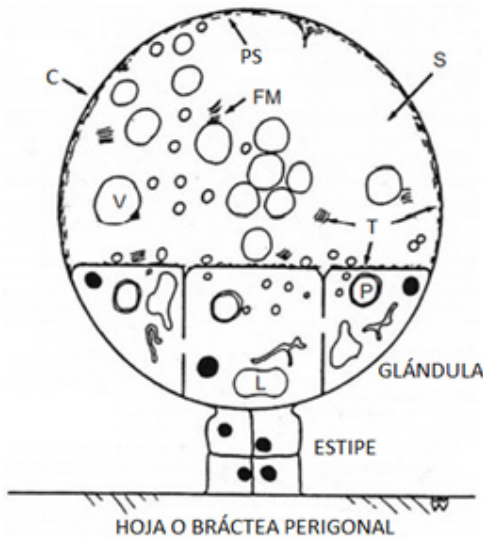


Figura 1. Glándula secretora madura
Fuente: J Ind Hemp (2004)

Cutícula (C) pared subcuticular (PS) vesículas secretoras (V) cavidad secretora (S) lipoplastos (P) áreas hialinas (círculos pequeños) matriz fibrilar (FM) Vacuola (L) El THC (T) se encuentra en las paredes, la matriz fibrilar, el rasgo superficial de las vesículas y la cutícula, pero no en el interior de las vesículas. Fuente Mahlberg PG, Kim ES. Accumulation of Cannabinoids in Glandular Trichomes of Cannabis (Cannabaceae). J Ind Hemp.

5.1. Los fitocannabinoides

Los cannabinoides son una clase de compuestos especializados sintetizados por la planta como metabolitos secundarios, por lo que esta no depende de ellos para su subsistencia. Están formados por la condensación de terpeno y fenol precursores. Incluyen estas formas más abundantes: el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabicromeno (CBC) y cannabigerol (CBG). Otro cannabinoide, el cannabinol (CBN), se forma a partir del THC como producto de degradación y puede detectarse en algunas cepas de plantas. Por lo general, THC, CBD, CBC y CBG ocurren juntos en diferentes proporciones en las diversas cepas de plantas. En las cepas de fibra, CBD/CBC se encuentran en concentraciones altas y THC en concentraciones bajas; en las variedades de fármacos el THC es alto y el CBD/CBC puede ser bajo (37).

Otros cannabinoides presentes en la planta son el cannabiciolol (CBL), el cannabigerol (CBG) y el monometileter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT), dehidrocannabifurano, cannabicitrano, cannabiripsol que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de Cannabis valorada (38).



Los terpenos: Otros compuestos químicos de importancia se denominan terpenos, los cuales juegan un papel determinante en la ruta química de los cannabinoides y su efecto, ya que se encuentran en proporciones elevadas, caracterizados por sus propiedades organolépticas y ser responsables del aroma, pero debido a su volatilidad y ruta metabólica son menos abundantes que los cannabinoides. Los terpenos están interrelacionados con los cannabinoides en su acción como fármaco. En los tricomas glandulares se ha detectado en mayor proporción los terpenos mirceno, limoneno, pineno, linalool, beta cariofileno, terpineno, nerolidol y fitol, entre muchos otros (39).

Los flavonoides: Aparecen en tercer lugar como compuesto mayoritario en el cannabis, cuya estructura corresponde con compuestos naturales que por su capacidad biosintética intervienen en el efecto producido por los cannabinoides y terpenos, dando lugar a formulaciones de espectro completo para tratar una variedad de patologías que tienen un mayor potencial cuando se combinan cannabinoides, terpenos y flavonoides respecto a su utilización de manera aislada. Pollastro et al (2015) caracterizaron más de 20 flavonoides, entre los que se encuentran en mayor abundancia el kaempferol, apigenin, luteolin y quercetin.

La literatura existente es mucho más extensa en el estudio de los cannabinoides, mientras que en los terpenos y flavonoides del cannabis es más escasa la información y los análisis, lo que hace necesario desarrollar líneas de investigación que puedan ampliar las propiedades y características de estos dos últimos compuestos, pues su presencia en los tricomas glandulares arroja diversas luces sobre los procesos farmacológicos de productos derivados del cannabis que no pueden pasarse por alto.



5.2. Usos de los cannabinoides, terpenos y flavonoides

Aunque los cannabinoides se han estudiado durante varios años, solo recientemente se han evidenciado sus mecanismos y estructuras moleculares y su acción sobre enfermedades específicas, así como alteraciones en el SEC producidas por enfermedades y condiciones que se expresan con inflamación, dolor crónico, enfermedades autoinmunes y una variedad de trastornos en diferentes órganos. Los dos principales cannabinoides el THC y el CBD, se han utilizado para evaluar sus efectos en la salud humana y descubrir alternativas terapéuticas al uso de opiáceos y demás fármacos que se prescriben frecuentemente en ciertas enfermedades.

El THC no solo es el responsable del efecto psicoactivo en la planta, sino que aparece como el cannabinoide con mayor desarrollo e interés por su presencia mayoritaria en el grupo de los fitocannabinoides y su uso extendido en diversos países. El THC se ha estudiado como un importante antiemético que puede reducir las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia u otras enfermedades (40).

6. EXTRACCIONES DE CANNABINOIDES

El cannabis contiene una variedad de componentes químicos, los cuales deben ser extraídos de la planta para poder aprovechar sus múltiples beneficios. Existe una diversidad de métodos para obtener estos compuestos, que en sus principales y más abundantes formas se encuentran como cannabinoides, terpenos y flavonoides (41). Estos métodos responden a procesos diferenciados de separación del material vegetal de los tricomas glandulares, y cada uno de ellos presenta formas particulares de realización para obtener un tipo de materia prima cruda, que posteriormente es utilizada para la elaboración de medicamentos, cosméticos o preparaciones comestibles.

Las condiciones de ilegalidad y proscripción a la que se ha visto sometida la planta de cannabis, ocasionó una expansión y popularización de métodos rudimentarios y poco seguros de extracción, enfocados principalmente en la obtención de fitocannabinoides para ser consumidos de forma inhalada (27). Sin embargo, los métodos de extracción han variado a lo largo de la historia, donde el paso de técnicas manuales y artesanales a procesos más sofisticados en laboratorios y ambientes controlados ha requerido la aplicación de avances tecnológicos para maximizar la calidad del producto obtenido.



6.1. Métodos de extracción mecánica

El primero de los métodos de extracción mecánica corresponde con la aparición del llamado hachís, realizado a partir de un proceso de extrusión o exprimido manual de la planta de cannabis para recolectar la resina directamente, este requiere una prensa simple para formar una pasta compacta de color marrón, la cual se consume de forma inhalada mezclada con tabaco o cannabis seco molido. Su producción se localizaba en países como Marruecos, que según datos de la encuesta de Supervisión de Cultivos realizada por UNODC y el gobierno marroquí, evidenciaron que para 2003 los cultivos ocupaban una superficie de 134 mil hectáreas que producían más de 3 mil toneladas anuales de hachís, convirtiéndola en la extracción de cannabis más utilizada en todo el mundo (42).



El Rosin es un extracto de aceite de cannabis, obtenido a través de métodos mecánicos y consiste en realizar aplicaciones controladas a la planta de presión y calor, por medio de prensas hidráulicas o neumáticas que evitan la necesidad de utilizar solventes para obtener la resina. Este método de extracción mecánica se caracteriza por su baja complejidad (43), y puede emularse con instrumentos caseros como planchas simples. En este la flor de cannabis es cubierta por filtros de papel y sometida a alta presión mecánica para obtener el aceite que no logra separarse del material vegetal, ocasionando aparición de clorofila, grasas y lípidos, y material contaminante que lo convierten en un método de baja calidad.

6.2. Métodos de extracción con solventes

Las formas mecánicas se han encontrado ante importantes limitantes como el exceso de material vegetal en la materia prima resultante del proceso de extrusión, pues se entienden como contaminantes que precisan de procesos posteriores de refinamiento, purgado o winterización (44). De ahí la necesidad de utilizar solventes y desarrollar procesos de extracción mucho más cualificados que disminuyan la aparición de contaminantes en el extracto, y permitan obtener los componentes principales de la planta. Un solvente o disolvente, siguiendo a Stockburger (2016) es aquella sustancia que permite la dispersión de otra sustancia en esta a nivel molecular, y constituye el medio dispersante de la solución (45). A continuación, se describen los principales métodos de extracción con solventes.

Bubble Hash o extracción con hielo seco: El dióxido de carbono (CO_2) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en estado sólido es estéril, incoloro e inodoro, no deja residuos peligrosos para el consumo y no es inflamable. Es idóneo para la extracción debido a sus bajas temperaturas que permiten aprovechar toda la flor y evitar el uso de solventes orgánicos (45).

El procedimiento es sencillo, en una malla se deposita el CO_2 con la flor, esta se congela ligeramente al entrar en contacto y se adhiere a las partículas de hielo seco, mediante agitación se obtiene un fino polvo dorado llamado hash de apariencia cristalina, cuando la agitación deja de hacer efecto, el material remanente se extrae, hasta que la resina deje de aparecer.

Extracción con etanol: El etanol es un solvente que ha ganado protagonismo como método que permite extraer cannabinoides y componentes como terpenos, para que estos se encuentren disponibles en formas altamente concentradas, seguido de una fase de evaporación del solvente para su uso. Sin embargo, tal y como lo señalan Romano y Hazekamp (2013), como resultado de la viscosidad del material resultante, mientras más concentrado llega a ser un extracto más difícil será eliminar su disolvente residual, y siempre habrá una pérdida de terpenos a cambio de una menor cantidad de residuos del solvente al aplicar más calor para prolongar la evaporación. En el caso del etanol, su naturaleza polar y su capacidad de disolverse en agua hace que durante el proceso se extraigan, además de cannabinoides, compuestos indeseados, como

grasas, ceras y clorofila, lo que le otorga un color verde al producto final (46).

Destilación por arrastre de vapor. Es el método utilizado tradicionalmente para obtener la esencia de las plantas. Consiste en calentar agua en un matraz de vidrio, el vapor se dirige a otro matraz donde se encuentra el material vegetal y por una salida va a una columna de condensación, donde finalmente se obtiene agua y aceite, se destila para obtener el aceite. Es la técnica menos utilizada debido a que no es eficiente, difícil de cuantificar la cantidad de cannabinoides finales, y a ciertas temperaturas, se pueden perder propiedades químicas. La destilación es un método en el que se utiliza una fuente de calor, por lo que solo es aplicable a metabolitos secundarios termoestables. En el arrastre de vapor, este se obtiene en un generador externo o incorporado al equipo, y posteriormente se inyecta en el interior del extractor, atravesando el material vegetal a procesar. En este proceso de extracción el aceite esencial crudo tiene un retorno del condensado que se decanta, y se obtiene a través de una rama lateral del equipo (47).

Extracción con butano o BHO (Butane Hash Oil): Este método se lleva a cabo con butano líquido que, al entrar en contacto con el

material, arrastra cannabinoides y terpenos de la planta. Primero el material seco se introduce en un tubo de acero o vidrio para tener contacto con el material y remover los compuestos hidrofóbicos de la planta, sigue su camino a un filtro al final del tubo, dejando atrás como residuo material vegetal (44). El extracto debe ser purgado para retirar el butano, obteniendo un material rico en cannabinoides y terpenos con trazas mínimas de solvente, debido a que al usar el producto final, los remanentes de butano pueden causar alucinaciones, convulsiones y seguir con daños cardíacos, insuficiencia orgánica, dificultades para respirar y anoxia (48). Retirar la mayor cantidad de solvente es indispensable, por lo que se calienta hasta ebullición en un horno de vacío, placas agitadoras u otros equipos que aseguran el menor riesgo posible.

Extracción con dióxido de carbono (CO₂): Esta es una técnica de extracción que se puede usar para extraer cannabinoides presentes en una muestra vegetal, como lo son el THC y el CBD, mediante el uso de dióxido de carbono CO₂, el cual al igual que los cannabinoides es de naturaleza apolar (46), lo que facilita la extracción de productos de interés. El CO₂ como solvente es uno de los más seguros, y ha sido catalogado por la FDA (Food And Drugs Administration) como seguro para extracciones

industriales, con la gran ventaja que hay menos riesgo de comprometer los componentes volátiles presentes en el cannabis debido a la temperatura de operación, además que presenta gastos energéticos bajos, pues no hay necesidad de suministrar energía para separar al solvente del extracto. Existe sin embargo la desventaja de la presión de operación, supone un costo agregado debido a la necesidad de equipos especializados en el manejo de altas presiones (44).

Para esto se usa el CO₂ líquido en condiciones supercríticas de presión y temperatura, el material vegetal sólido se carga a una cámara de presión, donde se bombea el CO₂, los cannabinoides se disuelven en este y forman una solución, esta pasa a una cámara de asentamiento, donde los sólidos se precipitan separándose del CO₂, el cual es extraído y comprimido para futuras extracciones. Sin embargo, el CO₂ también extraerá ceras, lípidos y otros componentes apolares (46).



7. FARMACOLOGÍA DEL CANNABIS

La farmacología es la ciencia que estudia la composición, las propiedades y la acción terapéutica de los medicamentos (49). En ella se aborda lo que el cuerpo le hace a los fármacos o drogas (farmacocinética) y lo que estos le hacen al organismo (farmacodinamia)

La dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos se conoce como la farmacocinética. Para que un medicamento llegue a los sitios donde va a actuar debe alcanzar las concentraciones adecuadas para generar un efecto (50).

Si bien la dosis que se administra tiene relación con la concentración que se alcanza, factores como la tasa de absorción, distribución, localización, biotransformación y eliminación, determinarán la disponibilidad y el tiempo para generar un efecto (50). A continuación, ahondaremos de manera específica en la farmacocinética del cannabis.

Absorción. La vía a través de la cual se pueden administrar y absorber los cannabinoides es variada. Dentro de las vías más utilizadas, ancestral y recreacionalmente, encontramos la vía inhalada y oral. En la actualidad se conoce de otras administraciones como la oftálmica, rectal y dérmica en

búsqueda de efectos localizados de las cuales hasta el momento no se ha detectado un mayor beneficio (41).

La vía de administración determina la concentración real de medicamento que ingresa al cuerpo y además la velocidad con la cual este proceso se realiza. Entender esto nos ayudará a obtener el mayor beneficio de cada sustancia y su presentación.

Como veremos a continuación, las vías de absorción rápida son las más adecuadas para el manejo de síntomas agudos que requieren de un efecto inmediato, mientras aquellas que llevan a una absorción lenta se prefieren para el manejo de síntomas crónicos.

Al respecto se ha identificado que el THC logra concentraciones en sangre en pocos segundos cuando una persona realiza una inhalación de un cigarrillo o pipa (51). Alcanza concentraciones máximas en sangre en tan solo 3 a 10 minutos con una biodisponibilidad que oscila entre el 10 al 35 % (52,53). Dicha variabilidad depende en gran medida de la profundidad y velocidad con la cual se realicen las inhalaciones, logrando una mayor biodisponibilidad los sujetos que fuman regularmente (53).

En contraste con la vía fumada o vaporizada, la oral es conocida como una de absorción lenta y errática, donde su velocidad de absorción y concentraciones depende de múltiples factores externos, por esto los rangos de concentraciones máximas se pueden alcanzar entre 60 a 120 minutos (54), presentando incluso picos de ascenso posterior a este tiempo y manteniéndose por 4 (55) a 6 horas en pacientes con condiciones especiales (ej.: cáncer) (56).

Al usar la vía oral, la absorción y posterior biodisponibilidad se puede ver afectada por el consumo de alimentos, estudios realizados con soluciones orales de CBD han demostrado una mejor absorción al consumirse inmediatamente después de las comidas, idealmente con algún contenido graso. Silmore y colaboradores proponen que esto se debe más a los vehículos utilizados como el aceite de sésamo, que a las propias características del CBD (57).

De otro lado, otro factor que afecta la biodisponibilidad y las concentraciones del cannabis cuando se administra por vía oral, es que los medicamentos pasarán al hígado para ser metabolizados incluso antes de que se su efecto se produzca, a esto lo conocemos como la metabolización de primer paso. Lo anterior lleva a que la biodisponibilidad en sangre del THC se reduzca del 4

al 12 % o menos según estudios realizados (58). Para el caso del CBD, el tiempo medio hasta la concentración máxima (Tmax) para la administración oral ha sido muy variable, con hallazgos que van desde 1 hora a 6,13 horas después de la ingestión (59-61).

La vía oftálmica no ha sido de interés para la administración de los cannabinoides. Un estudio en conejos por Chiang y colaboradores reportaron que la administración de un sustrato oleoso rico en THC alcanzó su concentración máxima en 1 hora, y se mantuvo durante varias horas. Adicionalmente, la biodisponibilidad fue similar a la encontrada en el consumo oral, incluso más alta iniciando desde un 6 a un 40 % (62).

Para la administración por vía rectal la presentación utilizada con mayor frecuencia son los supositorios, para que el THC pueda ser absorbido por esta vía se requiere de alto contenido de grasas. La absorción en mucosas suele ser mucho más rápida que la oral, aunque no se cuentan con datos exactos del tiempo en el cual se alcanzan las concentraciones máximas, algunos estudios han mostrado que la biodisponibilidad suele ser mucho mayor que la vía oral, con valores de hasta 13,5 % (63,64). Esta resulta ser una vía alternativa interesante, aunque su elaboración suele ser más complicada.

Otra de las vías de administración que ha mostrado una buena y rápida absorción ha sido la vía sublingual. El CBD parece tener una Tmax más temprana que la administración oral de acuerdo a los estudios realizados por Guy y Flint en 2004 (65). En la actualidad esta es la vía de administración de cannabis medicinal más utilizada en nuestro país, consiste en la aplicación de extractos en vehículos oleosos debajo de la lengua. De esta forma se alcanzan concentraciones plasmáticas más rápido que en la vía oral y permite administraciones más cómodas por vehículos conocidos que la vía rectal.

Con respecto a la vía dérmica, se ha identificado en estudios en vivo en modelos de ratas de laboratorio que la forma ácida del THC, el delta8-THC tiene una mayor estabilidad con un mayor coeficiente de permeabilidad al combinarse con agua y ácido oleico en propilenglicol, alcanzando concentraciones efectivas en sangre (66).

Distribución: Una vez ingresan los cannabinoides al torrente sanguíneo estos se distribuyen en los diferentes tejidos. En principio el 90 % del THC que llega a la sangre se distribuye a través del plasma y el 10 % ingresa a las células sanguíneas, glóbulos rojos. Del 95 al 99 % del THC que se encuentra en el plasma, se une a las proteínas que van en este,

muy poco se une a la albúmina, un poco más a las lipoproteínas y en su mayoría a las demás proteínas plasmáticas (67).

El THC por tratarse de una sustancia altamente lipofílica, posee una alta afinidad con tejidos con alto contenido graso (68) como lo son el hígado, corazón, tejido graso, pulmón, yeyuno, riñón, bazo, glándulas mamarias, placenta, corteza adrenal, musculo, glándula pituitaria y tiroides (69). Lo anterior hace que los niveles en sangre caigan de forma rápida. Igualmente por ser una sustancia altamente lipofílica tiene una distribución rápida a través de la barrera hematoencefálica (70).

También llega a la placenta y al feto (71), y pasa a la leche materna y en este caso se acumula en la mismas, consumidoras habituales de THC pueden pasar niveles elevados de cannabis a sus hijos a través de la lactancia materna (72).

En cuanto al CBD se ha identificado que su vida media (T1/2) es de 14,39 a 16,61 horas posterior a una dosis única (59), y puede ser de 21,6 a 33,5 horas en niños con epilepsias refractarias (73). Al igual que en la absorción, la vida media del CBD se modifica con la ingesta de alimentos prolongándose incluso hasta 24,4 a 30,33 horas en adultos sanos (59).

Metabolismo: Las enzimas del hígado pertenecientes al citocromo P450 son las

encargadas del metabolismo del THC a través de hidroxilación microsomal y catálisis oxidativa. La subfamilia de isomerasas, la CYP2C, es la principal encargada de este proceso. Además del hígado, otros tejidos como el cardíaco y pulmonar pueden metabolizar el THC en una proporción mucho menor. Se han identificado alrededor de 100 metabolitos del THC, entre los principales encontramos el 11-OH-THC producido posterior a la hidroxilación, el cual se oxida en THC-COOH para ser glucuronidado formando el glucurónido de 11-nor-9-carboxi-THC, metabolito activo.

La clearance de una sustancia representa la limpieza de la misma en la sangre, se han identificado clearances más altas en consumidores hombres habituales de 60 L/h versus consumidores amateurs siendo 36 L/h (74). En otro estudio se identificó que esta clearance es mayor en hombres (14,9 3 3,7 L/h) que en mujeres (11,8 3 3,0 L/h) (54). Estas se consideran unas tasas elevadas, lo que apunta a que el THC se elimina de forma rápida del cuerpo.

El metabolismo al igual que la absorción depende en gran medida de la vía de administración, se logra un metabolismo superior al 95 % cuando el THC se administra intravenoso, aproximadamente a los 90 minutos, cuando se da vía inhalada de 3 a 4 horas,

siendo mucho más prolongada para la vía oral. A medida que el THC disminuye aumentan sus metabolitos de 3 hasta 20 veces las concentraciones de THC, disminuyendo rápidamente en 2 a 3 horas (51).

El CBD también es metabolizado en el hígado a través de la CYPXXX. Dentro de los metabolitos de interés encontramos el 6-OH-CBD, el 7-COOH-CBD y el 7-OH-CBD, donde este último posee gran relevancia en diversos estudios al reconocerse como metabolito activo (59,73,75).

Eliminación: La eliminación del THC se da principalmente por vía renal a través de la orina y en menor proporción por el sistema gastrointestinal por las heces. Como vimos anteriormente, el THC se aclara fácilmente del plasma por la distribución y metabolismo ya explicados, por otro lado, su eliminación del cuerpo se da de una forma mucho más lenta. Esto se debe a esa distribución tan amplia en diferentes tejidos, al igual que el THC su metabolito el THC-COOH puede tardar en eliminarse en promedio 7 días a dosis bajas de THC (51).

En un estudio realizado por Wall y colaboradores, encuentran que la vida media del THC ($t_{1/2}$) varió de 25 a 36 horas, siendo de 12 a 36 horas para su metabolito el 11-OH-THC y de 25 a 55 horas

para el THC-COOH, después de la administración oral o intravenosa en hombres y mujeres (54).

Una sola dosis de THC puede resultar en metabolitos en la orina generalmente durante 3 a 5 días. (76) El tiempo promedio hasta el primer resultado negativo en la detección de metabolitos de THC en orina fue de 8,5 días (rango 3-18 días) para usuarios poco frecuentes y 19,1 días (rango de 3 a 46 días) para usuarios habituales. Dado que la excreción urinaria de metabolitos se da de forma fluctuante y errática, las pruebas de detección pueden fluctuar entre positivas y negativas durante varios días. El tiempo promedio hasta que el último resultado positivo del estudio realizado en consumidores de cannabis por Ellis y colaboradores, fue de 12,9 días (3-29 días) para usuarios ligeros y 31,5 días (4 a 77 días) para usuarios habituales (77).

Correlación entre el tiempo de administración y el efecto: Se ha identificado que pacientes expuestos a cannabis inhalado o intravenoso, reportan psicoactividad o “sentirse trabados” alrededor de 20 a 30 minutos de la exposición disminuyendo los niveles en sangre y el efecto hasta 3 a 4 horas (52). Efectos sistémicos se presentaron mucho más pronto, con aumentos de la frecuencia cardiaca (53) e inyección conjuntival al minuto

de la exposición (78). Diferentes estudios mostraron que la duración del efecto máximo en dosis dependiente y dosis inhaladas de 9 mg de THC duraron hasta 30 minutos (79), así como dosis más elevadas duraron el doble de tiempo(80).

Un estudio realizado en consumidores recreativos de THC en galletas que contenían aproximadamente 20 mg de este, reportaron un efecto psicoactivo entre 30 a 90 minutos con un efecto máximo entre 2 a 4 horas desde el consumo, disminuyendo aproximadamente a las 6 horas. Efecto sistémico como la presencia de inyección conjuntival se presentó de 30 a 60 minutos después de la ingesta con una duración de hasta 3 horas (81).

Terminada la revisión de la farmacocinética, pasaremos a revisar la farmacodinamia. Esta se define como los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos sobre el cuerpo y el cerebro. (50).

Los fitocannabinoides, aquellos que se extraen de la planta de cannabis, ejercen en alguna medida efectos sobre el sistema endocannabinoide. Por ejemplo, el THC es un agonista de los receptores CB1 y CB2, es decir, se une con gran afinidad a estos generando un efecto hasta 10 veces más intenso que los endocannabinoides.

La eficacia del THC es menor en los receptores CB2 que en los CB1. Como agonista parcial (de baja eficacia), puede comportarse como agonista o antagonista de los receptores CB2 (82).

Por otro lado, el CBD es un modulador alostérico negativo de los receptores CB1 (83), esto significa que genera un cambio conformacional de la estructura del receptor, generando que la afinidad de los endocannabinoides y el THC se reduzca, lo que podría explicar el efecto “controlador” que genera el CBD sobre el THC reduciendo su potencia y riesgo de psicoactividad (84). Adicionalmente, el CBD puede actuar como un inhibidor de la FAAH, lo que promueve una mayor disponibilidad de la anandamida en el espacio presináptico y su efecto en las neuronas presinápticas (85,86). Respecto a los CB2 se ha documentado que el CBD funciona como un agonista de baja afinidad.

Los fitocannabinoides no solo tienen influencia en sistemas endocannabinoides, de hecho, sus beneficios terapéuticos se han encontrado a través del agonismo de diferentes receptores que influyen en control de múltiples procesos (87-91). Este es el caso del CBD y su capacidad agonista y estimulante de los receptores serotoninérgicos 5HT1A, efecto al cual se le ha atribuido potencial ansiolítico (92,93), antidepresivo (94,95) y reducción de la conducta

agresiva por aislamiento social (96).

Los receptores vaniloideos como el TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 (97-100) también son activados mediante la unión de CBD, se ha descrito que actúa como un agonista de baja potencia y causa una rápida desensibilización del TRPV1 (101). Esta unión se ha asociado con efectos neuroprotector y anticonvulsivante (102-104), antiinflamatorio (105), antipsicótico (89) e inmunomodulador (90) con potenciales terapéuticos en enfermedades neurodegenerativas, epilepsias refractarias, síntomas neuropsiquiátricos y enfermedades autoinmunes.

Es también el caso de otros fitocannabinoides como el delta-8-THC, el cual ejerce su efecto antiemético a través de vías diferentes a la unión de receptores CB1 o CB2, a esta conclusión llegaron Abrahamov y colaboradores desde 1995 al estudiar su efecto en niños con cánceres hematológicos, como profiláctico de náuseas y vómito en quimioterapia en quienes se ha describió bajos niveles de receptores CB1 en cerebro (106).

8. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El Sistema Endocannabinoide -SEC- es un sistema neuromodulador del metabolismo (107), compuesto de receptores a cannabinoides (CB o RCB), endocannabinoides también llamados ligandos, así como enzimas de recaptación, proteínas de biosíntesis, transporte y degradación (108).

Se entiende por endocannabinoide a cualquier molécula lipídica perteneciente al grupo de los terpenofenoles y producida de manera constitutiva en el organismo, principalmente por la remodelación de la membrana celular y el metabolismo de los lípidos (109). De estos, se han descrito potentes ligandos del SEC provenientes de fitoestructuras como lo es la cannabis (*cannabis sativa*), la cual comenzó a estudiarse en los años 60 y que en la actualidad se considera tiene una relación de regulación homeostática en la ingesta y el metabolismo energético (110). En años posteriores, la clonación de los CB en células de mamífero permitió la identificación de sus ligandos endógenos, siendo la araquidonoiletanolamida (N-araquidonil etanolamina o AEA o anandamida) el primer ligando de los CB identificado (111), seguido de 2-araquidonoil glicerol (2-AG)(112).

Estos endocannabinoides se derivan del ácido araquidónico y a través de múltiples vías, se liberan fuera de las células después de su producción para activarlos CB, lo cual puede generar como respuesta una elevación en los niveles de calcio intracelular (Ca^{2+}) o la activación de receptores metabotrópicos (108). Los ligandos a CB tienen la particularidad de regular varios aspectos en las funciones del cerebro como es la memoria, el aprendizaje, transmisión sináptica y diferentes formas de la plasticidad a corto y largo plazo,

además de influir en procesos de desarrollo y crecimiento, tales como la sinapsis y neurogénesis (113). Otras funciones biológicas moduladas por los endocannabinoides incluyen la ansiedad, el apetito (113), inflamación (114) y el dolor (115).

Los endocannabinoides son diferentes de los neurotransmisores clásicos, ya que no se almacenan en vesículas, una vez liberados permanecen unidos a la membrana debido a su lipofilia, por lo que pueden llevarse de vuelta al interior celular a través de un complejo mecanismo de transporte de membrana con alta afinidad (116).

Dentro de los fitocannabinoides se encuentra la Δ -9-tetrahidrocannabinol, cannabiodiol (CDB) y ácido ajulémico. Estos compuestos actúan como ligandos agonistas del CB tipo 1 (RCB1 o CB1) y el CB tipo 2 (RCB2 o CB2) en el sistema nervioso central (SNC), así como en órganos con inervación nerviosa periférica (86). En lo que se refiere a su síntesis, uno de sus principales promotores es la concentración iónica de Ca^{2+} extracelular, ya que la N-acetiltransferasa y la fosfolipasa D hidrolizante de N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) son enzimas dependientes de Ca^{2+} . De manera paralela, las enzimas diacilglicerol lipasa y la fosfolipasa C son las principales responsables de la síntesis de 2-AG (117). Es importante mencionar que, en condiciones fisiológicas AEA y 2-AG son sintetizados a “demanda” durante la remodelación de la membrana celular, y se degradan rápidamente al tener un efecto localizado y transitorio (108). A continuación, se detallan un poco más los componentes del SEC.

Receptores cannabinoides: Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de cannabinoides, los CB1 (identificados en 1988) (118) y los CB2 (clonados en 1993) (119), estos se acoplan a proteínas G inhibitorias (G_i), lo que quiere decir que al darse la unión de un agonista (endocannabinoide

o fitocannabinoide) al receptor, se produce la inhibición de la adenilato ciclasa y como consecuencia, se inhibe la conversión de ATP en AMP cíclico (cAMP) (120).

Adicionalmente, los receptores CB1 también se acoplan a canales iónicos de Ca⁺⁺, de tipo N y P/Q, y a los canales de P⁺, de tipo A y rectificadores internos a través de las proteínas Gi/o disminuyendo la actividad de estos. Por otro lado, puede tener influencia sobre los receptores de serotonina 5-HT₃ al movilizar ácido araquidónico y cerrar los canales iónicos de estos. Por último, algunos receptores CB1 se acoplan a los canales de potasio de tipo M, cerrándolos (121).

No obstante, los receptores CB1 también han mostrado, en determinadas condiciones, unión a proteínas G estimulantes o proteínas Gs, las cuales se encargan de activar adenilato ciclasa y aumentar el cAMP (122).

Los receptores CB1 se encuentran en neuronas del cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico (119), pero también se han encontrado en tejidos cardíacos, pulmonares, intestino delgado, riñón e hígado (68) y en células inmunes (123).

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunes y órganos relacionados como el bazo y las amígdalas, incluida la microglía (123,124). Se ha demostrado que los niveles de ARNm de CB1 y CB2 en leucocitos humanos varían con el tipo de célula (123). También se han reportado presencia de CB2 en el tracto gastrointestinal (125) y en menor densidad en el sistema nervioso central en el tronco encefálico (126).

Hay evidencia de la existencia de uno o más subtipos de receptores de cannabinoides adicionales: GPR52; GPR53; GPR55, GPR18 y GPR119; TRPV1 (127).

Endocannabinoides: Los endocannabinoides hacen parte de la familia de lípidos endógenos, los cuales se forman a partir del ácido araquidónico de la pared celular. Estos se identificaron posterior a la descripción de los receptores cannabinoides. La anandamida (araquidoniletanolamida) y el 2AG (2-araquidonilglicerol) fueron los primeros endocannabinoides identificados que mostraron efecto relevante dentro del sistema endocannabinoide, los cuales se cree que sirven como neurotransmisores o neuromoduladores (82).

Una de las particularidades del sistema endocannabinoide es su acción retrógrada. Generalmente los neurotransmisores se producen en la neurona presináptica que estimula, positiva o negativamente, a la neurona postsináptica. Sin embargo, la anandamida y 2AG se producen en la neurona postsináptica para actuar en la neurona presináptica a través de la unión de receptores CB1 y CB2. La formación y liberación de los endocannabinoides es dependiente del estímulo generado, puede aumentarse o disminuirse. Después de la liberación, se desactivan rápidamente mediante la hidrólisis enzimática por la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) (128).



8.1. Actividad tónica del sistema endocannabinoide

La actividad tónica corresponde al aumento de concentraciones de endocannabinoides y activación de los receptores a causa de diferentes condiciones, esto es esperable ya que como se mencionó este es un sistema que se produce y activa a demanda con el fin de mantener la homeóstasis o equilibrio.

De acuerdo con hallazgos en modelos de ratas *in vivo*, el tono del sistema endocannabinoide aumenta posterior a la activación del circuito de dolor del cerebro después de estímulos dolorosos (129), así como en la espasticidad en condiciones que simulan enfermedad de esclerosis múltiple (130) y posterior a una lesión nerviosa que genera un dolor neuropático crónico (131), así como en síndromes inflamatorios intestinales (132).

Igualmente, se ha demostrado actividad tónica con respecto al control del apetito, como orexígeno, en ratones *knockout* del receptor CB1 (133). Adicionalmente, participa en los circuitos locomotores relacionados a la emesis en musarañas (134). Finalmente, se han detectado niveles elevados de endocannabinoides en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos sin asociarse con síntomas específicos (135).



9. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y CANNABIS MEDICINAL

La medicina basada en la evidencia (MBE) se refiere a la asociación entre la evidencia médica (investigaciones observacionales o estudios clínicos aleatorizados), la teoría (conocimiento preclínico) y la práctica médica (empírico). Esta busca optimizar la práctica de la medicina de manera explícita y consciente, soportándose sobre la confiabilidad y grado en el cual se nos muestra un beneficio terapéutico de determinado fármaco, procedimiento, técnica, etc. (136).

Tres principios le dan sustento a la medicina basada en la evidencia: 1. La medicina debe basarse en la mejor evidencia posible, es decir, en aquellos estudios que tengan una metodología rigurosa; 2. La búsqueda de la verdad debe evaluar la totalidad de la evidencia y no seleccionar la que favorezca una posición en particular; 3. A pesar de tener la evidencia total y rigurosa para tomar un decisión, esto no será suficiente a la luz de la clínica, los intereses del paciente, el entorno y el contexto, por lo que requiere de una construcción de los valores y preferencias de los pacientes (136).



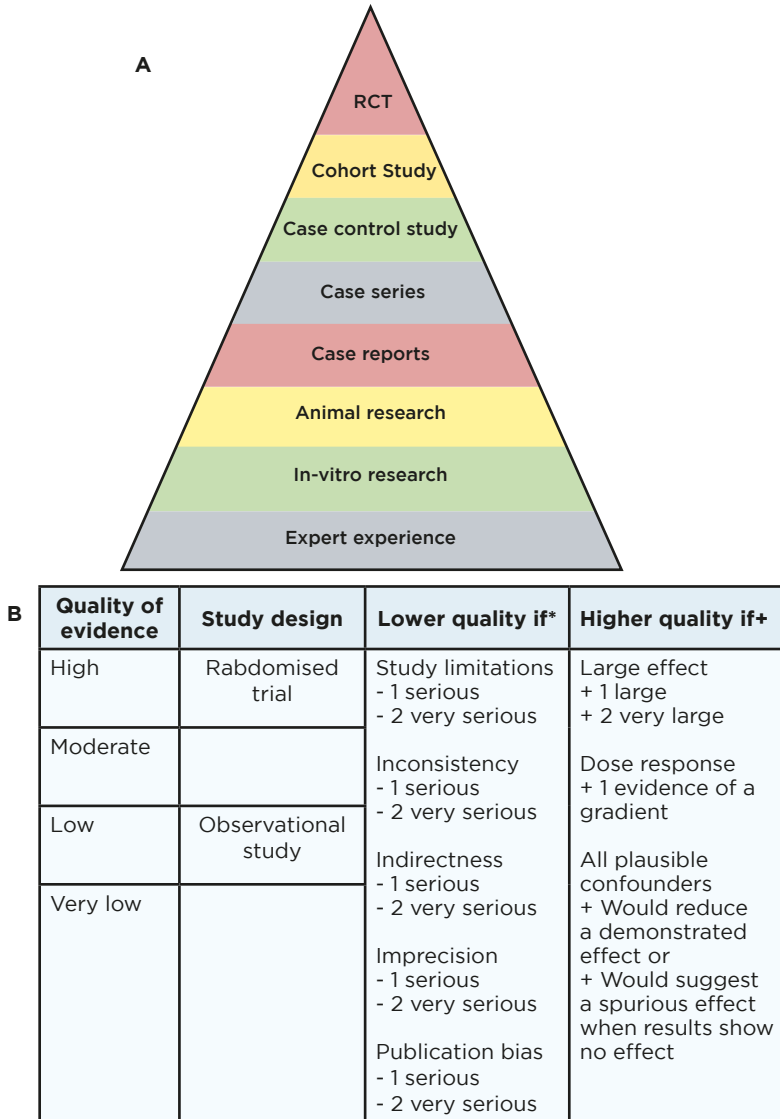


Figura 2. Jerarquía de evidencia: MBE tradicional versus GRADE
Fuente: Djulbegovic B, Guyatt GH (2017)

Comparación de la jerarquía de evidencia tradicional de la MBE (1991-2004) 26 con la clasificación GRADE de la calidad de la evidencia (confianza, certeza; 2004 hasta el presente). 27 (A) Jerarquía de evidencia tradicional de MBE. (B) Clasificación GRADE de la calidad de la evidencia. MBE = medicina basada en evidencias. GRADE = Calificación de la evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones. ECA = ensayo controlado aleatorio. * La calidad del estudio desciende uno o dos grados. † La calidad del estudio sube uno o dos grados.

Las propiedades terapéuticas de los fitocannabinoides y su uso ancestral han sido reportados a lo largo de la historia del ser humano (4), como vimos en apartados anteriores, a pesar de que el aislamiento de los fitocannabinoides principales se dio en la década del sesenta, THC (137), CBD (138), CBG (139), CBC (140), CBDV(141) y THCV (142), la evidencia es poco concluyente respecto a sus usos terapéuticos y requiere más ensayos clínicos aleatorizados para generar recomendaciones.

El Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a Drogas (EMCDDA, por sus siglas en inglés), entiende el uso de cannabis medicinal como una amplia variedad de preparaciones y productos que puede contener diferentes componentes activos y rutas de administración (143).

Actualmente en el mundo y en los países con regulación para el uso de cannabis medicinal, se cuenta con dos grandes tipos de productos, fármacos con cannabinoides aislados y productos derivados del cannabis.

Entre los fármacos aprobados y con registros del FDA y EMA, se encuentran:

- a.** Cesamet y Canemes: Contienen nabilona, un cannabinoide sintético similar al delta-9-THC.
- b.** Marinol y Syndros: Contiene dronabinol, un cannabinoide sintético de THC.

- c.** Sativex: Contiene nabiximoles, extractos de la planta de cannabis con concentraciones aproximadamente equivalentes de CBD y THC en proporción 1:1.
- d.** Epidiolex: Contiene una extracción full espectro de CBD.

Los productos derivados del cannabis autorizados en algunos países, entre ellos Colombia, son el cannabis crudo (flor seca de cannabis sin procesar), las preparaciones magistrales: extractos de la planta de cannabis con proporciones de cannabinoides prescritas por el tratante, y preparaciones de cannabis estandarizadas, extractos de la planta de cannabis con proporciones definidas o quimiotipos, por el laboratorio o farmaceuta que las elabora.

Con respecto a su eficacia y seguridad, una de las revisiones más exhaustivas respecto a los efectos del cannabis en la salud fue realizada por la Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos (NASEM, por sus iniciales en inglés), quien analizó las publicaciones hechas entre 1999 hasta 2016 (144). Este informe clasifica la evidencia encontrada como “conclusiva”, “moderada” o “limitada” dependiendo de la calidad de los estudios analizados, también analiza la seguridad de los derivados del cannabis en relación con los efectos adversos y los riesgos. Una de las advertencias que hacen los autores del mencionado estudio

es que, en su gran mayoría, los hallazgos no pueden considerarse como definitivos, pues mucha de la investigación existente deriva de estudios con baja calidad metodológica. La evidencia más contundente o conclusiva se ha encontrado en las siguientes circunstancias: manejo del dolor crónico en pacientes adultos, como antieméticos en pacientes con náusea-vómito inducidos por quimioterapia, y el tratamiento de espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple (145).

El informe da cuenta que existe evidencia moderada, respecto al tratamiento a corto plazo de alteraciones del sueño relacionadas con apnea del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple. El primer análisis de las investigaciones encontró además, evidencia limitada respecto al tratamiento del síndrome de Tourette, síntomas de ansiedad, tratamiento de falta de apetito y pérdida de peso en pacientes con VIH/sida, y síntomas de estrés postraumático (146).

Dicho informe también menciona que existe “evidencia insuficiente” o “ninguna evidencia” que soporte o refute el uso de cannabis o cannabinoides en el tratamiento de enfermedades neurológicas, parálisis debida a lesiones de médula espinal, síntomas motores de enfermedad de Parkinson.

Con respecto al tratamiento de la epilepsia con CBD que antes

se reportaba como falta de eficacia, estudios recientes que examinaron el cannabidiol para el tratamiento de síndromes epilépticos refractarios (147). Este tipo de evidencia llevó a que la FDA aprobara el cannabidiol por primera vez en la historia, un cannabinoide proveniente de la planta cannabis sativa que carece de potencial psicotrópico, para uso médico en epilepsia pediátrica refractaria de tipo Dravet y Lennox Gastaut (148).

De otro lado, dada la evidencia clínica existente sobre el efecto de los cannabinoides en el dolor crónico no oncológico, varias guías clínicas de diferentes países o sociedades científicas incluyen el uso de cannabis medicinal o cannabinoides. La declaración de posición de la Federación Europea del Dolor sobre el uso apropiado de medicamentos a base de cannabis y cannabis medicinal estipula que “La terapia con medicamentos a base de cannabis solo debe ser considerada por médicos experimentados como parte de un tratamiento multidisciplinario y preferiblemente como medicación complementaria, si las terapias de primera y segunda línea recomendadas por las guías no han proporcionado suficiente eficacia o tolerabilidad”. La guía australiana para el uso de cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico, (149) recomienda que los clínicos consideren la adición de cannabis medicinal para el tratamiento del dolor crónico no

oncológico de manera adyuvante, y nunca para reemplazar terapias de primera o segunda línea. La guía simplificada para la prescripción de cannabinoides médicos en la atención primaria de Canadá (150), estipula que los clínicos podrían considerar cannabinoides para el dolor neuropático refractario después de haber fallado otras terapias farmacológicas, y que sean usados de forma adyuvante.

La declaración de consenso de la Sociedad Canadiense del Dolor establece en su algoritmo de manejo a los cannabinoides como medicamentos de tercera línea (151).

A continuación, se da cuenta de otros estudios que han reportado posibles efectos terapéuticos de los fitocannabinoides y productos medicinales, así como la evidencia actual para su uso en humanos.

- Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)

Una revisión realizada por Rahn y Hohmann en 2009 acerca de los hallazgos preclínicos y clínicos de cannabinoides, demostraron que por vías de unión a receptores CB1 y mecanismos específicos de CB2, los cannabinoides funcionan como analgésicos suprimiendo la hiperalgesia y la alodinia en diferentes causas de dolor neuropático (152).

Estudios in vitro en cultivos de neuronas corticales de ratas realizados por Hampson y colaboradores en 1998, describieron los efectos neuroprotectores a la exposición de concentraciones elevadas de glutamato y N-metil-D-aspartato previa exposición del THC, actuando con antioxidante (153).

Además, se ha descrito efecto broncodilatador en pacientes asmáticos con su inhalación por aerosoles, estos hallazgos fueron evaluados en una corte de 10 pacientes con una única dosis (154).

Sintéticos de THC como el dronabinol mostraron efectos como orexígeno y control de cambios comportamentales en una pequeña cohorte de pacientes con impresión diagnóstica de enfermedad de Alzheimer (155).

A través de un modelo computacional (in silico) se demostró que el THC inhibe competitivamente la acetilcolinesterasa (AChE) previniendo la amiloidogénesis, es decir, la formación y agregación de péptido β amiloide encargado de la neurodegeneración en estos pacientes (156).

En un reporte de 3 casos de prurito de origen colestásico intratable (múltiples tratamientos, incluido plasmaféresis), recibieron

dronabinol 9 mg cada noche, con mejoría de síntomas pruriginosos hasta por 6 horas, mejoría en el patrón de sueño, disminución de síntomas depresivos a las 3 a 4 semanas y mejoría en la calidad de vida (157).

De acuerdo a los descubrimientos en estudios preclínicos los fitocannabinoides, pudieron tener algún efecto ansiolítico y antidepresivo, sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2019 por Black y colaboradores, se evaluó 83 estudios, entre estos 55 ensayos clínicos aleatorizados, donde no encontraron evidencia suficiente y de alta calidad para recomendar el uso de THC con o sin CBD en trastornos y síntomas depresivos, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Tourette, trastorno por estrés postraumático o psicosis (158).

- Cannabidiol (CBD)

Hampson y colaboradores (153) demostraron efectos antioxidantes in vitro a la administración de CBD. Posteriormente en 2007, Sagredo y colaboradores corroboran estos hallazgos in vivo atenuando efectos lesivos en neuronas estriales a través de la administración previa de CBD, demostrando sus capacidades antioxidante y neuroprotectoras (159).

Los efectos anteriormente mencionados, se han estudiado por sus posibles propiedades terapéutica en el manejo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y desórdenes del movimiento como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (160). Sin embargo, los pocos ensayos clínicos no han demostrado beneficios en algunos de síntomas secundarios, estos estudios se realizaron con pequeñas cohortes de pacientes por un tiempo de 4 a 6 semanas (24,161).

Las propiedades antiepilépticas del CBD han sido las más analizadas, desde estudios in vitro e in vivo el CBD ha mostrado propiedades anticonvulsivantes, neuroprotectoras y antiinflamatorias (162). El Epidiolex (CBD 100 mg/mL) ha sido ampliamente estudiado en ensayos clínicos aleatorizados, demostrando efectividad como terapia alternativa en casos refractarios de convulsiones en niños, como en el síndrome de Lennox Gasteau y Dravet, recientemente en el complejo relacionado a esclerosis tuberosa y actualmente se está estudiando en otros tipos de epilepsia (163).

En cuanto al manejo del dolor, en la mayoría de los estudios en animales, se ha demostrado que el CBD ejerce efectos analgésicos,

disminuyendo la hiperalgesia y la alodinia mecánica/térmica a través de varias vías de administración, efecto que se potencializa requiriendo menos dosis con la coadministración de $\Delta 9$ -THC(164,165). Los estudios discutidos indican una influencia positiva del CBD en diversas enfermedades; no obstante, los análisis en animales no siempre pueden traducirse en resultados humanos, por lo que se requieren más ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo para evaluar la seguridad en un contexto de paciente con enfermedad crónica (166).

Como se expuso anteriormente el CBD mostró en estudios preclínicos una posible actividad ansiolítica (93). Un revisión realizada en 2019 por Skelley y colaboradores que incluyó 8 artículos (6 ensayos clínicos, 1 serie de casos y 1 reporte de casos), las dosis fueron ampliamente variables y algunos se utilizaron como monoterapia o terapia adicional, por lo que los autores no brindan recomendación específica, reconociéndolo como un producto prometedor como terapia alternativa pero que requiere más estudios (167).

Con respecto a el manejo de otros síntomas neuropsiquiátricos, se ha estudiado el efecto antipsicótico en esquizofrenia del CBD; un estudio aleatorizado, doble ciego en 33 pacientes informó

que el CBD (200-800 mg / día) mejoró los síntomas clínicos de la esquizofrenia en comparación con los valores iniciales y similar al antipsicótico amisulprida (135). Posterior a este se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados por placebo, McGuire y colaboradores encontraron disminución de síntomas psicóticos positivos (CBD 1000 mg/día por 6 semanas) (168), mientras que Boggs y colaboradores no encontraron mejoría de los síntomas (CBD 600 mg/día)(169).

Referente al tratamiento por trastorno por uso de sustancias psicoactivas, se ha identificado en diferentes estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, con cohortes pequeñas; para el caso del tabaco, una disminución del consumo de cigarrillo con disminución de la atención a señales de cigarrillo, sin impacto en la abstinencia o craving (170). Lo mismo se evidenció en consumo de alcohol en un estudio anterior (171). Finalmente, un estudio realizado en consumidores de opioides (Epidiolex 400 u 800 mg) mostró una disminución en el deseo de consumo y ansiedad por señales de drogas más no el *craving* por heroína (172).

Adicionalmente se ha estudiado si el CBD tiene algún efecto terapéutico en alteraciones de la piel como el acné vulgar, dermatitis

seborreica o atópica, sarcoma de Kaposi, prurito, psoriasis y esclerosis sistémica (173). Análisis preclínicos han demostrado reducción de la producción de sebo por los sebocitos de la piel. Ali y colaboradores utilizaron una crema con 3 % de extracto completo de cannabis comprobando una reducción de la producción de sebo por fotometría, así como una reducción de eritema por espectrofotometría (174). En el caso de la psoriasis se cuenta con estudios preclínicos que demuestran efectos antiproliferativos de los queratinocitos (175) sin estudios clínicos a la fecha. Por último se han identificado potenciales efectos en el cuidado de la piel, crecimiento del cabello, despigmentación y mejoría de cicatrices a través de estudios preclínicos (176).

De otro lado, desde la década del setenta los investigadores encontraron propiedades anticancerígenas en la administración de cannabinoides, como $\Delta 8$ -THC, $\Delta 9$ -THC y CBD, inhibieron la síntesis de ADN y el crecimiento del adenocarcinoma de pulmón en células cultivadas, así como en modelos de tumores de ratón (177). Se han observado también efectos similares en modelos in vitro e in vivo de otros tipos de cánceres, incluidos glioma, mama, páncreas, próstata, carcinoma colorrectal y linfoma (178). Dentro de los mecanismos

de acción propuestos se incluyen: detención del ciclo celular, inducción de apoptosis, así como inhibición de la neovascularización, migración, adhesión, invasión y metástasis (179).

Otro hallazgo de evidencia de calidad alta sobre el uso de cannabinoides, ha sido el control de la espasticidad muscular en la esclerosis múltiple con el uso principalmente de nabiximoles como el Sativex. Cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, con cohortes significativas de pacientes, una de estas incluyó 572 pacientes, con dosis que varía entre 2,5 a 120 mg al día según la titulación tolerada, demostraron que había reducción de los síntomas de espasticidad en estos pacientes (180-184).

Además de la espasticidad en la EM, también se ha evaluado la efectividad terapéutica en el control de síntomas asociados como mejoría en el sueño, control de dolor y disfunción de vejiga. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado por placebo, reportó mejoría en la escala del dolor y precepción de sueño reparador y, a pesar de ser bien tolerado, los episodios de mareo fueron reportados con frecuencia (185). Lo mismo ocurrió en otro estudio abierto en el cual el 92 % de los pacientes reportaron más de un efecto adverso como mareo, náuseas o sentirse intoxicado

(186). Finalmente, en disfunción de vejiga se reportó disminución de los episodios de incontinencia con reducción en la emisiones nocturnas (187). En un ensayo clínico realizado por Kavia y colaboradores en 2010, en 135 pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) y vejiga hiperactiva, se evidenció reducción en el número de micciones al día, así como menos episodios de nicturia y cambio positivo global del paciente con el uso de Sativex (188).

9.1. Interacciones medicamentosas

Una interacción medicamentosa es una reacción entre dos (o más) medicamentos o entre un medicamento y un alimento, una bebida o un suplemento. Tomar un medicamento mientras la persona tiene ciertos trastornos clínicos también puede causar una interacción.

Una interacción medicamentosa puede afectar la manera como funciona un medicamento o causar efectos secundarios indeseados. El tratamiento con cannabis medicinal constituye un tratamiento complementario para distintas dolencias, unas con más evidencia que otras, sin embargo, las interacciones medicamentosas pueden producir efectos adversos indeseados.

En términos generales, las interacciones medicamentosas están mediadas por mecanismos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos. Por un lado, las interacciones farmacodinámicas comprenden interacciones sinérgicas o antagonistas sobre las mismas dianas del fármaco, por ejemplo, receptores que a menudo pueden anticiparse y evadirse. Por otro lado, las interacciones farmacocinéticas implican alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. La mayoría de las interacciones farmacológicas notificadas son

farmacocinéticas, por ejemplo, al afectar a las enzimas del metabolismo del fármaco, como el citocromo P450 (CYP450). El CYP450 puede modificarse mediante la interacción de componentes por inducción e inhibición. Por ejemplo, generalmente se requiere un período de tiempo más largo, varios días para la inducción de CYP450, que puede conducir a niveles reducidos del fármaco en plasma a través de un aumento del metabolismo y, en consecuencia, una disminución de los efectos del fármaco. Por el contrario, la inhibición de CYP450 suele ser instantánea y conducir a niveles plasmáticos del fármaco inclinados a través de un metabolismo mejorado, exagerando así los efectos del fármaco, lo que puede dar lugar a reacciones adversas o toxicidades sustanciales (189).

El THC y el CBD, tienen un metabolismo hepático donde están involucradas las enzimas CYP, encontrándose por tanto interacciones medicamentosas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de prescribir fármacos derivados de cannabis (190).

Existen numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* que indican que los cannabinoides pueden actuar sobre las isoenzimas P450 para afectar el metabolismo de varios fármacos. Una revisión sistemática de Stout & Cimino

(2014) (191) mostró que P-450 participa en el metabolismo de varios cannabinoides exógenos, por ejemplo, tetrahidrocannabinol (THC; CYP2C9, 3A4), cannabidiol (CBD; CYPs 2C19, 3A4) y cannabinal (CBN; CYPs 2C9, 3A4), que está respaldado por datos clínicos sobre el metabolismo del THC y el CBD. La inhibición o inducción de CYP por cannabinoides, por ejemplo, THC como inductor de CYP 1A2 y CBD como inhibidor de 3A4, puede afectar potencialmente el metabolismo de muchos fármacos metabolizados por estos CYP. Sin embargo, en muchos casos, aún no se ha establecido la relevancia de los hallazgos experimentales en células o animales para los seres humanos. A menudo se necesitan estudios clínicos específicos para verificar estas interacciones antes de poder sacar una conclusión. Los estudios demostraron que el cannabis medicinal no afectó la farmacocinética clínica del irinotecán y el docetaxel, mientras que la coadministración de cannabidiol (CBD) clobazam (CLB) aumentó el nivel de CLB en sangre en niños con epilepsia (192). Un estudio similar mostró que la administración concomitante de CBD modificó significativamente los niveles séricos de topiramato, rufinamida, clobazam, eslicarbazepina y zonisamida en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

También se observaron resultados anormales de las pruebas de función hepática en los participantes que tomaban valproato concomitante, lo que indica la importancia de controlar los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos de uso común y las funciones hepáticas durante el tratamiento con CBD (193). Por otro lado, un estudio en adultos sanos encontró que la administración concomitante de fentanilo no afectó el nivel plasmático de CBD, y la coadministración no produjo complicaciones cardiovasculares ni depresión respiratoria durante las sesiones de prueba y el CBD no potenció los efectos del fentanilo (194); sin embargo, se encontró que el ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) aumentaba y la rifampicina (un inductor de CYP3A4) reducía las concentraciones de THC y CBD (191). Un estudio cruzado evaluó el uso de té de cannabis, Bedrocan® con agentes quimioterapéuticos y no informó interacciones con docetaxel e irinotecan (195).

En la siguiente tabla-resumen elaborada por Brown y colaboradores en 2019 se resumen las interacciones farmacológicas del CBD (196).



9.2. Interacciones farmacológicas metabólicas entre cannabidiol y sustratos, inhibidores o inductores enzimáticos

Enzima	Ejemplos de medicación	Efecto / Recomendación
Sustratos de CYP3A4	Inmunosupresores, quimioterapéuticos, antidepresivos, antipsicóticos, opioides, benzodiazepinas, hipnóticos, estatinas, bloqueadores de los canales de calcio, otros	Mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con el sustrato. Evite la coadministración, reduzca la dosis de sustrato, controle los efectos adversos y la toxicidad. Evite recetar cascada con un nuevo tratamiento para los efectos secundarios.
Inhibidores de CYP3A4	Fuerte: inhibidores de la proteasa, ketoconazol, loperamida, nefazodona Moderado: amiodarona, verapamilo, cimetidina, aprepitant, imatinib	Mayor biodisponibilidad del CBD, posible aumento del riesgo de efectos adversos. Reducir la dosis de CBD.
Inductores CYP3A4	Fuerte: enzalutamida, fenitoína Moderada: carbamazepina, topiramato, fenobarbital, rifampicina, efavirenz, pioglitazona	Disminución de la biodisponibilidad del CBD, posible disminución de la efectividad del CBD. Aumente la dosis de CBD.

Enzima	Ejemplos de medicación	Efecto / Recomendación
<p>Sustratos CYP2C19</p>	<p>Antidepresivos, antiepilépticos, inhibidores de la bomba de protones, clopidogrel, propranolol, carisoprodol, ciclofosfamida, Warfarina</p>	<p>Mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con el sustrato. Evite la coadministración, reduzca la dosis de sustrato, controle los efectos adversos y la toxicidad. Evite recetar cascada con un nuevo tratamiento para los efectos secundarios.</p>
<p>Inhibidores de CYP2C19</p>	<p>Fuerte: fluvoxamina, fluoxetina Otros: inhibidores de la bomba de protones, cimetidina, ketoconazol, clopidogrel, fluconazol, efavirenz</p>	<p>Mayor biodisponibilidad del CBD, posible aumento del riesgo de efectos adversos. Reducir la dosis de CBD.</p>
<p>Inductores CYP2C19</p>	<p>Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan</p>	<p>Disminución de la biodisponibilidad del CBD, posible disminución de la efectividad del CBD. Aumente la dosis de CBD.</p>
<p>Sustratos CYP2C8 / 9</p>	<p>Rosiglitazona, burprenorfina, montelukast, celecoxib, sulfonilureas, losartán, naproxeno, fenobarbital, fenitoína, rosuvastatina, valsartán, Warfarina</p>	<p>Mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con el sustrato. Evite la coadministración, reduzca la dosis de sustrato, controle los efectos adversos y la toxicidad. Evite recetar cascada con un nuevo tratamiento para los efectos secundarios.</p>

Fuente: tomada de Brown J. D y Winterstein A. G. (2019).

Dentro de los efectos adversos reportados a la administración de CBD, específicamente el uso de Epidiolex, en los diferentes estudios clínicos aleatorizados realizados, han sido leves comprendiendo principalmente síntomas como diarrea, dolor de cabeza, disminución del apetito y somnolencia (102,145-148), sin embargo, se han reportado efectos secundarios moderados a severos (ver tabla 2).

Algunos estudios reportaron disminución leve de la presión arterial después de una dosis inicial elevada que fue mejorando con la titulación y tolerancia hacia la primera semana (149,150). Un informe realizado por la Organización Mundial de la Salud acerca del uso de CBD concluyó que este tiene un adecuado perfil de seguridad y efectos secundarios limitados (151).



10. LEGISLACIÓN COLOMBIANA EN RELACIÓN CON LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO

En los últimos años en Colombia, se han logrado avances importantes a nivel normativo para el uso médico y científico del cannabis y sus derivados, todo esto para garantizar un acceso seguro y confiable basado en la evidencia. En la actualidad se cuenta con diferentes normas y/o documentos legales referentes a esta temática; entre las que encontramos un inicio marcado con la expedición del Decreto 2467 del 2015, con el que se reglamenta la Ley 30 de 1986. Bajo esta reglamentación el Ministerio de Salud, otorga las primeras licencias de producción y fabricación de derivados de cannabis. Posteriormente, este decreto es derogado por la Ley 1787 de 2016, donde se establecen los lineamientos para el proceso de reglamentación del Cannabis Medicinal en Colombia, esta ley es reglamentada por el Decreto 613 de 2017, dando paso a una regulación concreta en el país en lo referente a la implementación del uso médico y científico del cannabis y sus derivados, este decreto ulteriormente es modificado por el Decreto 811 de 2021, con el que se avanza en el fortalecimiento de la industria con el mejoramiento de los procesos de otorgamiento de licencias, cupos y una adecuada fiscalización. La reglamentación de este decreto en relación con las licencias, cupos y autorizaciones, para el acceso seguro e informado al uso del cannabis, se efectúa a través de la Resolución 227 de 2022, por otro lado, es reglamentado por la Resolución 539 de 2022 de 01 de abril en lo concerniente a las operaciones de comercio exterior.



Igualmente, dentro de los avances en este tema, a partir del 01 de agosto de 2020, se cuenta con el Mecanismo de Información para el control de Cannabis (MICC), para lo cual existe un manual, donde se debe registrar la empresa dando clic en la siguiente bit.ly/3tMJtmr.

Actualmente, este manual es la única herramienta para todo lo relacionado con trámites de nuevas solicitudes de licencia y licenciarios que quieran realizar algún tipo de modificación en sus licencias; todo lo relacionado se puede evidenciar en la Circular n.º MJD-CIR20-0000062-SCF-3310.

A continuación, se relacionan las diferentes normatividades establecidas en Colombia respecto al cannabis y sus derivados; tales como: la importación, exportación, cultivos, producción, fabricación, almacenamiento, transporte, licencias, comercialización, distribución, uso de semillas, cultivos de la planta, sus derivados y productos terminados que lo contengan, entre otros.



Legislación colombiana - Cannabis medicinal

Norma	Resumen	Link
<p>Ley 30 de 1986</p>	<p>Por la cual se adopta el Estatuto Nacional de Estupefacientes y se dictan otras disposiciones.</p> <p>Artículo 3º</p> <p>(Limitación a los estupefacientes). La producción, fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión de estupefacientes, lo mismo que el cultivo de las plantas de cuales estos se produzcan, se limitará a los fines médicos y científicos, conforme a la reglamentación que para el efecto expida el Ministerio de Salud.</p>	<p>twtr.to/kEyn</p>
<p>Ley 1787 de 2016</p>	<p>La presente ley tiene como objeto crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano.</p>	<p>twtr.to/E8BB</p>
<p>Decreto 2467 del de 2015 (diciembre 22)</p>	<p>Por el cual se reglamentan los aspectos de que tratan los artículos 3, 5, 6 y 8 de la Ley 30 de 1986.</p>	<p>twtr.to/E8BB</p>

Legislación colombiana - Cannabis medicinal

Norma	Resumen	Link
Decreto 780 de 2016 (mayo 6)	Por medio de/cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. Título 11 Cannabis (Hoja 553 -571).	twtr.to/gWCy
Decreto 631 de 2018 (abril 9)	<p>Por el cual se modifica el artículo 2.8.11; 11.1 y se adiciona el numeral 15 al artículo 2.8.11.9.1. del Decreto 780 de 2016.</p> <p>Artículo 1. Adicionar el numeral 15 al artículo 2.8.11.9.1 del Decreto 780 de 2016, el cual quedará así: “Cuando se constate el ejercicio de actividades derivadas de la licencia respectiva, en un predio, dirección o ubicación no autorizados, o por fuera de las condiciones establecidas en la licencia correspondiente”.</p> <p>Artículo 2. Modificar el artículo 2:8.11.11.1.del Decreto 780 de 2016, el cual quedará así:</p> <p>“Artículo 2.8.11.11.1. Fuente Semillera: Son las semillas para siembra preexistente (s) que ya están en el territorio colombiano y que, hasta el 31 de diciembre de 2018, será(n) destinada(s) exclusivamente a la producción de semillas para siembra de planta de cannabis psicoactivo y no psicoactivo (...)</p>	twtr.to/oJim
Decreto 1156 de 2018	Por el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos Fito-terapéuticos y se dictan otras disposiciones	jpegl.ly/4rt8

Legislación colombiana - Cannabis medicinal

Norma	Resumen	Link
<p>Decreto 811 de 2021 (Julio 23)</p>	<p>Por el cual se sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social, en relación con el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis.</p> <p>Artículo 1. Subrogación del Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016. Se subroga el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social así:</p> <p>Artículo 2.8.11.1.1. Objeto. El presente título tiene por objeto reglamentarla evaluación, seguimiento y control de las actividades de importación, exportación, cultivo, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, disposición final y uso de: semillas para siembra (...).</p> <p>Capítulo 2 :Licencias Capítulo 3: Cupos Capítulo 4: Tarifas Capítulo 5: Productos terminados Capítulo 6: Comercio exterior Capítulo 7: Mecanismo de Información para el Control de Cannabis (MICC). Capítulo 8: Pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal.</p>	<p>twtr.to/byEm</p>

Legislación colombiana - Cannabis medicinal

Norma	Resumen	Link
<p>Resolución 001478 de 2006 (Mayo 10)</p>	<p>Por la cual se expiden normas para el control, seguimiento y vigilancia de la importación, exportación, procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta, destrucción y uso de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contengan y sobre aquellas que son monopolio del Estado.</p>	<p>jpeg.ly/U2yn</p>
<p>Resolución ICA 3168 del 2015 (septiembre 07)</p>	<p>Por medio de la cual se reglamenta y controla la producción, importación y exportación de semillas producto del mejoramiento genético para la comercialización y siembra en el país, así como el registro de las unidades de evaluación agronómica y/o unidades de investigación en fitomejoramiento y se dictan otras disposiciones Artículo 6. Registros ICA para semillas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo.</p>	<p>bit.ly/40c9wTP</p>
<p>Resolución 227 de 2022 (febrero 18)</p>	<p>Por la cual se reglamenta el Decreto 811 de 2021 que sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con las licencias, cupos y autorizaciones para el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis, sus derivados y productos, y se establecen otras disposiciones”.</p>	<p>jpeg.ly/dSWQ</p>
<p>Resolución 539 de 2022 (abril 01)</p>	<p>Por el cual se reglamenta el Decreto 811 de 2021 que sustituye el Título 11 de la parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con las operaciones de comercio exterior de semillas para siembra, grano, componente vegetal, plantas de cannabis, cannabis, derivados de cannabis y productos relacionados.</p>	<p>jpeg.ly/Qwos</p>

Legislación colombiana - Cannabis medicinal

Norma	Resumen	Link
Resolución 2808 del 2022 (diciembre 30)	El Ministerio de Salud y Protección Social, establece los servicios y tecnología de salud financiados con los recursos de la Unidad de Pago por Capitación. En el Artículo 111 parágrafo 3, considerando inciso 4. Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC).	bit.ly/3ToQ17E
Circular No MJD-CIR20-0000037-SCF-3310 (23 de abril de 2020)	Se solicita a los licenciarios de uso de semillas para siembra, cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo que presenten los informes semestrales, periódicos o extraordinarios de existencias y movimientos de semillas, plantas y cannabis, según corresponda, seguir las instrucciones planteadas en esta.	twtr.to/pPKT
Circular No MJD-CIR20-0000062-SCF-3310 (31 de julio de 2020)	Para: licenciarios y nuevos solicitantes de licencias: de uso de semillas para siembra, de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo, de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo. Obligatoriedad uso del mecanismo de información para el control de cannabis - MICC	twtr.to/c9y8

Con respecto a las licencias para fabricar productos medicinales, cosméticos y alimentos que contengan derivados de cannabis, en el Decreto 811 del 2021 (33), se presentan cambios significativos en comparación con el Decreto 613 del 2017 (197), donde se habla de 7 tipos de licencias con diferentes modalidades y requisitos específicos.

Para lo cual, se incorporan tres licencias nuevas:

- Licencia de fabricación de derivados no psicoactivos de cannabis: modalidad única.
- Licencia extraordinaria para el cultivo de plantas de cannabis: uso en agotamiento de existencias e investigación no comercial.
- Licencia extraordinaria para la fabricación de derivados: uso en agotamiento de existencias e investigación no comercial.

Así mismo, permanecen las anteriores, con algunos ajustes realizados:

- Licencia de fabricación de derivados de cannabis: en las modalidades de uso nacional, investigación y/o exportación.
- Licencia de semillas para siembra y grano: en las modalidades de comercialización o entrega, investigación y/o transformación de grano (nuevo uso incorporado).
- Licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo: en las modalidades de producción de semillas para siembra, producción y transformación de grano, fabricación de derivados, investigación. Se incorpora para fines industriales y de exportación.
- Licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo: en las modalidades de producción de semillas para siembra, producción y transformación de grano, fabricación de derivados, fines industriales, investigación y/o exportación (nuevo uso incluido).

Cada licencia tiene una serie de requisitos que se definen de manera general para personas naturales, jurídicas y en relación con el inmueble, además de manera específica se deben cumplir una serie de exigencias dependiendo el tipo de licencia.

Específicamente, en relación a los requisitos para preparación de productos magistrales con cannabinoides en Colombia, el Invima en la Primera Mesa Técnica de Cannabis Medicinal (198), menciona las características generales de una preparación magistral, los requisitos para la elaboración de preparaciones magistrales provenientes de cannabis, los requisitos para inscribir un establecimiento farmacéutico certificado con Buenas Prácticas de Elaboración (BPE)¹ de preparaciones magistrales, y la necesidad de tener licencia de fabricación de derivados de cannabis en modalidad de uso nacional para proveer la materia prima para dichas formulas.

¹ Es importante tener en cuenta que en la página del Invima se puede consultar los requisitos y formatos, así como el listado de establecimientos farmacéuticos certificados con BPE.

Al respecto los preparados magistrales son definidos como aquellas formulaciones elaboradas por el farmacéutico o bajo su dirección, con el objetivo de dar solución a necesidades terapéuticas específicas en un determinado paciente, es decir, responden a una terapia individualizada. Estas preparaciones deben realizarse de acuerdo con las directrices técnicas y científicas de la profesión farmacéutica, siguiendo una prescripción médica en la cual se detallan los ingredientes activos que debe contener el preparado. El farmacéutico además debe verificar los criterios de necesidad, efectividad y eficacia de la formulación, así como realizar una dispensación informada al paciente (Peña et al, 2014).

A su vez, la mesa técnica del Invima plantea la clasificación y las condiciones de venta, su prescripción y máxima cantidad a formular o dispensar, lo cual, estará sujeto a lo normado en la Resolución No 1478 de 2006 del MSPS; también, se habla acerca de los requisitos de la materia prima (extractos, aceites y resinas), las etiquetas y rótulos de estos preparados deben asegurar la máxima legibilidad, contraste y durabilidad, y algunos de los aspectos básicos de las materias primas de productos Fito-terapéuticos.

En la siguiente tabla se da cuenta de la normatividad vigente en relación con la elaboración de preparados magistrales en Colombia.

10.1. Preparados magistrales

Preparados magistrales	
Norma	Objeto
Decreto 549 de 2001	Por el cual se establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se importen o produzcan en el país.
Decreto 1737 de 2005	Por el cual se reglamenta la preparación, distribución, dispensación, comercialización, etiquetado, rotulado y empaque de los medicamentos homeopáticos magistrales y oficinales y se dictan otras disposiciones.
Decreto 2200 de 2005	Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.
Decreto 2330 de 2006	por el cual se modifica el Decreto 2200 de 2005 y se dictan otras disposiciones.
Decreto 780 de 2016	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social.

Norma	Objeto
Decreto 1156 de 2018	Por el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos Fito-terapéuticos y se dictan otras disposiciones
Decreto 811 de 2021	Por el cual se sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social, en relación con el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis.
Resolución 1403 de 2007	Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones.
Resolución 444 de 2008	Por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones.
Resolución 0315 de 2020	Por la cual se actualizan los listados de estupefacientes-psicotrópicos-precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, de aquellas clasificadas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario y se dictan otras disposiciones.
Resolución 227 de 2022 (febrero 18)	Por la cual se reglamenta el Decreto 811 de 2021 que sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con las licencias, cupos y autorizaciones para el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis, sus derivados y productos, y se establecen otras disposiciones.
Resolución 2808 del 30 de diciembre de 2022	Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC). la cual en su artículo 111 Parágrafo 3 estableció la financiación con recursos de la UPC a preparaciones magistrales a base de derivados de cannabis.

Norma	Objeto
Ley 1787 de 2016	Por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009. La presente ley tiene como objeto crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano.
ASS-AYC-GU017- Guía para las visitas de buenas prácticas de elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis	Establecer las pautas para realizar las visitas de certificación o ampliación de Buenas Prácticas de Elaboración para los establecimientos que deseen realizar preparaciones magistrales no estériles a base de derivados de Cannabis.

Se resalta de esta normatividad que los preparados magistrales no requieren registro sanitario, pero los servicios farmacéuticos de las Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) y los establecimientos farmacéuticos en los que se elaboran este tipo de productos, deben estar certificados por el Invima en Buenas prácticas de elaboración (BPE), tal como se establece en la Resolución 1403 de 2007 (Ministerio de la Protección Social, 2007).

La norma también establece mediante la Resolución 315 de 2020, en el artículo 5 que los preparados que contengan una cantidad de THC (incluyendo sus isómeros, formas ácidas y sales) igual o superior a 2 mg, en formas de presentación dosificada tales como tabletas, cápsulas o similares, o por cada gramo o mililitro en caso de soluciones, cremas y similares, son considerados preparaciones magistrales de control especial y por tanto deben tener la autorización para su fabricación, dispensación y distribución por el Fondo Nacional de Estupefacientes (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).

De otro lado y en relación con la investigación en humanos, la normatividad vigente para estudios clínicos, están contemplados en el siguiente marco normativo:

10.2. Investigación clínica

Investigación clínica	
Norma	Objeto
Resolución 8430 del 4 de octubre de 1993	Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
Resolución 2378 de 2008	Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.
Resolución 3100 de 2019	Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los prestadores de servicios de salud y de habilitación de los servicios de salud y se adopta el Manual de Inscripción de Prestadores y Habilitación de Servicios de Salud.
Declaración de Helsinki de la AMM	Propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.
Las conferencias Internacionales de Armonización	Norma Internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos.

En esa misma línea y en relación con los estudios clínicos en seres humanos, la norma hace obligatoria la adopción de buenas prácticas clínicas en las instituciones que conducen investigación con productos farmacéuticos, fundamentada legalmente mediante la expedición de la Resolución 2378 de 2008, y es responsabilidad del Invima, donde se incluyen los protocolos de las investigaciones y el seguimiento al curso de las investigaciones aprobadas (Ministerio de la Protección Social, 2009).

En lo referente a la obtención de las materias primas, los derivados de cannabis destinados a la elaboración de magistrales para investigación, solo pueden ser adquiridos de personas naturales o jurídicas que tengan licencia de fabricación de derivados de cannabis en modalidad de uso nacional e investigación o licencia de fabricación de derivados de cannabis, y que hayan sido fabricados en el país en el marco de los cupos otorgados, ya que no se permite el uso de derivados importados (Ministerio de la Protección Social, 2021).



10.3. MICC - Mecanismo de Información para el Control de Cannabis

Es la plataforma digital creada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, implementada de manera obligatoria desde el 1 de agosto del año 2020 como único canal para la radicación de trámites relacionados con cannabis medicinal y científico, para usuarios con nuevas solicitudes de licencia y licenciarios. Entre otros, se podrán realizar los siguientes trámites:

- Radicación de solicitudes de licencias de uso de semilla, de cultivo de cannabis psicoactivo y de cultivo no psicoactivo.
- Radicación de solicitudes de modificaciones a licencias ya otorgadas. Solicitudes de cupos.
- Registro de informes periódicos.
- Recertificaciones.
- Cancelaciones.
- Respuesta a requerimientos y pruebas de solicitudes.

El link <https://micc.minjusticia.gov.co/> se encuentra habilitado para el registro y uso por parte de los usuarios y licenciario, asimismo, hay un enlace de ayuda que remitirá a un nuevo cuadro de diálogo en donde encontrarán información de interés. Igualmente, se habilitó el correo soportemicc@minjusticia.gov.co con el único fin de atender inquietudes de soporte técnico y brindar información relacionada con la plataforma MICC.

11. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DEL CANNABIS MEDICINAL EN EL MUNDO

El cannabis medicinal se ha convertido en una industria en auge en los últimos años. En 2018 las ventas estimadas de estos productos estuvieron entre los 600 y 2 mil millones de dólares, y se espera que de acuerdo con la inversión actual de las compañías para el 2025 se logren ganancias de hasta 16 mil millones de dólares (199).

Para que los cannabinoides se conviertan en productos farmacéuticos, autorizados por los organismos reguladores de todo el mundo, deben cumplir requisitos estrictos establecidos en términos de calidad, seguridad y eficacia del producto y, cada vez más, el requisito de rentabilidad de la industria de la salud.

Dichos estándares se logran adhiriéndose a los estándares regulatorios y de la industria de buenas prácticas de laboratorio, buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas clínicas, de acuerdo con los documentos de orientación proporcionados por la Conferencia Internacional sobre Armonización (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos,



consulte en www.emea.eu). Todos los requisitos se implementan ahora a través de la Unión Europea y las legislaciones nacionales. En el caso de los medicamentos a base de plantas, también deben adherirse a las normas de buenas prácticas agrícolas (200).

Como resultado, se requiere un control de calidad en toda la cadena de fabricación, incluida la producción de materias primas. Para los productos farmacéuticos producidos a partir de plantas, las autoridades reguladoras han elaborado sus propias directrices sobre la producción de productos farmacéuticos botánicos (BDP) (Food and Drug Administration, 2004) (201). Como los productos

farmacéuticos botánicos tienen más de una entidad química presente, su control es primordial y, por lo tanto, se requiere una caracterización y especificación detalladas (200).

Para que un producto farmacéutico sea un éxito comercial, debe estar protegido en términos de derechos de propiedad intelectual. Para los medicamentos de origen vegetal, la protección se proporciona a través de lo siguiente: derechos de obtenciones vegetales, patentes de procesos, patentes de indicaciones/uso, patentes de administración de medicamentos, marcas comerciales, diseños registrados, derechos de diseño y aprobaciones reglamentarias. Además, debe haber una necesidad clínica de los productos. Se ha demostrado en ciertas enfermedades/afecciones que los cannabinoides brindan un alivio adicional a los pacientes, donde todos los productos existentes actualmente disponibles han fallado (202).

Los medicamentos a base de cannabis se pueden producir de acuerdo con los requisitos reglamentarios de diversas formas: aislamiento y purificación de moléculas individuales de fuentes vegetales, síntesis química de los componentes moleculares necesarios, extracción de los componentes necesarios de la planta y suministro selectivo de los componentes necesarios (200).

En el mundo se ha autorizado la comercialización de varios medicamentos que contienen cannabinoides; los siguientes son los más comúnmente referidos:

- Marinol y Syndros (ingrediente activo - dronabinol): cápsulas orales o una solución que contiene THC sintético. Dronabinol está indicado para anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, generalmente después de que los tratamientos han fallado. Autorizado su uso en Estados Unidos, Irlanda, Reino Unido y Canadá (143, 203).
- Cesamet y Canemes (ingrediente activo - nabilona): cápsulas orales que contienen un cannabinoide sintético similar al THC. La principal indicación para su uso son las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, generalmente después de que los tratamientos anteriores hayan fallado. El Cesamet tiene autorización para su uso en el Reino Unido, Irlanda, Estados Unidos y Canadá, mientras el Canemes tiene licencia para Alemania y Austria (143, 203).
- Sativex (ingrediente activo -

nabiximols): un medicamento oromucosal que contiene proporciones iguales de extractos de THC y CBD. Este producto que es rociado dentro de la mejilla o debajo de la lengua, ha sido autorizado para el tratamiento de espasticidad muscular resultante de la esclerosis múltiple, y puede ayudar al control del dolor neuropático en ellos. Este es uno de los productos medicinales con mayor aprobación y distribución en más de 25 países, incluido Colombia (143, 203).

- Epidiolex (ingrediente activo - CBD): una solución oral de CBD de origen vegetal indicada para tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años o más, y recientemente, se aprobó su uso en el complejo de esclerosis tuberosa. Autorizado su uso por la FDA en Estados Unidos (143, 203).
- Bedrocan (flor seca de cannabis): flor seca para uso inhalado a través de dispositivo inhalador dosificador de cannabis. Según la legislación y autorización para el uso de flor de cannabis, se acepta en el manejo de patologías con evidencia de alta calidad como dolor crónico, espasticidad en esclerosis múltiple, dolor en paciente terminal por cáncer, y ganancia de peso en VIH. Actualmente se comercializa en Australia, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Italia, Israel, Macedonia, Países bajos y Polonia (203).

11.1. Estado de la cuestión de la industria farmacéutica del cannabis medicinal en Colombia

El sector farmacéutico es la actividad económica relacionada con la fabricación de productos farmacéuticos y medicamentos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos de uso farmacéutico.

Todos los medicamentos están elaborados a partir de un componente activo que es una molécula cuya acción en el organismo permite el alivio o cura de una enfermedad. Además del componente activo, los medicamentos incluyen sustancias neutras, conocidas como excipientes. El proceso de obtención de la molécula o componente activo se denomina síntesis y es este el que previamente requiere de los procesos de investigación y desarrollo en una primera etapa, ya que luego de la obtención y purificación del principio activo se pasa al estudio preclínico y clínico para evaluar la eficacia y seguridad. No todos los medicamentos que constituyen el mercado local de farmacéuticos son producidos en el país (204). Muchos de ellos son importados directamente de las casas matrices. Los elaborados en los laboratorios ubicados en el

país son producidos a través del proceso de formulación y mezcla, y no se llevan a cabo métodos de síntesis de las moléculas activas ni siquiera por los laboratorios multinacionales, quienes importan los componentes activos. Es así como los procesos productivos varían en el orden de las reacciones químicas y en los componentes utilizados según se requiera para cada medicamento (205). Dentro de los actores claves de la cadena se encuentran: los centros de investigación y desarrollo quienes lideran proyectos de investigación básica y aplicada, como recursos clave y diferenciador en la cadena farmacéutica para el desarrollo de nuevos productos, la síntesis de nuevas moléculas, aplicaciones y estudios clínicos.

En la cadena de fabricación y comercialización de medicamentos intervienen una serie de actores que facilitan y contribuyen con la calidad y seguridad en el uso de los productos, así como en los componentes de innovación que van ligados a las actividades de i+D que preceden todo producto del mercado, y que algunas veces salen de proyectos de investigación básica financiada

por universidades y el Estado a través de recursos de cofinanciación.

En Colombia, el sector farmacéutico es uno de los priorizados por el Programa de Transformación Productiva del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, en 2017 hizo un diagnóstico y caracterización de esta industria y desarrolló una serie de programas con el fin de cerrar brechas productivas, tecnológicas y de talento humano, entre ellos Colombia Productiva que beneficiará a 250 empresas de diferentes sectores, incluyendo el sector farmacéutico. También realizarán seis ruedas de negocio multisectorial, con el fin de impulsar los encadenamientos productivos y mejorar la proveeduría de materias primas para el sector. Existen dos iniciativas Clúster Farma, una que inició en 2014 en Cali, Valle con 20 empresas, enfocada en salud, y recientemente la iniciativa Clúster en Bogotá, jalonada por la Cámara de Comercio de Bogotá. Dentro de las convocatorias que impulsan el desarrollo del sector lideradas por Colciencias e iNNpulsa están: Convocatoria Colombia Científica busca articular la academia con el potencial megadiverso de nuestra flora y fauna en la transformación y creación de capacidades de las regiones menos fortalecidas en el país. Colombia Bio de Colciencias apoya la investigación a partir de la biodiversidad colombiana, y el aprovechamiento de los recursos naturales. iNNpulsa a través de su Programa Nacional Aldea, apoya emprendimientos en etapa temprana, destina recursos para el impulso de la competitividad de las empresas (206).

Con respecto a la producción de fármacos en Colombia a partir de cannabinoides, la industria es muy nueva. Con registro Invima solo existe un producto de grado farmacéutico a base de CBD y de nombre Neviot[®], producido por laboratorios Procaps de Barranquilla y con indicación para epilepsia refractaria. Los otros productos con preparados magistrales que solo pueden ser elaborados por los establecimientos farmacéuticos

y servicios farmacéuticos de instituciones prestadoras de servicios de salud, según el Decreto 2200 de 2005, los cuales deberán obtener el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), y su dirección técnica debe estar a cargo exclusivamente de un químico farmacéutico.

Los preparados magistrales que actualmente se dispensan en Colombia, tienen ratios distintos y en ellos se mezclan Δ -9-Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD), elaborados para suministrar oralmente y tópicamente. En la tabla siguiente se dan cuenta de estos.

Preparados magistrales		
Laboratorio	Ratio	Presentaciones
Khiron - ILANS	CBD 100 mg/ml y < 1,9 mg de THC CBD 30 mg/ml y < 1,9 mg de THC THC 20 mg/ml y 1,9 mg de CBD THC 12 mg/ml y CBD 13 mg/ml	Gotas sublinguales por 30 y 50 ml
Avicanna	CBD 50 mg/ml CBD 100 mg/ml CBD 30 mg/ml y THC 1,5 mg/ml THC 5 mg/ml y CBD 20 mg/ml CBD 25 mg CBD 25 mg- 1 mg THC CBD 25 mg - 2 mg THC CBD 40 mg/ml CBD 100 mg/ml CDB 30 mg/ml y THC 1,5 mg/ml CDB 20 mg/ml y THC 5 mg/ml	Gotas sublinguales por 30 ml Capsulas Spray de acción rápida por 15 ml

Preparados magistrales		
Laboratorio	Ratio	Presentaciones
MedColcana - Curativa	THC 12,0 : CBD 4,0 mg/ml . THC 18,0 : CBD 6,0 mg/ml . THC 24,0 : CBD 8,0 mg/ml THC 33,3 : CBD 6,7 mg/ml THC 33,3 : CBD 3,3 mg/ml THC 20,0 : CBD 10,0 mg/ml THC 20,0 : CBD 1,0 mg/ml THC 13,6 : CBD 10,0 mg/ml . THC 27,0 : CBD 25,0 mg/ml . THC 10,0 : CBD 20,0 mg/ml . THC 10,0 : CBD 10,0 mg/ml . THC 6,6 : CBD 33,0 mg/ml THC 4,0 : CBD 40,0 mg/ml THC 4,0 : CBD 80,0 mg/ml	Gotas sublinguales por 30 ml
	THC 53,1 : CBD 17,7 mg/ml THC 91,0 : CBD 18,2 mg/ml THC 91,0 : CBD 9,1 mg/ml THC 54,5 : CBD 27,3 mg/ml THC 54,5 : CBD 2,7 mg/ml THC 73,6 : CBD 68,2 mg/ml THC 27,3 : CBD 54,5 mg/ml THC 27,3 : CBD 27,3 mg/ml THC 18,2 : CBD 90,9 mg/ml THC 10,9 : CBD 109,1 mg/ml THC 10,9 : CBD 218,2 mg/ml	Spray por 15 ml Frasco x 60 cápsulas Gel tópico Crema tópica
	THC 12,2 : CBD 11,3 mg/ml THC 4,0 : CBD 20,0 mg/ml	
	THC 30 : CDB 10 mg/ml	

Preparados magistrales

Laboratorio	Ratio	Presentaciones
Clever Leaves - Audipharma	CBD 95mg/ml y < 5 mg/ml de THC. CBD 48mg/ml y < 2 mg/ml de THC	Gotas sublinguales por 30 ml
57 Medical	CBD 50 mg/ml CBD 100 mg/ml CBD Ungüento	Gotas sublinguales por 30 ml Gotas sublinguales por 30 ml Ungüento por 30 gm

Fuente: elaboración propia a partir de datos recolectados en varias fuentes.

Otra línea la constituyen los cosméticos y cosmeceúticos. Un producto cosmético es toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales. Su fabricación debe ser realizada en un laboratorio con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la Notificación Sanitaria Obligatoria —NSO— que es un código alfanumérico expedido por el Invima, requerido para

fabricar, comercializar, importar o exportar productos cosméticos en Colombia, como país miembro de la Comunidad Andina (207).

El concepto cosmeceútica, engloba aquellos productos cosméticos que cuentan entre sus ingredientes, activos con propiedades terapéuticas que se utilizan habitualmente en la industria farmacéutica. Esta característica consigue que actúe de una forma más efectiva sobre el tejido cutáneo logrando los mismos resultados que algunos tratamientos médicos, pero sin llegar a resultar invasivos (208).

Las múltiples propiedades benéficas asociadas al cannabis han permitido la entrada de

sus ingredientes a la industria cosmética y cosmeceútica, siendo el CBD el cannabinoide que ha despertado mayor interés y, por tanto, se pueden encontrar productos para el cuidado de la piel y el cabello con CBD que prometen nutrir la piel, hidratar, combatir la inflamación, el envejecimiento y aliviar el acné (209).

Otro uso que se le ha dado a los derivados del cannabis, lo constituye el enriquecimiento de alimentos y bebidas constituyendo lo que se ha denominado los nutracéuticos.

La definición de nutracéutico se otorga a un alimento al que se ha añadido un componente, o un alimento al que se le ha quitado un componente mediante (210) medios tecnológicos o biológicos. También puede tratarse de un alimento en el que se ha modificado la naturaleza de uno o más de sus componentes, o en el que se ha modificado la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes, o cualquier combinación de estas posibilidades". Son, por tanto, alimentos naturales o procesados, los cuales, aparte de su contenido nutritivo, contienen ingredientes que desempeñan una actividad específica en las funciones fisiológicas del organismo humano, favoreciendo la capacidad física y el estado mental. Las principales funciones a que se hace referencia en este concepto están en relación

con un óptimo crecimiento y desarrollo, con el mantenimiento de la normal actividad del sistema cardiovascular, con la prevención de enfermedades cardiovasculares, hepáticas y degenerativas (211). Aunque también se ofertan alimentos que corrigen, modulan o influyen de diversa forma en otros órganos y sistemas: endocrino, ginecológico, digestivo, osteoarticular, renal o nervioso.

Los productos enriquecidos con CBD hoy en día se encuentran en la mira, tanto de productores como de consumidores específicos que buscan incrementar su ingesta de sustancias que aporten de manera positiva a su salud (212).

En Colombia esta industria aún no se ha desarrollado, pero el reciente Decreto 811 del 2021 (213), abre esta posibilidad para fabricar bebidas y alimentos para consumo humano y animal, a partir de los derivados del cáñamo y más específicamente del CBD.



12. PERSPECTIVAS DEL CANNABIS MEDICINAL EN COLOMBIA.

Entre los retos que se tienen para el desarrollo de la industria cannábica en el mundo deben tenerse en cuenta las consideraciones culturales y bioéticas que afrontan no solo médicos, los posibles usuarios y los emprendedores (214). La carga moral y prohibicionista que relacionan el cannabis como “droga” de abuso, hace necesario implementar la pedagogía para diferenciar los consumos recreativos y medicinales.

Actualmente, las dudas para formular cannabis medicinal están relacionadas con su prescripción, ya que no hay suficiente información basada en la evidencia sobre la efectividad y seguridad de estos productos, y existe falta de educación en las escuelas médicas y farmacéuticas (215).

Avanzar en la investigación y formación del recurso humano es un reto para emprender. En Colombia se proyecta que el mercado nacional de cannabis medicinal está del orden de los 5 millones de pacientes (216).

Las universidades empiezan a ofertar cursos, seminarios, diplomados dirigidos a médicos y, recientemente, se creó la Asociación Médica Colombiana de Cannabis Medicinal — ASOMEDCANN— que tiene como misión, promover y apoyar la educación basada en la evidencia científica y la investigación del cannabis medicinal para fomentar el uso responsable en Colombia (217). De otro lado y con respecto a la industria, las mayores oportunidades de Colombia están en el CBD, en cuanto a la elaboración de productos para llegar al cliente final, lo que implica capacidad de innovación, desarrollo de productos y canales de distribución.

Esta debe ser, en última instancia, la apuesta estratégica de la industria en Colombia. El desarrollo de una industria competitiva de producción para el consumidor final, requiere implementar procesos de investigación y desarrollo que involucren alianzas con universidades, fondos para investigación y el adelanto de un clúster de innovación capaz de incorporar los avances tecnológicos tienen lugar en otros países y en particular, Estados Unidos. No menos importante, es la capacidad y diligencia requeridas en el Invima para registrar los nuevos productos que desarrolle la industria, cumpliendo por supuesto con la normatividad existente (2).

De acuerdo con Fedesarrollo, la industria de cannabis medicinal en Colombia, depende de la presencia simultánea de dos factores: la voluntad política del gobierno expresada en una regulación que permita el desarrollo de actividades de cultivo, transformación, uso, comercialización y distribución de cannabis con propósitos medicinales y, el segundo, médicos que acepten y prescriban medicamentos basados en componentes del cannabis (2).

Con respecto al primer punto, los aspectos normativos en Colombia están bien definidos, pero falta celeridad en sus desarrollos y en la gestión de las distintas agencias

encargadas de su implementación: MinSalud; MinJusticia, Invima, Fondo Nacional de Estupefacientes, aun constituyen barreras para su desarrollo.

En relación con los médicos, dicha aceptación está directamente relacionada con las evidencias científicas acerca de las propiedades de productos basados en cannabis para mitigar o tratar diversas patologías, y un canal de acceso para que los pacientes y los consumidores puedan adquirir con las debidas regulaciones, los productos médicos y fitoterapéuticos basados en cannabis.

Al respecto el involucramiento activo del cuerpo médico y los canales de acceso de pacientes y consumidores, están todavía por desarrollar. La importancia de este reconocimiento radica en que, a diferencia de otras industrias, aquí no es la oferta la que crea la demanda, sino que es la demanda la que determina la oferta, es decir, son los pacientes y los médicos los que generan la demanda en la medida que se evidencian y comprueban las propiedades medicinales del cannabis. Si dicha demanda no existe, la oferta no puede crearla (2).

13. CONCLUSIONES

- La planta de cannabis ha estado estrechamente relacionada con el desarrollo del ser humano y en sus diferentes culturas, desde usos textiles, alimenticios, medicinales, sociales, de acercamiento espiritual, estatus social, entre otros.
- El cannabis ha sido utilizado a lo largo de la historia por diferentes civilizaciones, como medicina, en su mayoría sin pasar por los procesos formales de aprobación habituales.
- El cannabis ha mostrado a lo largo de la historia propiedades antiinflamatorias, analgésicas, anticonvulsivas, antinauseosas e incluso antibióticas, entre otras, las cuales aportaron las bases para las hipótesis desarrolladas de sus usos medicinales.
- El sistema endocannabinoide tiene medio siglo de descrito y continua en proceso de construcción, descripción y entendimiento de los procesos que controla y las posibles dianas terapéuticas.
- Los fitocannabinoides principales THC y CBD se han relacionado con propiedades terapéuticas diversas a partir de los hallazgos in vitro e in vivo, y de reportes de casos exitosos para el manejo de diferentes síntomas.
- Actualmente la medicina basada en la evidencia, ha demostrado pruebas a favor del uso de CBD en epilepsia refractaria infantil en los síndromes de Lennox Gastaut, Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa.
- Los nabiximoles como el Sativex (1:1 de THC: CBD) han mostrado efectos positivos en el manejo de la espasticidad refractaria al tratamiento convencional en esclerosis múltiple.
- Se ha identificado que los cannabinoides pueden interactuar potencialmente con un sin número de medicamentos, aumentando o disminuyendo su metabolismo hepático.
- Hasta la fecha se desconoce cuáles serán los efectos secundarios a largo plazo del uso de

CBD por periodos prolongados en el contexto de enfermedades crónicas.

- La evidencia sobre los usos médicos del cannabis es amplio y muy heterogéneo. Sin embargo, debido a la metodología y las limitaciones lógicas, las conclusiones para algunas condiciones clínicas quedan como “probablemente beneficioso”.

- Para apoyar con contundencia el uso de cannabis en diferentes contextos clínicos, son necesarios esfuerzos adicionales, ya que la aprobación del uso de cannabis y cannabinoides, como cualquier otra droga, debe estar respaldada en ensayos clínicos bien diseñados y con poder estadístico.

- El cannabis medicinal es una industria en auge que requiere un manejo responsable desde el cultivo, extracción, fabricación de extractos y medicamentos, distribución y prescripción, así como su seguimiento y reporte de eventos adversos.

- Es necesario hacer evidente los beneficios encontrados en la práctica empírica del cannabis medicinal, a través de ensayos clínicos ciegos aleatorizados en la población colombiana.

- En Colombia se han hecho importantes desarrollos en la normatividad relacionada con el cannabis para usos medicinales, pero la tramitología y lentitud de los procesos administrativos, son una barrera para el desarrollo de esta industria. Se espera que con

la creación del MICC (Mecanismo de Información para el Control de Cannabis), se unifiquen todos los tramites a través de una ventanilla única se encuentra en marcha.

- Es necesario formar a los médicos frente a las posibilidades terapéuticas que ofrece el cannabis medicinal, así como crear psicoeducación con los pacientes para desmitificar y desestigmatizar a esta sustancia, de la carga moral que tiene relacionada con los consumos recreativos y las consecuencias que ha traído el problema del narcotráfico a la sociedad colombiana.

- La industria del cannabis medicinal a nivel regional y nacional relacionada con el último eslabón de la cadena, el desarrollo de fármacos y preparado magistral, es aún muy escasa. Sus desarrollos se han centrado en las semillas, los cultivares, los cultivos y la extracción de materias primas.

14. LIMITACIONES

Nuestra revisión tiene limitaciones que deben mencionarse. En primer lugar, esta no es una revisión sistemática de la literatura, sino una revisión de alcance. Los artículos fueron seleccionados por los autores con base en el título y el resumen, organizando la información encontrada en apartados de interés que dieran datos generales sobre los avances que se han tenido en el tema del cannabis medicinal, y que sirviera como punto de partida para aquellos emprendedores que quieren adentrarse en el tema.



REFERENCIAS

1. Ramírez J. M. (2019). La industrial del cannabis medicinal en Colombia. Fedesarrollo. t.ly/Guks
2. Procolombia. (2019). Industria del cannabis en Colombia. t.ly/RjeG
3. Rey, G. H. (18 de marzo de 2020). El negocio del cannabis medicinal en Colombia. Portafolio. t.ly/s3UO
4. Russo, E. B. (2007). History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chem Biodivers*, 4(8),1614-48.
5. Jiang, H., Wang, L., Merlin, M. D., Clarke, R. C., Pan, Y., Zhang, Y., et al. (2016). Ancient Cannabis Burial Shroud in a Central Eurasian Cemetery. *Econ Bot.*, 70(3), 213-21.
6. Li, H. L. (1973). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot.*, 28(4), 437-48.
7. Mahdizadeh, S., Khaleghi-Ghadiri, M., Gorji, A. (2015). Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomedicine*, 5(3),182-202.
8. O'Shaughnessy, W. B. (1843). On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah: Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. *BMJ*, s1-5(123), 363-9.
9. Holland, J. (2010). *The pot book: a complete guide to cannabis: its role in medicine, politics, science, and culture*. Rochester, Vt: Park Street Press.
10. Arksey, H., y O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*, 8(1), 19-32.
11. Clarke, R. C., Merlin, M. (2016). *Cannabis: evolution and ethnobotany*. First paperback printing. Berkeley Los Angeles London: University of California Press.
12. Russo, E. (2005). Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. En: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as Therapeutics* [Internet]. Basel: Birkhäuser-Verlag.(Milestones in Drug Therapy MDT). t.ly/xF-N
13. Zuardi, A. W. (1999). History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz*, 28(2),153-7.
14. Marín-Gutiérrez, I. (2015). La historia de la marihuana en Colombia: Consumo y cultivos entre los años 30 y 40 del siglo XX. *Weeds*, 24-6.
15. Molina, M. M. (2008). El cannabis en la historia: pasado y presente. *Cult Drog*, 13(15), 95-110.
16. García, V. J. (2010). *La disipada historia de la marihuana en México, 1492-2010*. México: Eterno Femenino Ediciones.
17. Leal-Galicia, P., Betancourt, D., González-González, A., Romo-Parra, H. (2018). A brief history of marijuana in the western world. *Rev Neurol*, 67(4), 133-40.
18. MacGillivray, N. (2017). Sir William Brooke O'Shaughnessy

- (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J Med Biogr*, 25(3), 186-96.
19. Astorga, L. (2015). *Drogas sin fronteras*. México: Penguin Random House.
 20. Gowers, W. R. (1964). *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. Рипол Классик.
 21. Abel, E. L. (1980). *Marihuana: The First Twelve Thousand Years* [Internet]. Boston, MA: Springer US: Imprint: Springer. jpeg.ly/02XL
 22. Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 1-37.
 23. Zuardi, A., Crippa, J., Hallak, J., Pinto, J., Chagas, M., Rodrigues, G, et al. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol (Oxf)*, 23(8), 979-83.
 24. Hampson, P., Chahal, H., Khanim, F., Hayden, R., Mulder, A., Assi, L. K., et al. (2005). PEPO05, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC. *Blood*, 106(4), 1362-8.
 25. Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., y Di Forti, M. (2007). Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci*, 8(11), 885-95.
 26. World Health Organization. (2018). Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol (CBD) Critical Review Report. Geneva.
 27. Watts, G. (2006). Cannabis confusions. *BMJ*, 332(7534), 175-6.
 28. López-Soler, C., Castro, M., Alcántara, M., Fernández, V., Pietro, M., y Puerto, J. C. (2008). Consecuencias del maltrato grave intrafamiliar en la infancia: conceptualización y diagnóstico de las reacciones postraumáticas complejas. *Ciencias Psicológicas*, 2(2), 103-18.
 29. Hillig, K. W. (2005). Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genet Resour Crop Evol*, 52(2), 161-80.
 30. Unión internacional para la protección de las obtenciones vegetales. (2016). Cuadragésima sexta sesión ordinaria Ginebra. Ginebra: UPOV; [30 de septiembre de 2021]. t.ly/ib-T
 31. López-Bustillo, A. (2013). *Manual de sustancias químicas usadas en el procesamiento de drogas ilícitas*. Recuperado el 20 de enero de 2020. t.ly/An4R
 32. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 811 del 23 de julio de 2021: Acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis [Internet]. bit.ly/391IHJ1
 33. Meana, J. J., y Pantoja-Vargas, L. (1998). *Derivados del cannabis: ¿drogas o medicamentos? avances en farmacología de drogodependencias*. Bilbao: Universidad de Deusto.

34. Dayanandan, P., y Kaufman, P. B. (1976). Trichomes of *Cannabis Sativa* L. (Cannabaceae). *Am J Bot*, 63(5), 578–91.
35. Mahlberg, P. G., y Kim, E. S. (2004). Accumulation of Cannabinoids in Glandular Trichomes of *Cannabis* (Cannabaceae). *J Ind Hemp*, 9(1),15–36.
36. Livingston, S. J., Quilichini, T. D., Booth, J. K., y Wong, D. C. J. (2020). Rensing KH, Laflamme-Yonkman J, et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *Plant J*, 101(1), 37–56.
37. Ramos, J. A., y Fernández-Ruiz, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Rev Socidrogalcohol*, 12(2), 41–58.
38. Bruno, M. (2017). Perfil de cannabinoides y actividad antioxidante de *Cannabis sativa* (tesis). Montevideo, Uruguay: Universidad de la República. t.ly/-b54
39. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, Board on Population Health and Public Health Practice, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017 [citado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: t.ly/1ZEw
40. Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42(4), 327–60.
41. Blickman, T. (2017). Marruecos y el cannabis: Reducción, contención o aceptación Transnational Institute. Recuperado el 30 de septiembre de 2021. t.ly/BdRF
42. Blake, A., y Nahtigal, I. (2019). The evolving landscape of cannabis edibles. *Curr Opin Food Sci*, 28, 25–31.
43. Castillo, J. D., y Rico, J. S. (2020). Desarrollo de una propuesta para la obtención de un aceite de THC y/o CBD por el método de extracción con solvente. Fundación Universidad de América. Recuperado el 30 de septiembre de 2021. t.ly/PrAL
44. Stockburger, S. (2016). Forms of administration of cannabis and their efficacy. 9, 381–6.
45. Romano, L., y Hazekamp, A. (2013). Aceite de cannabis: evaluación química de un nuevo medicamento derivado del cannabis. *Cannabinoids*, 1(1), 1–12.
46. Dellacassa, E. (2010). Normalización de productos naturales obtenidos de especies de la flora aromática latinoamericana: proyecto CYTED IV.20. Brasil: EDIPUCRS. Recuperado el 30 de septiembre de 2021] t.ly/vRO-
47. Al-Zouabi, I., Stogner, J. M., Miller, B. L., y Lane, E. S. (2018). Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. *Subst Abuse Rehabil*, 9, 91–101.

48. Diccionario Oxford pocket para estudiantes latinoamericanos de inglés: español-inglés, inglés-español. 2013.
49. Goodman & Gilman. (2015). Manual de farmacología y terapéutica. 2a ed. McGRAW-HILL
50. Huestis, M. A., Henningfield, J. E., Cone, E. J. (1992). Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana*. *J Anal Toxicol*, 16(5), 276-82.
51. Chiang, C-W. N., Barnett, G. (1984). Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. *Clin Pharmacol Ther*, 36(2), 234-8.
52. Lindgren, J-E., Ohlsson, A., Agurell, S., Hollister, L., y Gillespie, H. (1981). Clinical effects and plasma levels of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*, 74(3), 208-12.
53. Wall, M. E., Sadler, B. M., Brine, D., Taylor, H., y Perez-Reyes, M. (1983). Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*, 34(3), 352-63.
54. Law, B., Mason, P. A., Moffat, A. C., Gleadle, R. I., y King, L. J. (2011). Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol*, 36(5), 289-94.
55. Frytak, S., Moertel, C. G., y Rubin, J. (1984). Metabolic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer patients. *Cancer Treat Rep*, 68(12), 1427-31.
56. Silmore, L. H., Willmer, A. R., Capparelli, E. V., y Rosania, G. R. (2021). Food effects on the formulation, dosing, and administration of cannabidiol (CBD) in humans: A systematic review of clinical studies. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 41(4), 405-20.
57. Ohlsson, A., Lindgren, J-E., Wahlen, A., Agurell, S., Hollister, L. E., y Gillespie, H. K. (1980). Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 28(3), 409-16.
58. Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., y Morrison, G. A. (2018). Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 32(11), 1053-67.
59. Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., et al. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*, 88, 162-71.
60. Haney, M., Malcolm, R. J., Babalonis, S., Nuzzo, P. A., Cooper, Z. D., Bedi, G., et al. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 1974-82.

61. Chiang, C-W. N., Barnett, G., y Brine, D. (1983). Systemic Absorption of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol after Ophthalmic Administration to the Rabbit. *J Pharm Sci*, 72(2), 136-8.
62. Elsohly, M. A., Stanford, D. F., Harland, E. C., Hikal, A. H., Walker, L. A., Little, T. L., et al. Rectal Bioavailability of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol from the Hemisuccinate Ester in Monkeys. *J Pharm Sci*, 80(10), 942-5.
63. Brenneisen, R., Egli, A., Elsohly, M. A., Henn, V., y Spiess, Y. (1996). The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 34(10), 446-52.
64. Guy, G. W., y Flint, M. E. (2004). A Single Centre, Placebo-Controlled, Four Period, Crossover, Tolerability Study Assessing, Pharmacodynamic Effects, Pharmacokinetic Characteristics and Cognitive Profiles of a Single Dose of Three Formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (GWPD9901), Plus a Two Period Tolerability Study Comparing Pharmacodynamic Effects and Pharmacokinetic Characteristics of a Single Dose of a Cannabis Based Medicine Extract Given via Two Administration Routes (GWPD9901 EXT). *J Cannabis Ther*, 3(3), 35-77.
65. Touitou, E., Fabin, B., Dany, S., y Almog, S. (1988). Transdermal delivery of tetrahydrocannabinol. *Int J Pharm*, 43(1-2), 9-15.
66. Widman, M., Agurell, S., Ehrnebo, M., y Jones, G. (2011) Binding of (+)- and (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ^1 -tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol*, 26(11), 914-6.
67. Ryrfeldt, A., Ramsay, CH., Nilsson, I. M., Widman, M., y Agurell, S. (1973). Whole-body autoradiography of 1-tetrahydrocannabinol and 1(6)-tetrahydrocannabinol in mouse. Pharmacokinetic aspects of 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Acta Pharm Suec*, 10(1), 13-28.
68. Ho, B. T., Fritchie, G. E., Kralik, P. M., Englert, L. F., Mclsaac, W. M., Idänpään-Heikkilä, J. (2011). Distribution of tritiated-1 Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation. *J Pharm Pharmacol*, 22(7), 538-9.
69. Gill, E. W., y Jones, G. (1972). Brain levels of Δ^1 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice—correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochem Pharmacol*, 21(16), 2237-48.
70. Engl, N. (1984). Human Placental Transfer of Cannabinoids. *J Med*, 311(12), 797-797.
71. Engel, N. (1982). Presence of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Human Milk. *J Med*, 307(13), 819-20.
72. Wheelless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. (2019): Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs.*, 33(6), 593-604.

73. Hunt CA, Jones RT. (1980). Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 215(1), 35-44.
74. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G. (2019). A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Trial of the Pharmacokinetics and Safety of Cannabidiol (CBD) in Subjects With Mild to Severe Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol*, 59(8), 1110-9.
75. Schwartz RH. (1985). Laboratory Detection of Marijuana Use: Experience With a Photometric Immunoassay to Measure Urinary Cannabinoids. *Am J Dis Child*, 139(11), 1093.
76. Ellis GM, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. (1985). Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther*, 38(5), 572-8.
77. Ohlsson A, Lindgren J-E, Wahlén A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. (1982). Single dose kinetics of deuterium labelled Δ^1 -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biol Mass Spectrom*, 9(1), 6-10.
78. Harder S, Rietbrock S. (1997). Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 35(4), 155-9.
79. Robbe HWJ. (1994). Influence of marijuana on driving. maastricht university. Recuperado el 3 de septiembre de 2021. ibit.ly/Jmwg
80. Abrams RM, Cook CE, Davis KH, Niederreither K, Jaeger MJ, Szeto HH. (1986). Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol in pregnant sheep and fetus after inhalation of smoke from a marijuana cigarette. *Alcohol Drug Res*, 6(5), 361-9.
81. Grotenhermen F, Russo E. (Ed.). (2002). Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. New York: Haworth Integrative Healing Press.
82. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor: Negative allosteric modulation of CB1 by cannabidiol. *Br J Pharmacol*, 172(20), 4790-805.
83. Chung H, Fierro A, Pessoa-Mahana CD. (2019). Cannabidiol binding and negative allosteric modulation at the cannabinoid type 1 receptor in the presence of delta-9-tetrahydrocannabinol: An In Silico study. Rubino T, editor. *PLOS ONE*, 14(7), e0220025.
84. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. (2011). Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes: Novel pharmacology of minor plant cannabinoids. *Br J Pharmacol*, 163(7), 1479-94.

85. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide: Cannabidiol, VR1 receptors and anandamide inactivation. *Br J Pharmacol*, 134(4), 845–52.
86. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazetot M, Dallas M, Whalley BJ. (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 699–730.
87. P. Soares V, C. Campos A. (2017). Evidences for the Antipanic Actions of Cannabidiol. *Curr Neuropharmacol*, 15(2), 291–9.
88. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 367(1607), 3364–78.
89. Nichols JM, Kaplan BLF. (2020). Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*, 5(1), 12–31.
90. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, et al. (2020). Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer’s disease. *Eur J Med Chem*, 192, 112163.
91. Soares V de P, Campos AC, Bortoli VC de, Zangrossi H, Guimarães FS, Zuardi AW. (2010). Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. *Behav Brain Res*, 213(2), 225–9.
92. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. (2005). Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT1a Receptors. *Neurochem Res*, 30(8), 1037–43.
93. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL. (2016). Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res*, 303, 218–27.
94. Zanelati T, Biojone C, Moreira F, Guimarães F, Joca S. (2010). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors: Cannabidiol induces antidepressant-like effect. *Br J Pharmacol*, 159(1), 122–8.
95. Hartmann A, Lisboa SF, Sonogo AB, Coutinho D, Gomes FV, Guimarães FS. (2019). Cannabidiol attenuates aggressive behavior induced by social isolation in mice: Involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 94, 109637.
96. Morelli MB, Offidani M, Alesiani F, Discepoli G, Liberati S, Olivieri A, et al. (2014). The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2: Cannabidiol Induces Cytotoxicity in Myeloma Cells. *Int J Cancer*, 134(11), 2534–46.

97. Nabissi M, Morelli MB, Amantini C, Liberati S, Santoni M, Ricci-Vitiani L, et al. (2015). Cannabidiol stimulates Aml-1a-dependent glial differentiation and inhibits glioma stem-like cells proliferation by inducing autophagy in a TRPV2-dependent manner: Cannabidiol and GSCs differentiation. *Int J Cancer*, 137(8), 1855-69.
98. Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, Santoni G. (2013). Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis*, 34(1), 48-57.
99. Qin N, Neepor MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin ML, Flores CM. (2008). TRPV2 Is Activated by Cannabidiol and Mediates CGRP Release in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *J Neurosci*, 28(24), 6231-8.
100. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazarrella E, et al. (2014). Nonpsychotropic Plant Cannabinoids, Cannabidiol (CBDV) and Cannabidiol (CBD), Activate and Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Vitro: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*, 5(11), 1131-41.
101. Vilela LR, Lima IV, Kunsch ÉB, Pinto HPP, de Miranda AS, Vieira ÉLM, et al. (2017). Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav*, 75, 29-35.
102. Gray RA, Whalley BJ. (2020). The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 22(S1), 10-5.
103. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. (2020). The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev*, 111, 166-82.
104. Couch DG, Tasker C, Theophilidou E, Lund JN, O'Sullivan SE. (2017). Cannabidiol and palmitoylethanolamide are anti-inflammatory in the acutely inflamed human colon. *Clin Sci*, 131(21), 2611-26.
105. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci*, 56(23-24), 2097-102.
106. Heinbockel T. (2014). Neurochemical Communication: The Case of Endocannabinoids. En: Heinbockel T, editor. *Neurochemistry* Recuperado el 29 de septiembre de 2021. ibit.ly/yjqa
107. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 58(3), 389-462.
108. Di Marzo V, Piscitelli F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*, 12(4), 692-8.

109. Ohno-Shosaku T, Kano M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol*, 29, 1-8.
110. Crawley JN, Corwin RL, Robinson JK, Felder CC, Devane WA, Axelrod J. (1993). Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*, 46(4), 967-72.
111. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, 50(1), 83-90.
112. Berghuis P, Dobszay MB, Wang X, Spano S, Ledda F, Sousa KM, et al. (2005). Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 102(52), 19115-20.
113. Márquez L, Abanades S, Andreu M. (2008). Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica*, 131, 513-7.
114. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. (2016). Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies. *Cannabis Cannabinoid Res*, 1(1), 3-15.
115. Fowler CJ, Tiger G, Ligresti A, López-Rodríguez ML, Di Marzo V. (2004). Selective inhibition of anandamide cellular uptake versus enzymatic hydrolysis--a difficult issue to handle. *Eur J Pharmacol*, 492(1), 1-11.
116. Valenzuela C, Castillo V, Ronco AM, Aguirre C, Hirsch S, Llanos M. (2014). Sistema endocannabinoide y desarrollo de esteatosis hepática. *Rev Médica Chile*, 142(3), 353-60.
117. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 34(5), 605-13.
118. Pertwee RG. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, 74(2), 129-80.
119. Herkenham M, Lynn A, Johnson M, Melvin L, de Costa B, Rice K. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci*, 11(2), 563-83.
120. Howlett AC. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 68-69, 619-31.
121. Glass M, Felder CC. (1997). Concurrent Stimulation of Cannabinoid CB1 and Dopamine D2 Receptors Augments cAMP Accumulation in Striatal Neurons: Evidence for a Gs Linkage to the CB1 Receptor. *J Neurosci*, 17(14), 5327-33.
122. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, et al. (1995). Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur J Biochem*, 232(1), 54-61.

123. Núñez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, González S, et al. (2004). Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study: CB2 In Human Cerebellum. *Synapse*, 53(4), 208-13.
124. Galiazzo G, Giancola F, Stanzani A, Fracassi F, Bernardini C, Forni M, et al. (2018). Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPAR α in the canine gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*, 150(2), 187-205.
125. Van Sickle MD. (2005). Identification and Functional Characterization of Brainstem Cannabinoid CB2 Receptors. *Science*, 310(5746), 329-32.
126. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. (2001). Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol*, 60(1), 155-63.
127. Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. (2001). Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*, 298(1), 7-14.
128. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci*, 96(21), 12198-203.
129. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, et al. (2001). Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*, 15(2), 300-2.
130. Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, Mauler F, De Vry J. (2001). Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 415(1), R5-7.
131. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, et al. (2001). Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation: Cannabinoids, intestinal motility and inflammation. *Br J Pharmacol*, 134(3), 563-70.
132. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, et al. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410(6830), 822-5.
133. Darmani NA. (2001). Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB1 receptors in the least shrew. *Pharmacol Biochem Behav*, 69(1-2), 239-49.
134. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport*, 10(8), 1665-9.
135. Djulbegovic B, Guyatt GH. (2017). Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet Lond Engl*, 390(10092), 415-23.
136. Gaoni R, Yechiel Y, Mechoulam. Aislamiento, estructura y síntesis parcial de un componente activo del hachís. *J Am Chem Soc*.

137. Mechoulam R, Shvo Y. (1963). Hashish: La estructura del cannabidiol. *Tetrahedron*, 19(12), 2073-8.
138. Gaoni Y, Mechoulam R. (1964). Structure and synthesis of cannabigerol new hashish constituent. *Proceedings of the Chemical Society of London. ROYAL SOC CHEMISTRY THOMAS GRAHAM HOUSE, SCIENCE PARK, MILTON RD, CAMBRIDGE.*
139. Gaoni Y, Mechoulam R. (1966). Cannabichromene, a new active principle in hashish. *Chem Commun Lond*, (1), 20-1.
140. Vollner L, Bieniek D, Korte F. (1969). Haschisch XX. *Tetrahedron Lett*, 10(3), 145-7.
141. Gill EW, Paton WDM, Pertwee RG. (1970). Preliminary Experiments on the Chemistry and Pharmacology of Cannabis. *Nature*, 228(5267), 134-6.
142. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking.* LU: Publications Office. Recuperado el 14 de septiembre de 2021. ibit.ly/qDig
143. National Academies. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research: Health and Medicine Division.* Recuperado el 16 de septiembre de 2021.
144. Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. (2018). Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *Ment Health Clin*, 8(3), 110-5.
145. Alfonso Serrano. (2018). *As vets demand cannabis for PTSD, science races to unlock its secrets.* *Scientific American.* Recuperado el 21 de junio de 2021. ibit.ly/YszH
146. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 15(3), 270-8.
147. FDA. *FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy* [Internet]. U.S. FOOD & DRUG. 2018 [citado el 16 de septiembre de 2021]. ibit.ly/NheM
148. Commonwealth of Australia. (2017). *Guidance for the use of medicinal cannabis for the prevention or management of nausea and vomiting in Australia.*
149. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. (2017). Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician Med Fam Can*, 63(11), 844-52.
150. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. (2018). Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician Med Fam Can*, 64(2), 111-20.
151. Rahn EJ, Hohmann AG. (2009). Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*, 6(4), 713-37.

152. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. (1998). Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci*, 95(14), 8268-73.
153. Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. (1976). Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax*, 31(6), 720-3.
154. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. (1997). Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 12(9), 913-9.
155. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. (2006). A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm*, 3(6), 773-7.
156. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, et al. (2002). Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 97(8), 2117-9.
157. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6(12), 995-1010.
158. Sagredo O, Ramos JA, Decio A, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. (2007). Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors: Cannabidiol and 3NP neurotoxicity. *Eur J Neurosci*, 26(4), 843-51.
159. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neurosci Ther.* marzo de 2009;15(1):65-75.
160. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* noviembre de 1991;40(3):701-8.
161. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* febrero de 2010;332(2):569-77.
162. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig.* marzo de 2021;41(3):211-20.
163. Casey SL, Atwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain.* diciembre de 2017;158(12):2452-60.
164. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, et al. Single and combined effects of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain: THC and CBD synergistically attenuate neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* septiembre de 2017;174(17):2832-41.

165. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* el 23 de noviembre de 2020;21(22):8870.
166. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc.* enero de 2020;60(1):253-61.
167. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* marzo de 2018;175(3):225-31.
168. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* julio de 2018;235(7):1923-32.
169. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings. *Addict Behav.* septiembre de 2013;38(9):2433-6.
170. Consroe P, Carlini EA, Zwicker AP, Lacerda LA. Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology (Berl).* noviembre de 1979;66(1):45-50.
171. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* el 1 de noviembre de 2019;176(11):911-22.
172. Eagleston LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. Cannabinoids in dermatology: a scoping review. *Dermatol Online J [Internet].* 2018 [citado el 14 de septiembre de 2021];24(6). [ibit.ly/ytd5](https://doi.org/10.1093/don/24.6.1)
173. Ali A, Akhtar N. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. *Pak J Pharm Sci.* julio de 2015;28(4):1389-95.
174. Derakhshan N, Kazemi M. Cannabis for Refractory Psoriasis-High Hopes for a Novel Treatment and a Literature Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(2):146-7.
175. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:927-42.
176. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic Activity of Cannabinoids2. *JNCI J Natl Cancer Inst.* septiembre de 1975;55(3):597-602.
177. Bifulco M, Malfitano AM, Pisanti S, Laezza C. Endocannabinoids in endocrine and related tumours. *Endocr Relat Cancer.* el 1 de junio de 2008;15(2):391-408.

178. Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as Anticancer Drugs. En: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado el 24 de agosto de 2021]. p. 397-436. ibit.ly/yols
179. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* octubre de 2006;12(5):639-45.
180. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis: Cannabis-based medicine in spasticity by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* el 23 de febrero de 2007;14(3):290-6.
181. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* junio de 2010;32(5):451-9.
182. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler J.* febrero de 2012;18(2):219-28.
183. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis: Sativex for refractory spasticity in MS. *Eur J Neurol.* septiembre de 2011;18(9):1122-31.
184. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* el 27 de septiembre de 2005;65(6):812-9.
185. Rog D, Nurmikko T, Young C. Oromucosal Δ^9 -tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: An uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther.* septiembre de 2007;29(9):2068-79.
186. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler J.* agosto de 2004;10(4):425-33.
187. Kavia R, De Ridder D, Constantinescu C, Stott C, Fowler C. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* noviembre de 2010;16(11):1349-59.
188. Interacciones entre las medicinas herbarias chinas y las drogas.
189. Holland ML, Allen JD, Arnold JC. Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCC1 (MRP1). *Eur J Pharmacol.* septiembre de 2008;591(1-3):128-31.

190. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* febrero de 2014;46(1):86-95.
191. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* agosto de 2015;56(8):1246-51.
192. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* septiembre de 2017;58(9):1586-92.
193. Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med.* junio de 2015;9(3):204-10.
194. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, Mathot RAA, Loos WJ, Kitzen JJEM, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The Oncologist.* marzo de 2007;12(3):291-300.
195. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* el 8 de julio de 2019;8(7):E989.
196. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 613 del 10 de abril de 2017 Acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis [Internet]. bit.ly/2XfvysU
197. Minsalud, INVIMA. Primera Mesa Técnica Cannabis Medicinal: Requisitos para Preparación de Productos Magistrales [Internet]. bit.ly/3A7a5RK
198. Vivien Azer, John Blackledge, Andrew Charles, Oliver Chen, John Kernan, Phil Nadeau, et al. Cowen's Collective View of CBD [Internet]. AHEAD OF THE CURVE®. [citado el 6 de septiembre de 2021]. ibit.ly/mAb4
199. Stott CG, Guy GW. Cannabinoids for the pharmaceutical industry. *Euphytica.* enero de 2004;140(1-2):83-93.
200. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Botanical Drug Products. Drug Information Branch (HFD-210). FDA; 2004.
201. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 2004;10(4):434-41.
202. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* noviembre de 2018;78(16):1665-703.
203. Ministerio de Protección Social, Republica de Colombia. Resolución 886 de marzo de 2004, por la cual se adoptan los criterios para la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre. 886 mar, 2004.

204. Ministerio de Salud, República de Colombia. Decreto 2085 de septiembre de 2002, por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos.
205. Biontropic. Estudios sobre la Bioeconomía como fuente de nuevas industrias basadas en el capital natural de Colombia [Internet]. 2018 [citado el 14 de septiembre de 2018]. ibit.ly/TVQZ
206. INVIMA. Normatividad para producción de cosméticos en Colombia. [Internet]. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021]. ibit.ly/TQH8
207. Millikan LE. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. Clin Dermatol. agosto de 2001;19(4):371-4.
208. Falk H, Gibbons S, Kinghorn AD, Kobayashi J, editores. Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa. 1st ed. 2017. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2017. 1 p. (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products).
209. Europäische Kommission, editor. Functional food science in Europe. Luxembourg: Off. for Off. Publ. of the Europ. Communities; 2000. (EUR Project report).
210. Ferrari CKB, Torres E a. FS. Biochemical pharmacology of functional foods and prevention of chronic diseases of aging. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. agosto de 2003;57(5-6):251-60.
211. Boccia F, Punzo G. Nutraceuticals: Some remarks by a choice experiment on food, health and new technologies. Food Res Int. abril de 2020;130:108888.
212. Ministerio de Hacienda y Crédito Público, República de Colombia. Decreto 811 de 2020, Por el cual se establecen medidas relacionadas con la inversión y la enajenación de la participación accionaria del Estado, en el marco del Estado de Emergencia Económica, Social y Ecológica declarado por el Decreto 637 del 6 de mayo de 2020. jun 4, 2020.
213. Fundación ideas para la Paz. 9 preguntas sobre la marihuana medicinal que le preocupan y no se atreve a hacer [Internet]. 2014 [citado el 17 de septiembre de 2021]. bit.ly/3lIT1oK
214. Zamora H. Colombia: el próximo país en ver beneficios del cannabis medicinal. El Tiempo. 2018;
215. MinSalud. Uso terapéutico marihuana [Internet]. 2018 [citado el 16 de junio de 2020]. bit.ly/408XOJe
216. ASOMEDCANN. Asociación Médica de Cannabis Medicinal Colombiana [Internet]. Disponible en: www.esomedcann.org



3

Revisión bibliográfica de protocolos de innovación, investigación médica, científica, farmacológica, cosmética y otros usos industriales del cannabis medicinal

Autores

- Guillermo A Castaño P. MD, MGs, PhD. Universidad CES
- Andrea Romero Noreña. MD, MGs. Universidad CES
- José Bareño. Silva MD, MGs. Universidad CES
- Ana María Quiceno Vásquez. GESIS, Esp. Salud Mental NNA. Escuela Contra la Drogadicción
- Yorleny Uribe Muñoz. Enfermera, MGs Drogodependencias. Escuela Contra la Drogadicción

1. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico tiene por objeto facilitar un conocimiento más estructurado y fundamentado de los aspectos importantes para desarrollar las mejores prácticas y acciones relacionadas con el cannabis, desde un enfoque de investigación médica y científica e innovación. El enfoque está centrado en el cannabis medicinal, una sustancia con una larga historia de uso, pero que en los últimos años ha surgido como un tema conflictivo y problemático en los debates de políticas sobre drogas, y en aspectos de la salud colectiva o salud pública. Sin embargo, un gran número de beneficios la preceden y aún hay mucho por descubrir y evidenciar, tanto en la industria como en la salud, etc., por tal razón, es necesario un sistema de gestión de la información científica que permitan el desarrollo del cannabis en gran variedad de aplicaciones, y sobre estos recursos está enfocado este documento.

Desde una perspectiva académica, es importante considerar la investigación en sentido amplio y enmarcada bajo el concepto de sistema de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i).

La Investigación y Desarrollo (I+D) son dos procesos científicos y tecnológicos de gran valía, porque implican la creación de nuevo conocimiento, elemento fundamental para el progreso general de la humanidad y sus contextos. Si a esta dupla I+D se le añade la aplicación práctica de los progresos a través de la innovación, tendremos el ciclo completo de un sistema de investigación.

El objetivo de este documento técnico es brindar información sobre los aspectos relacionados con la investigación, desarrollo e innovación de los productos derivados del cannabis y formular un

sistema de indicadores básico que permitan medir la innovación, desarrollo e investigación.

Un sistema de gestión de la Investigación, Desarrollo Tecnológico o Innovación, conocido como sistema I+D+i, debe contar con estructuras y procesos sistemáticos y organizados de acuerdo con el modelo a que pertenece, que en este caso es el cannabis. Un Sistema de gestión de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación busca generar capacidades para la investigación aplicada y desarrollo experimental en todas las oportunidades y alternativas que tiene esta planta, a través del desarrollo de proyectos de ciencia, tecnología e innovación en las diferentes líneas de acción del sistema, y a su vez articular y transferir capacidades de innovación, productividad y competitividad a otros actores.



1. CONCEPTUALIZACIÓN

1.1. Cannabis medicinal

La marihuana es una sustancia producto de la planta Cannabis Sativa que es más conocida desde el mundo de la ilegalidad, pero que tiene aplicaciones en el campo de la salud. Dentro de sus múltiples posibilidades el cannabis medicinal tiene variadas presentaciones como flor seca, aceites, tinturas, capsulas, jarabe, entre otros, y adicionalmente, se han comercializado comestibles (en inglés conocidos como edibles). La diversidad de presentaciones permite el uso a través de múltiples vías con la finalidad de controlar y manejar un abanico de síntomas.

Los grandes protagonistas en el tema de cannabis medicinal son los fitocannabinoides mayores como el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). A la fecha se ha identificado a través de estudios preclínicos *in vivo* e *in vitro* las múltiples propiedades terapéuticas que posiblemente pudieran ser desarrolladas y utilizadas en seres humanos, dentro de estas encontramos efectos analgésicos, antiinflamatorios, antitumorales, neuroprotectores, antioxidantes, como relajantes musculares, antieméticos y antináuseos, entre otros (Covarrubias, 2019).

A la fecha los productos medicinales comercializados como medicamento requieren la aprobación de las entidades reguladoras como la FDA (U.S Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) y, en el caso particular de Colombia, el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos). Como se explicará más adelante este proceso requiere de evidencia científica que apoye el uso de las terapias de cannabis medicinal en dosis efectivas y seguras.

1.2. I+D+i

I+D+i es la sigla para definir Investigación, Desarrollo e Innovación tecnológica, un proceso que incluye varios pasos que van desde el surgimiento de la idea, al desarrollo de un producto innovador puesto en el mercado. Se trata de un concepto que ha adquirido importancia en los últimos años con el crecimiento de la idea de la economía fundada en el conocimiento y el desarrollo tecnológico.

Para comprender la I+D+i es necesario comprender todos sus componentes. A continuación, se definen los conceptos (Busom, 2004):

Investigación: es la parte del proceso en la que los científicos e investigadores inventan. Se trata de la indagación original que busca descubrir nuevos conocimientos y la comprensión de un asunto específico del ámbito científico y tecnológico. Los resultados son susceptibles de ser patentados para la explotación comercial futura.

Desarrollo: es la sistematización de los resultados de la investigación o de cualquier otro tipo de conocimiento científico para la fabricación de nuevos materiales, dispositivos, productos, servicios o para el diseño de nuevos procesos o sistemas de producción, así

como para la mejora tecnológica sustancial de materiales, productos, procesos o sistemas preexistentes. Aquí se obtiene el *know how* o “saber hacer” y se desarrollan los prototipos.

Innovación: aparece cuando los resultados del desarrollo son viables, y se trata de la aplicación de esos procesos o sistemas en un producto o servicio puesto en el mercado, que muestre un avance tecnológico o una mejora de lo que ya existe. En este punto del proceso de I+D+i es donde se realizan las inversiones para producir en serie y se observa si el mercado acepta ese innovador producto o servicio.

Actualmente se habla de dos tipos de I+D+i: el creativo y el de asimilación. El primero permite la aparición de productos y servicios nuevos, hasta ahora desconocidos en el mercado, utilizado por los países desarrollados; mientras que el segundo, asimila y utiliza resultados de otras investigaciones, generalmente de los procesos creativos, para aplicar en entornos específicos o mejorar lo que ya existe, como ocurre en los países en vías de desarrollo que no tienen tanta inversión en I+D+i.

1.3 Investigación científica

La investigación científica corresponde a “La investigación y el desarrollo experimental, que comprenden el trabajo

creativo llevado a cabo de forma sistemática para incrementar el volumen de conocimientos, incluido el conocimiento del hombre, la cultura y la sociedad, y el uso de esos conocimientos para crear nuevas aplicaciones” (Mendez & Carlos, 2001). El término Investigación y desarrollo experimental engloba tres actividades (Hernández, Fernández, & Batista, 2010):

1. Investigación básica: “consiste en trabajos experimentales o teóricos que se emprenden principalmente para obtener nuevos conocimientos acerca de los fundamentos de los fenómenos y hechos observables, sin pensar en darles ninguna aplicación o utilización determinada”. Independientemente del área del conocimiento.

2. Investigación aplicada “consiste también en trabajos originales realizados para adquirir nuevos conocimientos; sin embargo, está dirigida fundamentalmente hacia un objetivo práctico específico” independientemente del área del conocimiento. La investigación aplicada se emprende para determinar los posibles usos de los resultados de la investigación básica, o para determinar nuevos métodos o formas de alcanzar objetivos específicos predeterminados.

3. Desarrollo experimental: “Consiste en trabajos sistemáticos que aprovechan los conocimientos

existentes obtenidos de la investigación y/o la experiencia práctica, y está dirigido a la producción de nuevos materiales, productos o dispositivos; a la puesta en marcha de nuevos procesos, sistemas y servicios, o a la mejora sustancial de los ya existentes” (Colciencias, 2016).

La I+D+i en cannabis medicinal no es diferente a cualquier otro tipo de investigación científica, solo que su objetivo o su enfoque está dirigido especialmente a encontrar las propiedades terapéuticas y las utilidades industriales a partir de sus componentes esenciales. Existen múltiples esfuerzos en el mundo que buscan lograr este objetivo y en determinar más usos para el cannabis.



2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo las pautas para un análisis narrativo. Este tiene como objetivo explorar, describir y discutir un determinado tema de forma amplia, considerando múltiples factores desde un punto de vista teórico y de contexto. Pese las limitaciones que se le endilgan a este tipo de trabajos (Ferrari, 2015), la revisión narrativa es una estrategia que facilita la comprensión de un determinado tema, puesto que lo describe de forma amplia; suele tener fundamentación teórica y/o de contexto; permite la inclusión de diferentes tipos de información, considerando distintas fuentes; exige habilidades críticas y de reflexividad por parte del investigador. Además, posibilita el aprendizaje mediante la definición y detalle de conceptos; obtiene estudios realizados previamente sobre el mismo tema, considerando el proceso histórico y avances en el área; así como también, identifica y selecciona referenciales, métodos y técnicas para ser utilizados en futuras investigaciones. Se trata, por lo tanto, de una revisión apropiada para fundamentar teóricamente artículos, disertaciones, tesis y trabajos revisiones de tema. Asimismo, posibilita la contextualización, problematización y visualización de propuestas, de nuevas perspectivas y/o el direccionamiento de un tema en particular (Byrne, 2016), aspectos todos estos que aplican para el desarrollo de este trabajo, dados los pocos desarrollos que se tienen sobre las aplicaciones y usos del cannabis.

La búsqueda de información se enfocó en los avances industriales y en salud del cannabis que deben su progreso al sistema de I+D+i. Se plantearon los siguientes criterios de inclusión: artículos observacionales o descriptivos que desarrollaran y contuvieran las definiciones de I+D+i relacionadas con el cannabis. Se excluyó a aquellos artículos que eran solo informativos y de prensa.



Se llevó a cabo la búsqueda en todas bases de datos específicas y generales, incluyendo Scholar Google y algunas bases administrativas como EBSCO, Scopus, Lilacs enfocadas al termino cannabis medicinal publicadas entre el año 2010 y agosto del 2021, documentando la búsqueda en inglés y español. La combinación de palabras claves utilizadas como estrategia de búsqueda se encuentra en la tabla siguiente, y en los artículos seleccionados se buscó su disponibilidad a texto completo en la red, y se extrajo la información para los objetivos de este trabajo.

Términos o palabras clave

Investigación, desarrollo, innovación, cannabis, cannabis medicinal, sistema de gestión, protocolos de investigación.

Estrategia de búsqueda

1. Sistema de gestión información and cannabis medicinal
2. Investigación e innovación en cannabis
3. Cannabis medicinal and management system

De otra parte, se buscó de forma general las guías y/o protocolos de investigación en diferentes áreas del saber y aplicables a las posibilidades que ofrece el cannabis.

3. RESULTADOS LOS CONCEPTOS DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN (I+D+I)

3.1. Investigación

La investigación científica está encaminada a profundizar el conocimiento de un proceso ya sea teórico, práctico o teórico-práctico, parte del conocimiento científico y lo lleva a la solución de problemas de la sociedad que de una forma u otra no han sido investigados, esta ha sido escasa o su investigación se ha conducido en otra dirección (Cortés & Iglesias, 2004).

La Metodología de la Investigación (MI) o Metodología de la Investigación Científica es aquella ciencia que provee al investigador de una serie de conceptos, principios y leyes que le permiten encauzar de un modo eficiente y tendiente a la excelencia el proceso de la investigación científica. El objeto de estudio de la MI, se puede definir como el proceso de Investigación Científica, el cual está conformado por toda una serie de pasos lógicamente estructurados y relacionados entre sí (Sierra & Alvarez de Zaya, 1996) .

Con respecto a los tipos de investigación, estas pueden clasificarse según las posibilidades de aplicación de los resultados. En esta línea es posible lograr el incremento de la ciencia en dos áreas o enfoques siguientes: a) con la extensión o profundización del conocimiento conocido: la investigación básica, y b) cuando se demuestra que determinada teoría ofrece posibles aplicaciones o virtualidades operativas para transformar o incrementar la realidad: la investigación aplicada (Manterola & Otzen, *Porqué Investigar y Cómo Conducir una Investigación*, S.F.).



Otra forma de clasificar la investigación es de acuerdo con la clasificación epidemiológica, esto es: estudios experimentales u observacionales, los cuales también tienen su propia clasificación, lo cual está relacionado con la finalidad del estudio, secuencia temporal, inicio del estudio y control de asignación a la exposición o factores, etc. (Molina & Ochoa, 2013). (ver cuadro: tipo de investigación epidemiológicas).

El diseño de los estudios epidemiológicos para la investigación médica, se sustenta en la relación que existe entre posibles determinantes y una condición de salud, que en el caso de la medicina, es usualmente una enfermedad. Si la exposición es decidida por el investigador se trata de un experimento. Si por el contrario, el investigador solo observa el efecto de una variable sobre un resultado de salud, entonces el diseño es de tipo observacional (Hernández, Garrido, & López, 2000; Sabino, 1996).

En los estudios experimentales el investigador desea comprobar los efectos de una intervención específica, en este caso tiene un papel activo, pues lleva a cabo una intervención. En los estudios experimentales el investigador manipula las condiciones de la investigación. En salud se realiza este tipo de estudio para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes fármacos, terapias y de actividades preventivas.

Los estudios observacionales corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es “la observación y registro” de acontecimientos, sin intervenir en el curso natural de estos. Las mediciones se pueden realizar a lo largo del tiempo (estudio longitudinal), ya sea de forma prospectiva o retrospectiva; o de forma única (estudio transversal). Por otra parte, los estudios observacionales pueden ser descriptivos cuando lo que se pretende es “describir y registrar” lo

observado, como el comportamiento de una o más variables en un grupo de sujetos en un periodo de tiempo; o analíticos, pues permiten “comparar grupos de sujetos” sin que exista un proceso de asignación de los individuos en estudio a una intervención determinada, siendo por ende el investigador un mero observador y descriptor de lo que ocurre (Manterola & Otzen, 2014).

En el siguiente cuadro se resumen los estudios epidemiológicos:

Tipos	Enfoque	Estudios
Experimental	Ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Controlado y no controlados • Ensayo terapéutico, preventivo o de intervención. • Eficacia, eficiencia o efectividad
	Ensayos comunitarios	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de campo
Observacional	Descriptivos	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte de caso(s) o series de casos. • Corte transversal • Estudios ecológicos • Estudios administrativos.
	Analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohortes • Estudios de casos y control o testigo • Corte transversal

Cuadro: tipo de investigación epidemiológicas

En esencia, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, mediante su aplicación en humanos/ animales, orientada hacia alguna de las siguientes finalidades: en primer lugar, poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos relativos a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; en segundo lugar, establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; y finalmente, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad (Martínez & et al, 2010).

Ver cuadro fases de un estudio clínico

Fase preclínica	F. Laboratorio	Estudios en células o en animales
Fase clínica	Fase 0.	Opcional
	Fase I.	¿Es seguro el tratamiento?
	Fase II.	¿Es eficaz el tratamiento?
	Fase III.	¿Es mejor el nuevo tratamiento bajo estudio que el tratamiento convencional?
	Fase IV.	¿Qué más es necesario saber? Beneficios y efectos a largo plazo

Cuadro. Fases de estudios clínicos

En conclusión, es importante tener en cuenta que el camino hacia el logro de conocimiento científico, está detallado en la metodología científica que es adaptable a cualquier situación, independiente si es en: humanos, animales o plantas. El ensayo o la experimentación son los prototipos de tipos de estudio en la metodología científica con mayor peso y rigurosidad, para lograr el mejor avance en la ciencia, sin embargo, las distintas fases de la investigación en los estudios experimentales no son todas necesarias para el conocimiento de un nuevo producto o su validez. Así como no se requiere en algunos aspectos, seguir todos los pasos consecutivamente, algunos ensayos clínicos pueden iniciar este proceso en la fase II- III, dado que se conoce la efectividad y seguridad de la planta.

3.2. Innovación

El programa europeo de metrología para la innovación y la investigación (EMPIR), define que “Innovar, consiste en implementar cambios significativos en el producto, el proceso, el marketing o la organización de la compañía con el propósito de mejorar los resultados mediante la aplicación de nuevos conocimientos y tecnología que pueden ser desarrollados internamente, en colaboración externa o adquiridos mediante servicios de asesoramiento o por

compra de tecnología” (Programa europeo de Metrología para la Innovación y la Investigación (EMPIR), 2020).

La innovación como proceso modifica objetos, elementos, pensamientos, ideas o protocolos ya existentes, mejorándolos, sustituyéndolos o creando nuevos que impacten de manera favorable en el área donde se conciben. Este concepto está ligado al ámbito empresarial, dado que aquí es donde se dan sus primeros aportes, sin embargo, “Innovar” es mejorar lo que existe, es decir, está en todo lo que nos rodea, en lo cotidiano, aportando nuevas opciones que replacen las necesidades de los consumidores, o incluso creando nuevos productos que tengan éxito en los mercados, empresas, universidad en el diario vivir (Diaz & Guambi, 2018).

La innovación puede darse en diferentes áreas: sociales, empresariales, académicas, de organización, tecnológicas, entre otras. De ahí que aún no exista un consenso en una clasificación común, dado las múltiples vertientes o enfoques que existen. Pero para nuestro caso, nos enfocaremos en la innovación del área de procesos y productos, en la aplicación a salud y en innovar en la tecnología.

Son varios los elementos que intervienen en el área de la

innovación, siempre se habla de creatividad, de inspiración, de mejorar aspectos, pero son más cosas las que intervienen en la innovación.

En estas áreas que nos interesan hay algo en común en un proceso de innovación, y es que existe un proceso riguroso de investigación que nos permite tener claridad a la hora de saber o generar conocimiento que pueda ser aplicado (OECD, S.F.).

3.3. Desarrollo

El desarrollo experimental consiste en trabajos sistemáticos que aprovechan los conocimientos existentes obtenidos de la investigación y/o la experiencia práctica, y está dirigido a la producción de nuevos materiales, productos o dispositivos; a la puesta en marcha de nuevos procesos, sistemas y servicios, o a la mejora sustancial de los ya existentes (Jordan , 2011).

El desarrollo tecnológico se define como la aplicación de los resultados de la investigación o de cualquier otro tipo de conocimiento científico para la fabricación de nuevos materiales, productos, para el diseño de nuevos procesos, sistemas de producción o de prestación de servicios, así como la mejora tecnológica sustancial de materiales, productos, procesos o sistemas preexistentes (OECD, 2002).

Para el tema del cannabis y cáñamo, el desarrollo se ha orientado a la investigación de semillas mejoradas, el aprovechamiento del cultivo y los controles fitosanitarios, los métodos de extracción de materias primas, los fármacos, los cosméticos, los alimentos y otros usos industriales: la manufactura (Ramírez , 2019).

De otra parte y en relación con el cannabis, la FDA se ha pronunciado recomendando impulsar programas de desarrollo que evalúan concienzudamente los ingredientes activos en el cannabis que puedan llevar a mejorar y obtener tratamientos médicos importantes, y motiva a los investigadores a solicitar nuevos fármacos previos a la investigación. Recuerda la FDA que la investigación científica y desarrollo tecnológico es la manera más rigurosa para producir medicamentos.

Al respecto este organismos ha puesto a disposición varias oficinas para los interesados, como la división de revisión de la FDA, que promueve a los investigadores a solicitar autorizaciones y patentes para nuevos fármacos a partir del cannabis, previo a la investigación (PIND, por sus siglas en inglés) y además invita a discutir cuestiones relacionadas con el desarrollo de un producto farmacéutico específico derivado del cannabis y/o relacionado con el cannabis (CDER), ofreciendo

al Equipo de revisión botánica (BRT) del CDER para responder preguntas relacionadas con su programa específico de desarrollo de fármacos. El BRT sirve como recurso experto en temas botánicos y ha desarrollado la Guía de desarrollo de medicamentos botánicos para la industria para ayudar a quienes buscan el desarrollo de medicamentos en esta área (Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de estados Unidos, 2019).

Existen también otras instituciones como el Instituto Nacional de salud (NIH) que aunque su objetivo está enfocado en otros aspectos, se ha observado que ha creado líneas o divisiones para atender esta demanda y crear programas de desarrollo para usos medicinales con base en cannabis (Pacher, Steffens, & Haskó , 2018).



4. CANNABIS MEDICINAL INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN (I+D+I)

El cannabis medicinal es una terapia que ha atraído mucha atención nacional en los últimos años. Controversias en torno a las implicaciones legales, éticas y sociales asociadas con el uso; administración, envasado y dispensación seguros; consecuencias adversas para la salud y muertes atribuidas a la intoxicación por marihuana; y las indicaciones terapéuticas basadas en datos clínicos limitados representan algunas de las complejidades asociadas con este tratamiento.

Como sustancia controlada de la Lista I sin uso medicinal aceptado, alto potencial de abuso, preocupación por la dependencia y falta de seguridad aceptada para su uso bajo supervisión médica, junto con un estigma que rodea los daños potenciales, la transición de una sustancia vilipendiada a una con méritos terapéuticos ha sido controvertida. La farmacopea de los Estados Unidos y la FDA han considerado las complejidades de regular esta terapia basada en plantas, incluidos los numerosos compuestos y las complejas interacciones entre las sustancias de este producto, y cómo podría encajar en el marco regulatorio actual de los medicamentos (U.S. FOOD & DRUG, 2016).

A pesar de la controversia persistente, el uso de cannabis botánico con fines medicinales representa el resurgimiento de una planta con importancia histórica en la atención médica actual. La legislación que rige el uso de cannabis medicinal continúa evolucionando rápidamente, a la par la investigación, innovación y desarrollo.

En este sentido, se necesitan pruebas más sustanciales sobre el cannabis y sus efectos en la salud para proporcionar a las partes interesadas de la cadena productiva del cannabis medicinal información relevante para el desarrollo de la industria

y los tomadores de decisiones (p. ej., los formuladores de políticas, los cultivadores, los químicos farmacéuticos, los farmacólogos, los médicos y pacientes).

Al respecto, la investigación tiene como objetivo recopilar datos que puedan ayudar a establecer puntos de referencia de la industria en diversas áreas. La I + D relacionada con el cannabis, puede resultar útil en muchos casos. Entre ellos (Alphagreen, 2020):

- Avanzar en la comprensión de los productos químicos que ya están presentes en diferentes cepas de cannabis y las propiedades terapéuticas del cannabis para las condiciones de salud, así como los efectos potenciales de la exposición acumulada a lo largo del tiempo (Szyliowicz & Hilsenrath, 2019).
- Optimizar los procesos de producción para mejorar los rendimientos y minimizar los costos.
- Crear productos nuevos e innovadores que satisfagan mejor las necesidades de los consumidores y desarrolle métodos de dosificación más seguros para una ingestión más precisa de cannabis (Carlini, Garrett, & Carter, Medicinal marijuana: a survey among health care providers in Washington state, 2017).
- Desarrollar más investigación puede dar más confianza a los médicos sobre la seguridad y eficacia del cannabis y por tanto aumentar la prescripción para los pacientes (Jean-Jacques, Cook, & et al, 2021).
- La innovación puede impulsar nuevos enfoques en los procesos de extracción, permitiendo un rendimiento mayor y más preciso de materia prima.
- La investigación sobre los beneficios del cannabis para otras afecciones de salud aún no se ha explorado suficientemente. El sistema endocannabinoide parece tener la respuesta (Philpot, Ebbert, & Hurt, 2019).
- Profundizar en el sistema endocannabinoide y llegar a establecer lo que algunos han denominado el “tono endocannabinoide” (Toczek & Malinowska, 2004), permitirá precisar la eficacia y seguridad de los fármacos producidos a partir de cannabis. La I + D adicional tiene como objetivo llenar las lagunas en el conocimiento básico de los cannabinoides y su interacción con el sistema endocannabinoide, lo que ayudará a desarrollar productos de cannabis más eficaces y seguros. Su objetivo será evaluar y optimizar con precisión los tratamientos en términos de producto, así como

de los sistemas de dosificación y administración. La máxima prioridad es ofrecer a los pacientes productos derivados del cannabis que se ajusten a sus necesidades individuales (Sideris, Khan, & et al, 2018).

- Otra área de investigación es el desarrollo de variedades de cannabis, los cannabinoides que se requieren para el tratamiento de distintas dolencias, de acuerdo a los avances de la ciencia cannábica y el sistema endocannabinoide. La cantidad de compuestos depende de la cepa específica y su genética. El objetivo es crear cepas optimizadas para el contenido de THC - CBD y otros compuestos valiosos y terpenos (Carlini, Garrett, & Carter, 2017).
- La I + D en cannabis también incluyen explorar los métodos de cultivo y fertilización como mejorar la penetración de la luz, cómo encontrar temperaturas óptimas, iluminación e irrigación para una mejor producción y medidas alternativas de control de plagas para prevenir pesticidas residuales en el producto médico. La recolección también juega un papel importante en la concentración de cannabinoides, así como la recolección de la cosecha en el momento adecuado pues para algunos cannabinoides, si los cogollos siguen madurando, estos pueden degradarse. Los métodos de extracción de cannabinoides y terpenos, son otro de los retos a enfrentar.
- Producir aislados de CBD, THC y otros cannabinoides para crear fármacos e incluso patentar es un desafío para la industria. Para ser aprobado como ingrediente farmacéutico activo (API), los cannabinoides o más específicamente, los aislados, debe producirse de acuerdo con los estándares GMP. Solo la certificación de grado farmacéutico permite que los aislados de cannabinoides se utilicen con fines farmacéuticos. Además de las aplicaciones farmacéuticas, el API aislado de cannabinoide se puede utilizar en el desarrollo de fármacos, estudios clínicos, investigaciones y ensayos clínicos basados en cannabinoides. El mundo farmacéutico prefiere aislados de cannabis o sintetizados químicamente debido al elemento de control (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019). Los avances en las técnicas de extracción pueden utilizarse, y se están utilizando ahora, para producir productos de muy alta potencia conocidos como concentrados de cannabis.
- Además de los fármacos con cannabinoides, también se puede preparar en forma comestible y vender lista para su

uso. La prevalencia de productos de cannabis concentrados y comestibles ha aumentado en los mercados legales de los Estados Unidos, lo que puede indicar que podrían surgir tendencias similares a medida que el uso médico regulado (y potencialmente recreativo) del cannabis en otros países del mundo.

- El desarrollo de agricultura inteligente e inteligencia artificial para la industria del cannabis. Con el uso de inteligencia artificial, los cultivadores pueden cultivar cannabis para el tratamiento de enfermedades y síntomas específicos. Incluso es posible cultivar cosechas consistentes en función de las variedades más vendidas. Los cultivos generan una gran cantidad de datos valiosos. El análisis de datos específicos ayuda a prevenir el moho, los hongos y otros problemas relacionados con las condiciones ambientales.
- Además, monitorear el crecimiento de la planta y las condiciones externas ayuda a pronosticar el rendimiento y proporcionar la fecha de cosecha, así como los tiempos de riego ideales y otras métricas, con una precisión notable.
- La Inteligencia Artificial -IA- también se usa para monitorear la salud de las plantas. Los dispositivos habilitados para

Internet de las cosas (IoT) en invernaderos pueden controlar los niveles de temperatura, luz, humedad y pH predefinidos por datos masivos. IoT ayuda a obtener lo mejor de los recursos naturales, simplifica la producción y reduce los costos de cultivo de cannabis.

- La inteligencia artificial también impulsa la personalización del comercio electrónico, como recomendaciones y resultados de búsqueda de productos específicos, y análisis de datos de compra para minoristas en línea.
- La recopilación de datos sobre el potencial del cannabis, ayuda a identificar el potencial de la planta y utilizar estos datos para mejorar la salud y el bienestar de sus usuarios. La recopilación de datos se realiza a través de ensayos y estudios clínicos. Los datos válidos respaldan un uso más amplio de cannabis y agregan ventajas únicas a los productos de cannabis. También es importante que los investigadores sepan qué químicos o cannabinoide del cannabis causa un efecto particular. Cuando la prescripción de cannabis medicinal está respaldada por datos de ensayos clínicos e investigaciones adecuadas, las preocupaciones de los consumidores con respecto a los productos pueden aliviarse.

5. PATENTES Y CANNABIS MEDICINAL

El siguiente apartado resume un artículo publicado por Wyse, Joseph y Luria, Gilad. (2021), con el nombre de “Tendencias en la protección de los derechos de propiedad intelectual para el cannabis medicinal y productos relacionados”, publicado en Journal of Cannabis Research (Wyse & Luria, 2021).

La Organización Mundial del Comercio (OMC), es el principal organismo que regula el comercio entre naciones y ha promulgado el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). El acuerdo ADPIC proporciona estándares de referencia para muchos tipos de derechos de propiedad intelectual (DPI). Los derechos de propiedad intelectual son los derechos intangibles que una empresa o individuo posee y protege legalmente contra el uso o la implementación externos sin consentimiento. La propiedad intelectual (PI) consiste en patentes, secretos comerciales, derechos de autor, conocimientos técnicos, franquicias y marcas comerciales. Los derechos de propiedad intelectual se consideran el engranaje de transmisión en el nexo de la innovación, los negocios y la ley.

La protección de la I + D del cannabis, es otro de los grandes desafíos de la industria. Se espera que las inversiones masivas en investigación y desarrollo del cannabis impulsen el mercado mundial. El mercado emergente del cannabis medicinal ofrece considerables oportunidades de innovación. Todos los actores innovadores y sus actividades de I + D requieren protección y apoyo. Existe un gran interés en las patentes relacionadas con el procesamiento y la producción de productos de cannabis, así como en el uso posterior de estos productos para el tratamiento. Las plantas no son

El siguiente apartado resume un artículo publicado por Wyse, Joseph y Luria, Gilad. (2021), con el nombre de “Tendencias en la protección de los derechos de propiedad intelectual para el cannabis medicinal y productos relacionados”, publicado en Journal of Cannabis Research (Wyse & Luria, 2021).

La Organización Mundial del Comercio (OMC), es el principal organismo que regula el comercio entre naciones y ha promulgado el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). El acuerdo ADPIC proporciona estándares de referencia para muchos tipos de derechos de propiedad intelectual (DPI). Los derechos de propiedad intelectual son los derechos intangibles que una empresa o individuo posee y protege legalmente contra el uso o la implementación externos sin consentimiento. La propiedad intelectual (PI) consiste en patentes, secretos comerciales, derechos de autor, conocimientos técnicos, franquicias y marcas comerciales. Los derechos de propiedad intelectual se consideran el engranaje de transmisión en el nexo de la innovación, los negocios y la ley.

La protección de la I + D del cannabis, es otro de los grandes desafíos de la industria. Se espera que las inversiones masivas en investigación y desarrollo del cannabis impulsen el mercado mundial. El mercado emergente del cannabis medicinal ofrece considerables oportunidades de innovación. Todos los actores innovadores y sus actividades de I + D requieren protección y apoyo. Existe un gran interés en las patentes relacionadas con el procesamiento y la producción de productos de cannabis, así como en el uso posterior de estos productos para el tratamiento.

Las plantas no son patentables, aunque es posible obtener patentes para invenciones vinculadas a formulaciones de cannabinoides (potenciación con otras moléculas ya existentes, vías de administración, dispositivos para ello, entre otros). También pueden ser objeto de registro y patentación: genéticas / razas / cultivares únicos; métodos de cultivo (es decir, orgánicos); tecnología de extracción/procesamiento; formulaciones únicas; declaraciones terapéuticas (clínicas); marcas comerciales no registradas (Callaghan Innovation, s.f.).

Entre los derechos de propiedad intelectual más relevantes para la investigación de medicamentos de cannabis medicinal se encuentran:

5.1. Patentes de utilidad

Las patentes de utilidad son un derecho de propiedad intelectual otorgado por un estado dentro de su territorio al propietario(s) de la patente, excluyendo a otros de comercializar una tecnología reconocida como nueva e inventiva reivindicada en la patente otorgada durante un tiempo determinado (hasta 20 años), con excepciones judiciales ocasionales). La comercialización se define como el uso comercial, la oferta de uso, la venta, la oferta de venta, la fabricación o la distribución de una tecnología patentada o sus productos.

5.2. Derechos de obtentor

Los instrumentos de propiedad intelectual, conocidos como derechos de protección de las obtenciones vegetales (PVPR) o derechos de obtentor (PBR), son un derecho de propiedad intelectual empleado para proteger la comercialización de nuevas variedades de plantas de cannabis desarrolladas por mejoramiento tradicional. Se puede proteger una nueva variedad de cannabis única en características morfológicas utilizando este instrumento de PI en la mayoría de los países. Para ser elegible para un PBR, la nueva variedad debe distinguirse claramente de cualquier otra variedad comúnmente conocida y ser suficientemente uniforme y estable en cultivo.

5.3. Patentes de plantas

Existe una protección adicional de Derechos de Propiedad Intelectual para las obtenciones vegetales, exclusiva de los EE.UU., denominada patente vegetal. Las patentes de plantas amplían el control y la protección del propietario a la reproducción asexual de una variedad nueva y distinta de planta que expresa características determinadas por su genotipo. Se pueden otorgar patentes de plantas para plantas mutantes (inducidas o espontáneas), híbridas o transformadas.

El ejercicio de los derechos de propiedad intelectual en el campo del cannabis medicinal incentiva, acelera y recompensa el progreso en este dominio del conocimiento.

Las tendencias actuales de los derechos de propiedad intelectual relevantes para las innovaciones en cannabis medicinal a lo largo de toda la cadena de suministro están relacionadas con la a producción agrícola (cepas mejoradas, modificación genética, evaluación de material vegetal, tecnología de cosecha y procesamiento posterior a la cosecha), química / analítica de flujo intermedio (p. ej. tracciones, métodos de purificación y métodos de separación) y médicos / biológicos (enfermedades, dispositivos médicos, composiciones, formulaciones y formas de dosificación).



6. TECNOLOGÍAS DE CANNABIS MEDICINAL ASCENDENTES

Las tecnologías *upstream* son un diferenciador importante de los dominios de IP farmacéuticos tradicionales, ya que estas tecnologías se centran en la innovación agrícola. Antes de que un producto de cannabis pueda producirse o incluso investigarse como candidato médico, se deben seleccionar las cepas, seguido del desarrollo y la implementación de métodos de cultivo eficientes. Las empresas que puedan producir en repetidas ocasiones cosechas de alta calidad de plantas apropiadas con rendimientos predecibles y contenido de cannabinoides tendrán una ventaja y protegerán su investigación aplicada beneficiosa por medio de derechos de propiedad intelectual registrados, a saber, derechos de obtentor, patentes de plantas y patentes de utilidad.

El cultivo de cannabis medicinal está aumentando la producción de plantas con rasgos únicos. Los derechos de propiedad intelectual de tales plantas se registran normalmente como Derechos de Propiedad Intelectual –PBR-. Para caracterizar las solicitudes de PBR relacionadas con el cannabis, se realizó una búsqueda de registros de PBR correspondientes a cannabis sativa. Los datos obtenidos de la base de datos de la Oficina Comunitaria de Variedades Vegetales (OCVV), que incluye las cifras globales, revelaron 434 aplicaciones de variedades de cannabis sativa. Los PBR presentados en la Unión Europea son los más numerosos (48 %), seguidos de Australia (8 %), Rusia (7 %) y Canadá (5,7 %). Los EE. UU. Solo tienen 4 listados, todos aprobados en 2019. Esto probablemente se deba a que, en los EE. UU., solo desde 2019 se pueden obtener los certificados de protección de obtenciones vegetales bajo la Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales (UPOV), para variedades

nuevas y distintas de Cannabis sativa con un contenido de THC que no supere el 0,3 %.

En cuanto a las patentes de plantas, se han presentado 30 patentes y solicitudes de plantas de cannabis en los EE. UU. La primera patente de planta de cannabis USPP27475 (planta de cannabis llamada “Ecuadorian Sativa” (USPP27475P2 - Planta de cannabis llamada “Ecuadorian Sativa” - Google Patents n.d.)) se otorgó en 2016 a Kubby Patent and Licenses LLC. Recientemente, el Biotech Institute LLC recibió la patente de planta de EE. UU. USPP31535 por su “Lemon Crush OG” (USPP31535P3 - Planta de cannabis llamada “LEMON CRUSH OF” - Google Patents n.d.). De otro lado, las tendencias de la solicitud de patentes revelan la actividad de los derechos de propiedad intelectual en las siguientes áreas: protección de semillas y cultivos, métodos y equipos de cultivo, recolección precisa de cultivos *in situ*, métodos poscosecha, tecnologías de ingeniería genética y control de enfermedades y plagas. Con respecto a esto último, controlar lo relacionado con lo fitosanitario mediante compuestos o materiales biológicos o ecológicos no peligrosos, parecería ser un área que vale la pena innovar y patentar para lograr una tecnología patentada específica del cannabis y mejorarla.

Un hallazgo importante del estudio realizado por (Wyse & Luria, 2021) es la gran cantidad de datos de patentes sobre tecnologías de modificación genética *ex planta e in planta*, incluida la producción de cannabinoides a partir de microorganismos, células vegetales suspendidas y tecnologías de ADN recombinante (modificación genética, expresión de nuevos genes, silenciamiento de genes, edición de genes, nuevos métodos de selección de rasgos y nuevos procesos de reproducción). A medida que se disponga de más productos de cannabis medicinal de origen manipulado genéticamente,

es probable que influya en la percepción de esta planta en algunos círculos como un producto herbal natural.

En cuanto a las patentes de utilidad cannabis medicinal centradas en *upstream* tecnologías, se habían registrado al 2015, 236 documentos de patente.

6.1. Tecnologías *midstream*

La principal actividad de patentamiento en esta parte de la cadena de suministro sigue siendo la tecnología de productos naturales, a saber, la extracción de cannabinoides, terpenos y flavonoides, así como los métodos de purificación, separación y conservación. El desafío aquí es proporcionar métodos de extracción fácilmente escalables con un alto rendimiento de los compuestos deseados, principalmente el ingrediente no psicotrópico CBD. Otros compuestos potencialmente útiles desde el punto de vista médico, denominados compuestos de “séquito”, están presentes en bajas concentraciones en estado natural y requieren el desarrollo de técnicas meticulosas de extracción, separación y purificación. Se han registrado más de 200 presentaciones en este campo desde 2015 mientras que, antes de ese año, el interés comercial (y de patentes) en los métodos de extracción de las plantas de cannabis era casi insignificante. Se están patentando varios métodos de extracción, incluida la disrupción ultrasónica, la electroporación y las extracciones con disolventes orgánicos, pero desde 2013, la actividad de las patentes ha estado dominada principalmente por métodos de extracción de gas supercrítico.

6.2. Tecnologías *downstream*

Las extracciones de cannabis medicinal obtenidas a partir de tecnologías intermedias se transforman en composiciones, formulaciones y compuestos para los que se solicita la protección de patente con respecto al tratamiento de una serie de afecciones médicas. Estas indicaciones incluyen la enfermedad de Alzheimer; pérdida del apetito; cáncer; enfermedad de Crohn; enfermedad celíaca; trastornos alimentarios como anorexia y bulimia nerviosa; epilepsia; glaucoma; condiciones de salud mental como ansiedad, esquizofrenia y trastorno de estrés postraumático; esclerosis múltiple; enfermedad de Parkinson; temblor; espasmos musculares; caries dentales o caries dentales; náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia; dolor; quemaduras solares; caquexia; e inflamación. Al 2013 se encontraron 2.200 documentos de patente, presentado en distintas agencias del mundo.



7. SISTEMA DE GESTIÓN DE INDICADORES

Uno de los aspectos clave de las sociedades de conocimiento es avanzar en materia tecnocientífica. Los retos para enfrentar esas actividades pasan en gran proporción por el manejo de información que sustente de forma adecuada la toma de decisiones. Medir las competencias, capacidades y experticias con las que cuenta una sociedad determinada, se vincula con el uso de datos que permitan a sus usuarios estructurar información y conocimiento útil.

En el caso de las actividades tecnocientíficas, el tema de la medición es complejo por sus ramificaciones y porque los cambios continuos son intrínsecos a dichas actividades. La generación de datos y su transformación en información y conocimiento es la clave de la ecuación para mejorar la toma de decisiones (Cozzens & Bortagaray, 2002).

Las mediciones cuantitativas en materia tecnocientífica están vinculadas con la cientometría. Esta se fundamenta en los aspectos cuantitativos de la ciencia como disciplina o actividad económica, además, encuentra aplicación en el establecimiento de las políticas tecnocientíficas. De igual manera, la infometría y bibliometría, técnicas métricas para la evaluación de la ciencia examinan el desarrollo de

las políticas tecnocientíficas de países y organizaciones (Araujo & Arencibia, 2002).

De otro lado, los indicadores son una de las herramientas claves del proceso de gestión entre otras cosas para la medición de la eficacia del mismo. Un indicador es una medida de resumen, de preferencia estadística, referida a la cantidad o magnitud de un conjunto de parámetros o atributos. Permite ubicar o clasificar las unidades de análisis con respecto al concepto o conjunto de variables o atributos que se están analizando.

Los indicadores de I+D+i miden diversos aspectos de los procesos y los recursos dedicados a las actividades. Dichos indicadores proporcionan también información cuantitativa y cualitativa sobre los factores que facilitan o dificultan la I+D+i, los efectos en las empresas y la difusión de los resultados.

Ahora, para un mayor aprovechamiento de los indicadores, se recomienda crear un sistema de gestión, el cual busca cumplir dos objetivos: clasificar y medir el grado de innovación realizadas por un grupo o centro de investigación y utilizarlos como criterios para gestionar las experiencias de innovación a través de un sistema de gestión de conocimiento.

Todo sistema está compuesto por tres actores, *grosso modo*, los *input* o recursos, los procesos y los *outputs* o resultados, y estos deben responder a los objetivos de la propuesta de I+D+i que se establezca en Antioquia y, por tanto, es clave plantearse este plan estratégico el cual permitirá crear el sistema de gestión.

Para este caso y conociendo que lo que se busca es desarrollar I+D+i en torno al tema de cannabis, se proponen los siguientes indicadores, enmarcados en un sistema de gestión.

Estructura (Insumos- Inputs)	Procesos	Resultados (Output)
<ul style="list-style-type: none"> •Recurso humano •Procesos técnicos (Protocolos) •Recursos físicos, económicos, logísticos etc. 	Protocolos	Nuevo conocimiento sobre usos terapéuticos e industriales del cannabis
<ul style="list-style-type: none"> •Materias primas de cannabis 	Procesos químico - farmacéuticos	Nuevos productos (cosméticos, bebidas, alimentos medicamentos, etc.)

Cuadro 1.

Enfoque global de un sistema de gestión de indicadores.

La traducción de esta tabla de indicadores se debe convertir en indicadores medibles:

Estructura	Procesos	Resultados (Output)
<ul style="list-style-type: none"> • # de investigadores. • # de investigaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> •% investigaciones para encontrar propiedades medicinales e industriales •% investigaciones en curso •% sin terminar 	<ul style="list-style-type: none"> •% de estudios de Eficacia y seguridad • Resultados de impacto. •# de patentes. •# de productos

Tabla de Indicadores medibles globales

Este proceso de medición se debe estandarizar de manera que se tenga el registro de cada indicador, su construcción y su medida, es decir, una bitácora del indicador.



8. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN

Aunque se puede dividir en tres subprocesos un protocolo para investigación e innovación, este debe incluir desde la idea hasta su entrega final: anteproyecto, proyecto e informe final. En este apartado describiremos un protocolo típico que debe ajustarse dependiendo del objetivo de la investigación y si su enfoque es al nuevo conocimiento o una innovación (Donis, 2013).

En el ambiente de una organización: cualquier ente público o privado, el protocolo se concibe como un conjunto sistemático y articulado de decisiones operativas y de actividades interconectadas y coordinadas hacia un objetivo específico, que está enfocado por un resultado accesible y definido en el tiempo con unos recursos determinados. En conclusión, un protocolo de innovación deberá finalizar cuando se logre el resultado o el producto planificado previamente.

8.1. Protocolos para ensayos clínicos en humanos con cannabis medicinal

Un ensayo clínico es un estudio de investigación que asigna a los pacientes a una o más intervenciones que permita evaluar los efectos de estas en un periodo de tiempo determinado, con el fin de identificar los cambios en un objetivo de salud definido, así como sus riesgos (Manterola & Otzen, Porqué Investigar y Cómo Conducir una Investigación, S.F.).

Por ejemplo, un ensayo clínico realizado por Devinsky y colaboradores en 2018, titulado “Ensayo aleatorizado de seguridad con rango de dosis de cannabidiol en el síndrome de Dravet” aleatorizaron 34 pacientes entre los 4 a 10 años



con diagnóstico de síndrome de Dravet que buscaba evaluar la farmacociética del CBD y aticonvulsivanes del tratamiento habitual, así como las seguridad pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos, signos vitales, ECG, eventos adversos (EA), frecuencia de convulsiones y tendencias suicidas, con una administración de 4 semanas (Devinsky, Cross, & et al, 2017).

Los ensayos clínicos tienen la intención de poder identificar los tratamientos médicos de “mayor valor”, es decir, aquellos tratamientos que muestren mayor efectividad y eficacia representado en resultados preventivos, diagnósticos o terapéuticos de mayor contundencia, logrando la reducción de carga de enfermedad (Manterola & Otzen, *Porqué Investigar y Cómo Conducir una Investigación*, S.F.).

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son el marco de referencia para comparar intervenciones de enfermedades. La implementación de ensayos clínicos requiere de un enfoque riguroso basado en consideraciones científicas, estadísticas, éticas y legales. Los resultados de investigaciones bien conducidas que cumplen con las consideraciones mencionadas, aportan información relevante para lograr generar recomendaciones claras y mantener una asociación con los pacientes y la industria en la búsqueda de las terapias más seguras, efectivas y eficientes (Donis, 2013).

En el desarrollo y evaluación de los medicamentos nos podemos encontrar distintas fases en las que se pueden enmarcar los ECA. A continuación, revisaremos con más detalles estas fases (Zurita & et al, 2018).

8.1.1. Ensayos fase I en humanos

Corresponde a la primera fase del desarrollo de un medicamento, en esta se busca identificar las dosis máximas toleradas seguras para el ser humano, por esta razón, esta fase se estudia en participantes sanos, no se espera aún cumplir un objetivo en salud en específico más allá de tener conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y la seguridad de la sustancia. El tamaño de muestra o número de participantes suele ser pequeño, entre 20 a 80 individuos y es de corta duración (schloss & et al, 2021).

En este tipo de estudio la relación riesgo/beneficio es baja, finalmente lo que se espera de esta fase es detectar los posibles riesgos incluso en personas que tienen una salud “óptima”. Se apoyan en el conocimiento preclínico para identificar posibles dosis letales o con altas incidencias de eventos adversos en animales mamíferos complejos (Guerrero & Lorenzana, 2009).

8.1.2. Ensayos fase II

Esta fase se realiza en pacientes diagnosticados con la situación de interés, se busca evaluar el uso terapéutico específico del medicamento, incluyendo la dosificación (concentración,

frecuencia, tiempo y vía de administración), así como la seguridad en individuos con alguna condición de salud. Esta fase se considera “exploratoria” al ser llevada a cabo en un grupo de hasta 100 pacientes con criterios de inclusión y exclusión muy ajustados, con una muy buena validez interna pero baja validez externa, es decir, no suelen ser aplicables a la población general (Guerrero & Lorenzana, 2009).

A diferencia de los ensayos de fase I, la variable de desenlace a medir suelen ser los objetivos en salud, por ejemplo, evaluar la reducción del dolor según la escala visual del dolor en pacientes con dolencia neuropática postraumática con el consumo de Sativex, el objetivo principal es la valoración de una situación de interés y de forma adicional se evaluará la seguridad (Organización Mundial de la Salud [OMS], s.f.).

8.1.3. Ensayos fase III

El último paso requerido para poder iniciar el uso de un medicamento se da en esta fase. Hasta este punto ya se ha logrado establecer la seguridad (Fase I) y la eficacia (Fase II), ahora bien, los participantes se trataron de individuos sanos o con condiciones muy específicas para lograr llevar estos resultados a la población. Por lo anterior, esta será la fase definitiva en la cual se

debe considerar un amplio número de pacientes de múltiples centros (centros de salud de una ciudad, país o incluso naciones), es decir, multicéntrico, que permita abarcar características diferentes de la población, ganar mayor confianza en los resultados y disminuir el error (Donis, 2013).

Generalmente, en esta fase se busca darle la mayor robustez posible al estudio, esto se logra aleatorizando los participantes para obtener grupos homogéneos que sean comparables, cegando en lo posible a los pacientes e investigadores (doble ciego) para reducir el sesgo de preferencia por la intervención (Manterola & Otzen, 2015).

Además de hacerse un estudio con una población mucho mayor, también suele ser a largo plazo, lo que permite evaluar efectos adversos en el tiempo. Otra característica es que se pueden evaluar otros objetivos adicionales a los síntomas, por ejemplo, en el mismo ECA de reducción del dolor en neuropatía postraumática, evaluaremos calidad de vida de los pacientes, en estos ensayos se va más allá, evaluación de morbi-mortalidad, secuelas, carga de enfermedad, entre otros (Araujo M. , 2011).

A no ser que la enfermedad a evaluar no tenga tratamiento efectivo en la actualidad, los

ensayos suelen compararse con tratamientos previos, ya sea para identificar si es tan bueno como el tratamiento actual, conocidos como estudios de no inferioridad, o para identificar si son superiores al tratamiento actual, conocidos como estudios de superioridad (Araujo M. , 2011).

8.1.4. Ensayos fase IV

Esta fase es mejor conocida como los estudios post-comercialización o de farmacovigilancia, cuyo principal objetivo es evaluar la seguridad del medicamento en condiciones reales de la práctica habitual, por ejemplo, diagnóstico de diversas enfermedades, polimedicación, baja adherencia al tratamiento, problemas administrativos o errores en la dosificación, tiempos prolongados, entre otros. Por lo tanto, estos son estudios de refinamiento de las indicaciones y recomendaciones e iniciales, Lasser y colaboradores en 2002 describen que el 20 % de los nuevos medicamentos agregaron advertencias nuevas después de la comercialización y que hasta el 4 % de los medicamentos se retiraron del mercado (Lasser, Kareen, & et al, 2002).

En el siguiente cuadro elaborado por (Zurita & et al, 2018) resumen de forma completa las características y diferencia entre las fases de los ensayos de desarrollo de fármacos.

Características de los ensayos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Diseño de estudio	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, de preferencia ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Descriptivo, comparativo
Población	Sujetos sanos	Pacientes con criterios selección estrictos*	Pacientes con criterios menos estrictos	Todo tipo de pacientes
Grupo de comparación	No hay	Placebo	Placebo o fármaco similar	Puede no haber, o contra fármaco similar
Objetivo principal	Seguridad	Seguridad y eficacia	Eficacia, efectividad, seguridad	Seguridad
VARIABLES DE EFICACIA	No hay	Síntomas y subrogados	Datos relevantes desde el punto de vista clínico	Datos relevantes desde el punto de vista clínico
VARIABLES DE SEGURIDAD	Eventos adversos comunes	Eventos adversos comunes	Eventos adversos menos comunes	Todos los eventos adversos
Duración	Corta (semanas)	Corta (semana, meses)	Larga (meses, años)	Corta o larga
Número participantes	80-120	Centenas	Centenas, miles	Miles

*Particularmente con múltiples criterios de exclusión

Cuadro 1. Comparación de las características de los ensayos clínicos en las diferentes fases de desarrollo de fármacos
Fuente: Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ

Con respecto a la normatividad existente, para conducir ensayos clínicos en Colombia la norma orientadora es la Resolución 8430/1993 (Dirección General de Sanidad Militar) “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, definiendo como investigaciones para la salud aquellas que contribuyan a:

- a)** Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
- b)** Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- c)** A la prevención y control de los problemas de salud.
- d)** Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
- e)** Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.
- f)** A la producción de insumos para la salud.

En el contexto internacional, es importante revisar la guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización. (International Conference on Harmonisation, ICH, s.f.) Esta guía es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico. Se deberá seguir esta guía cuando se

generen datos de ensayos clínicos que se pretendan presentar a las autoridades reguladoras.

En Colombia, para el desarrollo de preparados magistrales con base en cannabis, se recomienda seguir las recomendaciones de la primera mesa técnica de cannabis medicinal, referente a los requisitos de preparación para la inscripción del producto para uso de investigación. Adicionalmente, revisar la Guía para (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]) las visitas de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis.

Finalmente, al respecto es necesario anotar que la FDA proporciona recomendaciones en el proceso investigativo y aprobación del cannabis medicinal (FDA). Hasta la fecha, la FDA no ha aprobado una solicitud de comercialización de cannabis para el tratamiento de ninguna enfermedad o afección. Sin embargo, la agencia ha admitido un medicamento derivado del cannabis: Epidiolex (cannabidiol) y tres medicamentos sintéticos relacionados con el cannabis: Marinol (dronabinol), Syndros (dronabinol) y Cesamet (nabilona) (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU [FDA], 2019).

La FDA tiene programas como Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval y Priority Review que están diseñados para facilitar el desarrollo y acelerar la aprobación de productos farmacéuticos. Además, las disposiciones legales y reglamentarias de acceso ampliado de la FDA (a veces llamadas “uso compasivo”) están diseñadas para facilitar la disponibilidad de productos en investigación a pacientes con enfermedades o afecciones graves, cuando no existe una terapia alternativa comparable o satisfactoria disponible, ya sea porque los pacientes han agotado el tratamiento con terapias aprobadas o no las toleran, o cuando los pacientes no son elegibles para un ensayo clínico en curso. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU [FDA], s.f.).

La información de la ruta procedimental y las recomendaciones paso a paso para el uso de material vegetal y fórmulas magistrales lo podemos encontrar en: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process#role> así como recursos adicionales como la “Guía de productos específicos para el desarrollo de medicamentos genéricos: Borrador de la guía sobre la solución oral de cannabidiol” (Draft Guidance , 2021).

Anexo a este documento, se puede encontrar el Anexo 1, una guía esquemática para el diseño de proyectos de investigación e innovación que orienta la elaboración del mismo. También se recomienda revisar e implementar la Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico.

Con respecto a los protocolos para ensayos clínicos, los cuales ofrecen la base para planificar, ejecutar, publicar y evaluar el ensayo, estos varían enormemente en cuanto a su calidad y contenido. La Declaración SPIRIT 2013 (denominada así por la sigla en inglés de Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials o Elementos estándares de un protocolo: recomendaciones para los ensayos de intervención), es una guía en la que se establecen los contenidos mínimos que debe tener el protocolo de un ensayo clínico. La lista de comprobación de la declaración SPIRIT, que consta de 33 elementos, se aplica a los protocolos de todos los ensayos clínicos y se centra más en el contenido que en el formato. En esta lista se recomienda hacer una descripción completa de lo que se ha planificado, aunque no se establece cómo diseñar o ejecutar un ensayo. Al brindar orientación sobre los contenidos fundamentales, las recomendaciones SPIRIT procuran

facilitar la redacción de protocolos de alta calidad (Chan, Tetzlaff, & et al, 2013). El cumplimiento de las recomendaciones SPIRIT mejora la transparencia y la exhaustividad de los protocolos de los ensayos en beneficio de los investigadores, los participantes, los pacientes, los patrocinadores, los financiadores, los comités de ética de la investigación o las juntas de revisión institucionales, los revisores, las revistas biomédicas, los registros de ensayos, los formuladores de políticas, los organismos reguladores y otras partes interesadas clave (Calvert, Mercieca, Slade, & et al, 2018).

La declaración SPIRIT puede ser descargada en Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico (paho.org).

8.1.5. Los desafíos de la investigación clínica en cannabis medicinal

La investigación clínica es la actividad encaminada a conocer el resultado de una intervención o un producto para el diagnóstico o la terapéutica en los seres humanos. El ensayo clínico es el principal exponente de la investigación clínica y toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento en seres humanos.

En esencia, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su aplicación en humanos, orientada hacia alguna de las siguientes finalidades: en primer lugar, poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos relativos a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; en segundo lugar, establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada y, finalmente, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad (Araujo & et al, 2002).

La demostración previa de eficacia y seguridad de un medicamento (ya sea para aprobar su comercialización, o para aprobar una nueva indicación) es actualmente una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales, así como en el ámbito internacional. Pero la demostración de eficacia y seguridad solo puede realizarse a través de los estudios clínicos controlados. Esto significa que los resultados obtenidos en esos estudios son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del fármaco (Organización Mundial de la Salud, 2005).

Los tiempos y los costos de los ensayos clínicos, limitan en muchas ocasiones el desarrollo de fármacos. Con respecto a la importancia de desarrollar rápidamente conocimiento en relación con los usos del cannabis medicinal, se han sugerido diseños de investigación alternativos y no hacerlos depender de solo Ensayos Clínicos Aleatorizados, como se hace en el desarrollo de nuevos medicamentos. Al respecto (Hutchison & et al, 2019), en un extenso artículo publicado en el 2019, en la revista *Value Health*, analiza el estado de la investigación sobre el cannabis medicinal, revisa las barreras que han llevado a grandes brechas entre el consumo de cannabis y los datos empíricos disponibles, y sugiere avanzar con nuevos diseños

de investigación para abordar estas brechas, proponiendo diseños de investigación innovadores para el desarrollo rápido de una base de conocimiento significativa.

Los autores sugieren que el modelo para la investigación de fase IV que se aplica en ensayos clínicos, se adapte mejor a la realidad actual del consumo de cannabis, la disponibilidad y los mercados ya establecidos. La investigación de fase IV es fundamental para el desarrollo de fármacos, y se centra en el impacto de los fármacos ya desarrollados en la seguridad, la salud pública y la calidad de vida. Los ensayos de fase IV también incluyen estudios comparativos de eficacia y rentabilidad (Ramsey, Willke, & et al, 2005). Este marco incluye ensayos clínicos pragmáticos que se llevan a cabo en entornos clínicos del mundo real con todos los pacientes que buscan tratamiento (es decir, sin criterios de exclusión), tienen fortalezas metodológicas similares y equilibran la validez externa e interna (Godwin, Ruhland, Casson, & et al, 2003). Para lograr estos objetivos, los ensayos de fase IV utilizan tamaños de muestra grandes en estudios observacionales no intervencionistas en entornos naturalistas, en comparación con tamaños de muestra más pequeños, criterios de inclusión estrechos y entornos altamente controlados de ECA (p. Ej.,

Ensayos de fase III) (Luce, Kramer, & et al, 2009). En consecuencia, estos ensayos de fase IV arrojan conclusiones más sólidas sobre si un fármaco funciona en el mundo real y cómo funciona en una amplia variedad de pacientes, ya que las condiciones artificiales de los ECA pueden sobrestimar los efectos de un fármaco (Suvarna, 2010).

Respecto a los métodos de diseños alternativos vs. ECA, una revisión *Cochrane* que cubre 14 revisiones sistemáticas (1.583 metaanálisis para 228 afecciones médicas), comparó los tamaños del efecto de los ECA con los de estudios observacionales para las mismas afecciones médicas (Anglemyer, Horvath, & Bero, 2014). La razón de posibilidades que contrastaba los resultados de los ECA con los estudios observacionales fue de 1,08 (IC: 0,96 a 1,22), lo que indica que no hay diferencias. Además, 11 de las 14 revisiones no mostraron diferencias entre los diseños de los estudios, 1 encontró un tamaño del efecto más grande para los estudios observacionales y 2 encontraron un tamaño del efecto más grande para los ECA. Por lo tanto, puede haber un ligero sesgo para que los ECA encuentren un tamaño de efecto mayor, en particular entre los estudios farmacológicos. No obstante, los autores señalan que la industria farmacéutica patrocinó la mayoría de estos ensayos, (Dorsey, De Roulet, Thompson, & et al, 2003)

y el sesgo hacia la búsqueda de un efecto mayor puede deberse al apoyo de la industria o a que no se han publicado ensayos negativos (Lundh, Krogsboll, & Gotzsche, 2012). En general, esta revisión amplia y sistemática concluye que los estudios observacionales arrojan resultados que son muy consistentes con los ECA, con un ligero sesgo hacia efectos más pequeños en los estudios observacionales. Por lo tanto, los ensayos observacionales bien diseñados son legales para estudiar el cannabis en el mercado estatal y producirían hallazgos consistentes con los ECA.

Dada la necesidad apremiante que podrían satisfacer los ensayos de efectividad observacional y comparativa, es importante considerar cómo diseñar cuidadosamente los senderos de observación prospectivos con cannabis para maximizar la validez interna y externa. Con ese fin, los investigadores se pueden apoyar en 3 recursos críticos: las directrices de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica para los ensayos de efectividad comparativa (Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria, 2017), la revisión de las prácticas (Berger, Dreyer, & et al, 2012), la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR) (Ramsey, Willke, & et al, 2005), y el Instituto de Investigación de Resultados

Centrados en el Paciente, consenso metodológico (Selby, Beal, & Frank, 2012).

En cuanto a los ensayos observacionales de efectividad comparativa, el estudio observacional prospectivo es el diseño predominante. En este, los pacientes eligen su tratamiento en lugar de ser asignados al azar. Es más probable que este diseño introduzca factores de confusión que varían según las condiciones del tratamiento, lo que limita la validez interna en comparación con los ECA. No obstante, puede reforzarse dadas las siguientes condiciones. La presencia de consensos clínicos, lo que significa que el paciente no tiene fuertes creencias acerca de la efectividad de las intervenciones disponibles que permitan influir en la selección de intervención, disminuye la probabilidad de sesgo (Freedman, 1987). Por ejemplo, si no existen diferencias sistemáticas en las creencias de que un producto de cannabis funciona mejor que otro (p. ej., Potencia del 9-tetrahidrocannabinol [THC] y cannabidiol [CBD]), los estudios futuros sobre el cannabis probablemente se beneficiarían del equilibrio clínico. Además, cualquier confusión entre las condiciones se puede medir y modelar para eliminar esta variación de confusión (Cohen, Cohen, & West, 2013), y los diseños de investigación en los

que los participantes actúan como su propio control (p. ej., ABAB) pueden proporcionar un control adicional donde el equilibrio clínico no es típico. En este caso, las expectativas de los pacientes con respecto a la eficacia de un producto se pueden medir y eliminar estadísticamente (Rutherford & et al, 2014). Tercero, el emparejamiento por puntuación de propensión se puede utilizar para emparejar participantes en distintas condiciones en un conjunto de variables medidas, produciendo grupos que son estadísticamente equivalentes en esas variables (Haviland, Nagin, & Rosenbaum, 2007).

Los ensayos de observación también suelen verse debilitados por la incapacidad de medir el grado de exposición al fármaco, y esto rara vez se aborda en el diseño del estudio (Berger, Dreyer, & et al, 2012). Cada vez está más claro que el grado de exposición a cannabinoides específicos y las proporciones de cannabinoides particulares entre sí pueden alterar los efectos agudos y a largo plazo del cannabis. Además, los diferentes cannabinoides tienen efectos muy diferentes, a veces opuestos (p. ej., THC y CBD) (Mello, Oliveira, & et al, 2014), y algunos cannabinoides y metabolitos tienen ciclos de tiempo prolongados únicos (Bergamaschi & et al, 2013). Para aclarar la exposición a diferentes

cannabinoides, las mediciones de sangre detalladas tomadas a intervalos regulares durante el período de observación pueden proporcionar una cuantificación precisa de la exposición a los cannabinoides. Este enfoque es relativamente fácil de implementar, porque muchos laboratorios ahora pueden estimar la presencia de docenas de cannabinoides y metabolitos hasta 1 ng / mL (p. ej., THC, CBD, THC-COOH, CBD-A, CBG, CBN, CBN-COOH, CBC, CBG-V, THC-V, THC-V-COOH y 11OH-THC) (Aizpurua, Zarandona, & et al, 2017).

Por último, se puede aumentar el rigor si se piensa críticamente sobre el diseño de los ensayos de observación de cannabis. El ISPOR apoya la suposición de que los estudios observacionales se aproximan a los ECA, pero es importante diseñarlos con el mismo nivel de rigor que se seguiría para un ECA. Los objetivos, las hipótesis, la definición de los grupos de tratamiento, los análisis de poder, las consideraciones del tamaño de la muestra, la verificación de la muestra, la deserción y el plan analítico para los ensayos observacionales de efectividad comparativa, deben aproximarse lo más posible a un diseño de ECA. Los diseños de ensayos de observación deben centrarse en las personas que están a punto de iniciar su primer tratamiento, conocido como

diseño de “cohorte inicial” o “nuevo usuario”, para evaluar la eficacia comparativa de los tratamientos farmacológicos (Ray & Hutchison, 2004). Al excluir a los consumidores de cannabis a largo plazo y centrarse en las personas que no han comenzado a consumir cannabis de forma regular para tratar su afección, este diseño reduce el sesgo debido a las diferencias en la probabilidad de deserción y otros problemas que surgen entre las poblaciones sin tratamiento y con experiencia.

La revisión de ISPOR cita un análisis reciente de la Women’s Health Initiative, que encontró que cuando el análisis se limitaba a nuevos usuarios, los datos de observación y RCT coincidían en los efectos del reemplazo hormonal (Hannan, 2008). De manera similar, los diseños de los estudios pueden minimizar de manera prospectiva las diferencias entre los grupos al hacer coincidir las variables clave, evitando así sesgos que normalmente se resuelven mediante la asignación aleatoria. En resumen, varias características del diseño del estudio pueden facilitar la capacidad de los estudios observacionales para evitar sesgos.

Existe una necesidad crítica de evidencia que describa los efectos mecanicistas a corto, mediano y largo plazo del cannabis y cannabinoides específicos en enfermedades y estados de salud ¿Qué dosis, períodos de exposición y vías de administración son más efectivas en condiciones y enfermedades específicas? ¿Existen dosis o preparaciones que agraven los estados patológicos o causen daño? Además, ¿cómo interactúa el cannabis con los tratamientos concomitantes? ¿Qué efectos secundarios afectan con mayor frecuencia la calidad de vida y se pueden mitigar? ¿Los efectos negativos o positivos difieren entre las etapas de desarrollo? ¿Las potencias más altas y las formulaciones más nuevas aumentan el riesgo de daños, como enfermedades respiratorias, afecciones inflamatorias, enfermedades metabólicas o cánceres? ¿Han aumentado estos



riesgos con la legalización? (Kent, Hutchison, & et al, 2019).

Existe también la necesidad de acumular literatura empírica sobre el sistema endocannabinoide, que abarca los receptores y compuestos endógenos que interactúan con cannabinoides exógenos, para mejorar nuestra comprensión de la utilidad clínica del cannabis (Hillard, 2018). Estas preguntas de investigación abordan muchas condiciones de salud relevantes para los programas de investigación clínica relacionada con el cannabis para usos medicinales.

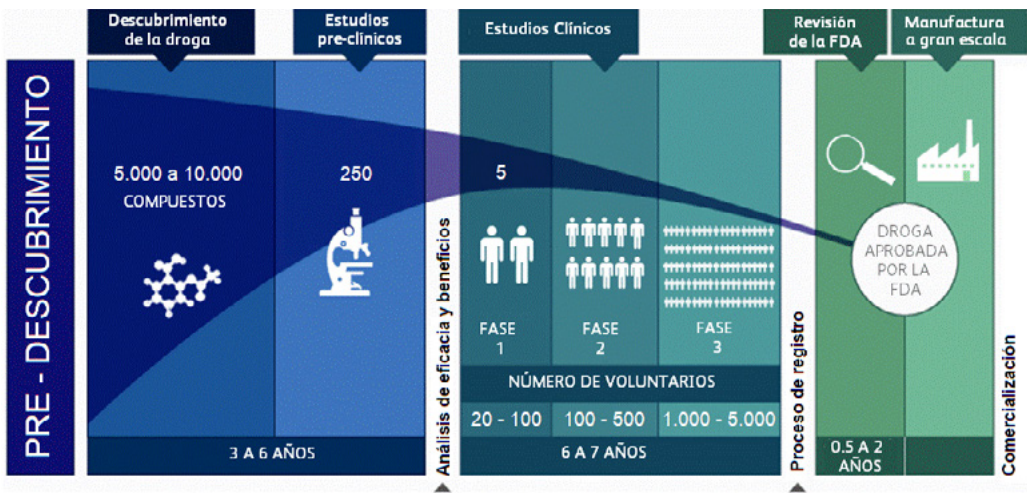
Los diseños de efectividad observacional, pragmática y comparativa del estilo de la Fase IV para el cannabis aclararían cómo se usa la droga en el mundo real, documentarían los beneficios potenciales y ayudarían a monitorear las consecuencias negativas y los efectos secundarios emergentes. La recomendación de (Hutchison & et al, 2019) es que la investigación avance utilizando diseños observacionales posteriores a la comercialización que no sean intervencionistas, que no cumplan con la definición de ensayo clínico de los NIH, que no estén destinados a promover ningún producto en particular, ni que sirvan como base para una indicación de la FDA para un ensayo clínico en particular y que redunden el beneficio de los pacientes.

Finalmente, otro desafío de la investigación de los posibles efectos en la salud del cannabis y los cannabinoides es la identificación de un método de administración del fármaco que sea aceptado por los participantes del estudio, que se pueda realizar en la mayoría de los sitios de investigación y que garantice una dosificación estandarizada.

8.2. Protocolos para ensayos preclínicos en animales con cannabis medicinal

Los estudios preclínicos en animales, como se muestra en el esquema de descubrimiento y desarrollo de los medicamentos, se dan posterior a el descubrimiento de los compuestos con potencial terapéutico.

Esquema de descubrimiento y desarrollo de los medicamentos en animales:



Esquema de descubrimiento y desarrollo de los medicamentos en animales

Fuente: Drug Discovery and Development: Understanding the R&D Process. www.innovation.org

La finalidad principal de este tipo de ensayos es determinar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los compuestos en las dianas terapéuticas, así como su seguridad en modelos mamíferos menores (ratas, ratones, conejos, conejillos de indias, entre otros) o mayores (gatos, perros, cerdos, caballos, simios) (Blagbrough & Zara, 2009).

Por ejemplo, un estudio realizado por DC Hammell y colaboradores en 2016, examinó la eficacia del CBD transdérmico para la reducción de la inflamación y el dolor, evaluando cualquier efecto adverso, en un modelo de articulación de rodilla monoartrítica inducida por adyuvante completo de Freud en ratas, encontrando reducción en la inflamación articular con mejoría en postura de extremidad como calificativo de dolor, así como

reducción de células inflamatorias, engrosamiento de la membrana sinovial y reducción de citoquinas proinflamatorias en la médula espinal y ganglios de la raíz dorsal. Estos datos indicaron que la aplicación tópica de CBD tiene un potencial terapéutico para aliviar los comportamientos relacionados (Hammell & et al, 2016).

Si bien, este tipo de ensayos han mostrado beneficios en animales, como se muestra en el ejemplo anterior, ¿por qué los hallazgos en estos modelos no logran demostrar eficacia en humanos al realizar ensayos clínicos? El paradigma científico de los ensayos preclínicos no ha cambiado a lo largo de los años, existen numerosas razones por las que los modelos de animales de laboratorio no logran modelar adecuadamente las reacciones humanas a los medicamentos (Akhtar, 2015), una de las razones expuestas se atribuye a que las patologías estudiadas suelen darse en mamíferos menores manipulados para expresar o simular patologías del ser humano, por lo que algunos autores recomiendan el estudio de enfermedades biológicas en mamíferos mayores que permita el estudio de patologías con un curso patológico natural de la especie que abarque la complejidad de la enfermedad (Shanks, Griego, & Griego, 2009).

Con el fin de mejorar el informe de los experimentos in vivo, y a su vez dar pautas para la planificación, realización y divulgación de los ensayos en animales, se desarrollan las guías ARRIVE (Investigación con animales: Informe de experimentos in vivo). Fueron elaboradas por el Centro Nacional de Reemplazo, Refinamiento y Reducción de Investigación en Animales, NC3Rs, del Reino Unido (Pierce, Hurst, & et al, 2020).

Las guías ARRIVE son relevantes para cualquier estudio que involucre animales vivos, desde mamíferos hasta peces, así como invertebrados, en cualquier área de las biociencias. Las pautas están dirigidas principalmente a investigadores, revisores y editores de revistas de estudios que involucran animales. Estas abarcan 10 elementos esenciales y ejemplos de cómo desarrollarlas. Adicionalmente, el NC3Rs ofrece un asistente experimental virtual que ayuda en el paso a paso el diseño experimental. En el siguiente enlace encontrarán toda la informacional al respecto <https://arriveguidelines.org/>.

De otro lado, para utilizar productos magistrales de cannabis medicinal en animales en Colombia, se requiere registrar el mismo ante el Instituto Colombiano Agropecuario así se trate de un uso de tipo experimental (Instituto colombiano Agropecuario

[ICA]). Para conocer a fondo las condiciones de la recomendación se sugiere revisar el proyecto completo en el siguiente enlace:

bit.ly/3YV7BBp

8.3. Protocolos para el desarrollo de cosméticos a base de cannabinoides

En Invima define los cosméticos como “toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales” (INVIMA, s.f.).

Para poder fabricar, comercializar o importar productos cosméticos se requiere de un código alfanumérico que representa la Notificación Sanitaria Obligatoria (NSO) del producto.

A continuación, se detallan los formatos y guías para los trámites asociados con la NSO para el desarrollo de productos en el país:

- **Asignación Notificación Sanitaria Obligatoria (NSO):**
- Declaración conformidad Resolución 0689 de 2016
- Formato de solicitud asignación

de código producto nuevo bajo Decisión 833

Para certificar que el producto es apto para el consumo humano y no requiere restricción alguna para su transporte en el territorio nacional, se requiere una Certificación de Venta Libre (CVL), la expedición de este documento es automática y se puede tramitar en línea a través de la sección “ Trámites en línea “ o en la oficina en la ciudad de Bogotá.

La solicitud de la certificación se hace en la Oficina de Atención al Ciudadano. La visita se lleva a cabo dentro de los 90 días siguientes a su solicitud. Para la solicitud debe utilizar el siguiente formato:

- Formato único de solicitud de trámites (visitas, certificaciones y certificados)

Igual que los medicamentos, los cosméticos deben ser evaluados en los riesgos potenciales, si se utiliza algún ingrediente o se realiza algún proceso de pobre calidad se pueden presentar síntomas y signos como: irritación de la piel, imperfecciones, deshidratación cutánea, eritema, eczema, entre otros.

A fin de evitar estas y otras complicaciones, las empresas productoras de cosméticos tienen la obligación de mantener una estrecha vigilancia y control de sus

procesos productivos y hacer una adecuada elección de las materias primas.

La legislación colombiana nos da las pautas necesarias en Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética para el desarrollo de los cosméticos, así como el Control y Vigilancia Sanitaria de la comunidad andina, que puede encontrar en los siguientes enlaces:

- Resolución 003774 2004 - Por la cual se adopta la Norma Técnica Armonizada de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética y la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética.
- Resolución 1906 de 2017 - Modificación de la Resolución 767 de la Secretaría General de la Comunidad Andina - Reglamento de la Decisión 516 sobre Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Cosméticos.

A continuación, se exponen una serie de normas publicadas por el Invima relacionadas con productos cosméticos que pueden ser consultadas a continuación:

Normatividad	Descripción
Circular 041 de 2003 Invima	Por la cual se unifica el sistema de codificación de los productos cosméticos.
Circular externa 100-00138-04 de 2004 Invima	Fecha de vencimiento de los productos cosméticos.
Circular externa del INVI-MA 1000-001-23 del 16 de enero de 2023	Sobre los nuevos requerimientos para productos cosméticos con derivados de cannabis.
Decreto 219 de 1998 Ministerio de Salud	Por el cual se reglamentan parcialmente los regímenes sanitarios de control de calidad, de vigilancia de los productos cosméticos, y se dictan otras disposiciones.

Normatividad	Descripción
Decreto 612 de 2000 Ministerio de Salud	Reglamenta la expedición de registros sanitarios automáticos para alimentos, cosméticos y productos varios.
Decisión 516 de 2002 Pacto Andino	Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos.
Resolución 2511 de 1995 Ministerio de Salud	Se adopta el manual de normas técnicas de calidad - Guías Técnicas de Análisis del INS, para el control de calidad de los cosméticos.
Resolución 2512 de 1995 Ministerio de Salud	Se adopta el manual de buenas prácticas de manufactura cosmética versión 199.
Resolución 2800 de 1998 Ministerio de Salud	Reglamentación sobre las buenas prácticas de manufactura cosmética para productos importados.
Resolución 3112 de 1998 Ministerio de Salud	Se adoptan las normas sobre nuevas prácticas de manufactura para productos cosméticos.
Resolución 3132 de 1998 Ministerio de Salud	Se reglamentan las normas sobre Protectores Solares.
Resolución 2003024596 de 2003 Invima	Por el cual se unifica el sistema de codificación de los productos cosméticos.
Resolución 797 de 2004 Comunidad Andina	Reglamento de la decisión 516 sobre Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Cosméticos.
Resolución 3773 de 2004 Ministerio de la Protección Social	Por la cual se adopta la Guía de Capacidad para la Fabricación de Productos Cosméticos.

Normatividad	Descripción
<p>Resolución 3774 de 2004 Ministerio de la Protección Social</p>	<p>Por la cual se adopta la Norma Técnica Armonizada de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética y la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética.</p>
<p>Decisión Andina 833 de 2018</p>	<p>Que tiene por objeto establecer los requisitos y procedimientos armonizados que deben cumplir los productos cosméticos originarios de los Países Miembros y de terceros países, para comercializarse en la subregión andina, a fin de realizar su control y vigilancia en el mercado y lograr un elevado nivel de protección de la salud o seguridad humana y evitar informaciones que induzcan a error al consumidor.</p>

8.4. Protocolos para el desarrollo de nutraceuticos con cannabinoides

Los nutraceuticos son sustancias químicas o biológicas activas que pueden encontrarse como componentes naturales de los alimentos o adicionarse a los mismos.

Se presenta en píldoras, cápsulas, polvo, aceites, entre otros, y que, administrada en dosis superior a la existente en esos alimentos, presume un efecto favorable sobre la salud, mayor al que posee el alimento normal. En Colombia el Invima reconoce estos productos como suplementos dietarios “Los suplementos dietarios son productos cuyo propósito es adicionar a la dieta normal y ser fuente concentrada de nutrientes y otras sustancias con efecto fisiológico o nutricional” (INVIMA, 2021 - Decreto 3249 de 2006).

El Decreto 811 de 2021 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021) permite el uso de fabricación de extractos de cannabis para enriquecer alimentos. En el Artículo 2.8.11.1.3. se definen los usos industriales del cannabis.

Fines industriales: Son los usos distintos a los médicos y científicos; entre ellos, pero sin limitarse a estos, los usos de las fibras, usos hortícolas o para alimentos, bebidas, suplementos dietarios y usos cosméticos del grano, componente vegetal y de los derivados no psicoactivos de cannabis para uso humano y veterinario. En todo caso, los productos para fines industriales deberán ajustarse a la normatividad sanitaria específica aplicable y no podrán tener una cantidad de THC (incluidos sus isómeros, sales y formas ácidas) igual o superior al límite de fiscalización señalado por el Ministerio de Salud y Protección Social.

La normatividad que regula el desarrollo de este producto la podemos encontrar en el siguiente enlace bit.ly/3Tp05NY.

En la siguiente tabla se puntualiza la normatividad requerida:

Normatividad	Descripción
<p>Resolución 2015 de 2011</p>	<p>Por la cual se expide la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura en plantas o fábricas de alimentos que fabriquen, acondicionen o semielaboren suplementos dietarios y se dictan otras disposiciones.</p>
<p>Resolución 3131 de 1998</p>	<p>Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos con base en recursos naturales vigentes.</p>
<p>Decreto 3249 de 2006</p>	<p>Por el cual se reglamenta la fabricación, comercialización, envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios.</p>

9. ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN (I+D+I)

El cannabis medicinal al tratarse de una sustancia de uso ancestral, el uso en medicinal se “saltó” el desarrollo usual de los medicamentos, ya identificados previamente. Esta es una terapia que nace desde los pacientes como una alternativa a la falta de opciones terapéuticas en su entorno, llegando al personal médico, es decir, el cannabis autocultivado y/o de uso recreacional empezó a ser utilizado por un número de pacientes que buscaba el alivio de síntomas crónicos más allá que sus efectos psicoactivos.

Actualmente disponemos de encuestas poblacionales como “Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study”, un estudio realizado en más de 700 pacientes que se autoadministraron cannabis vegetal durante un año, asoció el uso del mismo a mejoría en la intensidad del dolor, disminuciones significativas de los dolores de cabeza, fatiga, ansiedad y náuseas, reducciones significativas en las dosis equivalentes de morfina oral (Safakish & et al, 2020). Este tipo de estudios observacionales de automedicación de cannabis han llevado a las primeras asociaciones y conclusiones respecto a las indicaciones de su uso.

Sin embargo, como se presentó al inicio de esta revisión, los estudios observacionales si bien pueden caracterizar una situación en salud particular, no tienen el poder metodológico para recomendar o no una terapia. Por ejemplo, pacientes con resfriado común de origen viral pueden lograr una resolución completa y satisfactoria en un tiempo de 5 a 7 días por el curso propio de la enfermedad, un grupo de pacientes que se automediquen con antibiótico presentarán

el mismo curso de enfermedad y pudieran atribuir erróneamente la mejoría al tratamiento al no compararse con otra población. Es por esto que debemos ser cautelosos a la hora de realizar recomendaciones a partir de casos particulares o de estudios observacionales (Ventola, 2015).

Por lo anterior, los ensayos clínicos de 'efectividad' fase III, incluidos los ensayos controlados aleatorios, son un medio a través del cual se pueden equilibrar los riesgos del uso generalizado de terapias no aprobadas y la recopilación de datos rigurosos para informar la práctica clínica (Mora, 2005).

Martin y colaboradores nos dan recomendaciones desde la ética y políticas públicas de la experiencia australiana en la Investigación Innovación y Desarrollo de terapias en cannabis. Ellos lograron identificar seis desafíos comunes como las principales barreras / problemas que se enfrentan, al enviar ensayos clínicos que involucran medicamentos de cannabis a los Comités de Ética de Investigación en Humanos (HREC) y autoridades reguladoras (como las Oficinas de Gobernanza de Investigación (RGO) en Australia) para revisión y aprobación (Martin, Hill, & et al, 2020):

(1) Consideraciones al seleccionar productos medicinales de cannabis:

a. Los productos medicinales deben estar adheridos a la normatividad vigente y aprobados para su uso en investigación y/o comercialización, lo se conoce como Buenas Prácticas de Manufactura.

(2) Dosificación y administración precisas:

a. A diferencia de los nabiximoles y el epidiolex, los estudios con otros productos de cannabis no tienen dosis estandarizadas por lo que la recomendación es hacer una titulación de dosis bajas e ir aumentando, con el fin de detectar efectos adversos a dosis bajas.

(3) Eventos adversos:

a. Es necesario considerar dos elementos de seguridad en los ensayos de medicamentos a base de cannabis; esto no es diferente a los requisitos E6 (R2) de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) desarrolladas en el apartado de ensayos clínicos en humanos.

(4) Interacciones fármaco-fármaco,

- a. Se deben registrar los detalles completos de los medicamentos coadministrados, la ingesta de alcohol, el tabaquismo y los medicamentos complementarios, y se debe modificar la dosificación de un medicamento de cannabis a medida que cambia la medicación.

(5) Consentimiento

- a. Evaluar la capacidad de consentir y fluctuaciones posibles en el proceso.
- b. Para participar debe darse de forma voluntaria, con toda la información y claridad de esta y la capacidad de retirar su consentimiento cuando lo desee.
- c. Firma del consentimiento por dos testigos que acompañen al participante.
- d. Se debe ser cauteloso con poblaciones vulnerables con dificultades en el manejo de su patología por falta de tratamientos eficaces, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, en donde los pacientes estén dispuestos en “ensayar de todo”. Aquí es muy importante determinar autonomía.

(6) Acceso posterior al ensayo a productos medicinales de cannabis

- a. Una vez se adquiriera la evidencia, si esta es favorable, se debe garantizar el acceso al tratamiento para los grupos de participantes evaluados, esto muchas veces es un reto cuando se trata de un fórmula magistral o extracto sin aval para su comercialización, y debe generarse esfuerzos dar disponibilidad de los medicamentos.

En cuanto a los aspectos éticos que se deben tener en cuenta al investigar en humanos, la Resolución 8430 de 1993 (INVIMA, s.f.) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, nos da las pautas. En su artículo 11 clasifica la investigación según el riesgo para la salud como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo. Clasificar el estudio en alguna de categorías requiere que en el diseño se argumente como se va a controlar los riesgos, que precauciones se deben tomar y adicionalmente como proteger a los participantes.

Los comités de ética se encargan de evaluar el proyecto completo y asegurar que haya concordancia entre lo que se quiere hacer y cómo hacer, con el fin de refinar

el trabajo y reducir los riesgos o mejorar la vigilancia y reparación de los mismos por parte del equipo de investigación. Al respecto el Invima también ha reglamentado los comités de ética y actores involucrados en la investigación con seres humanos en el territorio Nacional (IPS, EPS, Universidades, Patrocinadores, Entes territoriales, Investigadores, sujetos de investigación o cualquier entidad que quiera llevar a cabo un proyecto de investigación con medicamentos en seres humanos). Documento completo puede consultarse en:

96ea752d-2639-3024-4287-4527589fb26b
(invima.gov.co).



10. DESAFIOS DE LA INVESTIGACIÓN EN CANNABIS MEDICINAL EN COLOMBIA

Una de las principales barreras para la investigación en cannabis medicinal, lo constituía su ilegalidad por la inclusión en las listas I y IV de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, organismo adjunto a la Organización de las Naciones Unidas.

La Ley de Sustancias Controladas de 1970 clasificó al cannabis como una sustancia de la Lista I, el nivel más alto de restricción de drogas. Según lo define la ley, las sustancias de la Lista I son aquellas que (1) tienen un alto potencial de abuso; (2) no tienen ningún uso médico aceptado y (3) carecen de seguridad aceptada para su uso bajo supervisión médica. Otras sustancias clasificadas en la lista I incluyen heroína, LSD, mezcalina, derivados alucinógenos de anfetaminas, derivados del fentanilo (analgésicos opioides sintéticos) y gammahidroxibutirato (GHB) (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes [JIFE], 2013). Recientemente el Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS en su Informe 41 relacionado con el cannabis, examinó la información relativa a las indicaciones terapéuticas del cannabis y los estudios actuales sobre sus posibles aplicaciones médicas y recomendó que el cannabis, sus derivados y la resina de cannabis se eliminaran de la Lista I y IV de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 (Organización Mundial de la Salud [OMS], s.f.).

En Colombia con la Ley 1787/2016 (Congreso de la Republica de Colombia, 2016) se crea un marco regulatorio para permitir el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados y en ella se abre la posibilidad de investigar.

Pese estos avances las barreras que aún deben superarse para investigar sobre el tema están relacionadas con:

1. Las barreras normativas: los investigadores que buscan realizar exploraciones sobre el cannabis o los cannabinoides, deben navegar por una serie de procesos que involucran el Ministerio de Salud, el Invima, el Fondo Nacional de Estupefacientes, el Ministerio de Justicia, la institución de origen del investigador y los comités de ética.
2. Barreras al suministro de cannabis y/o derivados, sobre todo aquellos ricos en delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC).
3. Limitaciones de financiación.

Los desafíos metodológicos y las barreras regulatorias, financieras y de acceso descritas anteriormente, afectan marcadamente la capacidad de realizar una investigación integral básica, clínica y de salud pública sobre los efectos del consumo de cannabis en la salud, con consecuencias adicionales para los muchos beneficiarios potenciales de dicha investigación. En ausencia de una agenda de investigación del cannabis financiada y respaldada de manera adecuada, los pacientes pueden desconocer las opciones de tratamiento viables, los proveedores pueden no poder prescribir tratamientos efectivos, los formuladores de políticas pueden verse impedidos de desarrollar políticas basadas en evidencia, y las organizaciones de atención médica y los proveedores de seguros carecen de una base para revisar sus políticas de atención y cobertura.

Al revisar una serie de recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la marihuana y sus derivados, la Comisión de Estupefacientes de la ONU eliminó el cannabis de la Lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961, donde figuraba junto a opioides adictivos y letales como la heroína. [jpeg.ly/-8dd](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cannabis-use)

REFERENCIAS

1. Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria. (2017). Guía de métodos para revisiones de efectividad y efectividad comparativa. *AHRQ*. Recuperado el 12 de septiembre de 2021. www.effectivehealthcare.ahrq.gov
2. Aizpurua, O., Zarandona, L., & et al. (2017). Simultaneous quantification of the main cannabinoids and metabolites in human urine and plasma using HPLC-MS/MS and alkaline enzymatic hydrolysis. *Anal Drugs*, 626-633.
3. Akhtar, A. (2015). Los defectos y daños humanos de la experimentación con animales. *Cambridge Quarterly of health ethics. Revista Internacional de comités de ética sanitaria*, 407-419.
4. Alphagreen. (6 de octubre de 2020). Research and Development in the Cannabis Industry 2020. CBD Blog, Educate, Empower, Enhance. bit.ly/3sVOTxU
5. Anglemyer, A., Horvath, H., & Bero, L. (2014). Health care Outcomes assessed with observational study designs compared to those assessed in randomized trials cochrane Library.
6. Araujo, A., & Arencibia, J. (2002). Informetría, Bibliometría y Cienciometría: Aspectos teórico-prácticos. *Acimed*, 10(4).
7. Araujo, J., & et al. (2002). Ensayos Clínicos Cubanos Publicados en Revistas de Impacto Internaiconal: Estudio Bibliométrico del Periodo 1991-2001. *Rev Esp. Doc. Cient.* bit.ly/3LzbPvw
8. Araujo, M. (2011). Categorías generales de estudios Clínicos. *Medwave*, 1-4. bit.ly/3LxDj4M
9. Bergamaschi, M., & et al. (2013). Impact of prolonged excretion of cannabinoids in the blood of chronic daily cannabis smokers on the laws of driving under the influence of drugs per se. *Clin Chem*, 519-526.
10. Berger, M., Dreyer, N., & et al. (2012). Prospective Observational Studies to Assess Comparative Efficacy: ISPOR Good Research Practice Working Group Report. *Value Health*, 217-230.
11. Blagbrough, I., & Zara, C. (2009). Modelos animales para enfermedades diana en terapia génica, utilizando estrategias de entrega de ADN y ARNip. *Investigación Farmacéutica*.
12. Busom, I. (2004). iRecerca, Desenvolupament i Innovaciü (R+D+I): Una perspectiva sobre la situacÜ de Catalunya i Espanyai. *Coneixement i Societat*(2 (2n quadrimestre)), 6-35.
13. Byrne, J. (2016). *Improving the peer review of narrative literature reviews*. Recuperado el 12 de octubre de 2021. bit.ly/3yNUbgO

14. Callaghan Innovation. (s.f.). Medicinal Cannabis Capability Roadmap. New Zealand's Innovation Agency. Recuperado el 6 de septiembre del 2022. bit.ly/3zEYbQR
15. Calvert, M., Mercieca, R., Slade, A., & et al. (2018). Guidelines for Inclusion of Patient- Reported Outcome in Clinical Trial Protocols: The Spirit-Pro. *Extension JAMA*, 483-494. doi:10.1001/jama.2017.21903. PMID: 29411037
16. Carlini, B. H., Garrett, S. B., & Carter, G. T. (2017). Medicinal cannabis: a survey among health care providers in Washington State. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 34(1), 85-91.among health care providers in Washington state. *Am J Hosp Palliat Care*, 85-91.
17. Chan, A., Tetzlaff, J., & et al. (02 de 2013). Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*, 200. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583. PMID: 23295957; PMCID: PMC5114123
18. Cohen, J., Cohen, P., & West, S. (2013). *LS Aiken Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for behavioral Sciences* Routledge.
19. Colciencias. (2016). *Ministerio de Ciencias Gobierno de Colombia*. Obtenido de bit.ly/3lpFiNG
20. Congreso de la Republica de Colombia. (2016). Ley 1787/2016. Obtenido de bit.ly/3Fyh9eH
21. Cortés, C. M., & Iglesias, L. M. (2004). *Generalidades sobre Metodología de la Investigación*. México: Universidad Autónoma del Carmen.
22. Covarrubias, T. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia*, 31(2), 49-58.
23. Cozzens, S., & Bortagaray, I. (2002). S&T Policy for Human Development: The logia of outcome indicators, en: Indicadores de ciencia y tecnología en Iberoamérica. *Agenda*, 109-120.
24. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU [FDA]. (s.f.). *Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval Priority Review*. Obtenido de FDA: Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review | FDA
25. Depatamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU [FDA]. (2019). FDA-Approved Cannabinoid Therapies: New Opportunities Bpos Companies. *Capstone Headwaters Argus*, 1-13. Obtenido de 20190202_SectorResearch.pdf (argusresearch.com)
26. Devinsky, O., Cross, J., & et al. (2017). Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*.
27. Diaz, G., & Guambi, D. (2018). La innovación: Baluarte fundamental para las organizaciones. *INNOVA Research Journal*, III(10), 212-229. Recuperado el 10 de 08 de 2021, de tinyurl.com/2fv1qpa2

28. Dirección General de Sanidad Militar. (s.f.). Resolución 8439/1993. *Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.* tinyurl.com/2ocuw8uq
29. Donis, J. (2013). Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Avances en Biomedicina*, 76-99. Recuperado el 17 de agosto de 2021. [twtr.to/pJAH](https://twitter.com/pJAH)
30. Dorsey, E., De Roulet, J., Thompson, J., & et al. (2003). US Biomedical Research Funding. *JAMA*, 137-143.
31. Draft Guidance . (2021). FDA. [twtr.to/Wz9z](https://twitter.com/Wz9z)
32. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2019). Developments in the European cannabis market, EMCDDA Paper. *Publications Office of the European Union*.
33. FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos. FDA y Cannabis. (10 de enero de 2020). bit.ly/3DvIMU2
34. Ferrari, R. (2015). *Writing narrative Style Literature Reviews J med writ.* Recuperado el 02 de octubre de 2021. [twtr.to/tTpc](https://twitter.com/tTpc)
35. Freedman, B. (1987). Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*, 141-145.
36. Godwin, M., Ruhland, I., Casson, & et al. (2003). Pragmatic Controlled Clinical Trials in Primary Care: The Struggle Between External and Internal Validity *BMC. Med Res Methodol*, 28.
37. Guerrero, M., & Lorenzana, M. (2009). Fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Fac Med UNAM*, 52(6). [twtr.to/GvJe](https://twitter.com/GvJe)
38. Hammell, D., & et al. (2016). El Cannabidiol transdérmico reduce la inflamación y los comportamientos relacionados con el dolor en un modelo de artritis en ratas. *European Journal of Pain*, 936-948.
39. Hannan, E. (2008). Randomized Clinical Trials and Observational Studies . *JACC Cardiovasc Interv*, 211-217.
40. Haviland, A., Nagin, D., & Rosenbaum, P. (2007). Combining propensity score matching and group trajectory analysis in an observational study *Psychol Methods*. 247-267.
41. Hernández, M., Garrido, F., & López, S. (2000). *Diseño de estudios epidemiológicos* (Vol. II). Mexico: Salud Publica.
42. Hernández, S., Fernández, C., & Batista, L. (2010). *Metodología de la investigación*. México: Mc Graw Hill.
43. Hillard, C. (2018). Circulating endocannabinoids: where do they come from and where do they go? *Neuropsychopharmacology*, 155-172.
44. Hutchison, K., & et al. (2019). Research on Cannabis and Health: rapid progress requires innovative research designs. *Value Health*, 1289-1294.
45. Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos. (10 de 2019). La Marihuana- Reporte de Investigación. Recuperado el 14 de agosto de 2021. [twtr.to/5Mok](https://twitter.com/5Mok)
46. Instituto Colombiano Agropecuario [ICA]. (s.f.). Resolución 62542 de 2020. *Por medio de la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para el registro de los medicamentos de uso veterinario ante el ICA.*

47. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]. (s.f.). *INVIMA*. Recuperado el 02 de agosto de 2021. [twtr.to/wTk8](https://www.twtr.to/wTk8)
48. International Conference on Harmonization, ICH. (s.f.). *Good Clinical Practice NETWORK*. Recuperado el 08 de 08 de 2021, de ICH GCP - INTRODUCCIÓN - ICH GCP.
49. INVIMA. (2021). *INVIMA*. Obtenido de INVIMA: [twtr.to/QuOK](https://www.twtr.to/QuOK)
50. INVIMA. (s.f.). *INVIMA*. Obtenido de INVIMA: [twtr.to/Pra1](https://www.twtr.to/Pra1)
51. Jean-Jacques, J., Cook, R., Winterstein, A. G., Goodin, A., Brown, J. D., Jugl, S., & Wang, Y. (2021). Priorities for medical marijuana research from the perspective of physicians, dispensary owners/staff, and patients: a survey study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 4(2), 107-113.
52. Jordan , J. (2011). La Innovación: una revisión teórica desde la perspectiva de marketing. *Perspectivas*, 47-71. [twtr.to/2tlp](https://www.twtr.to/2tlp)
53. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes [JIFE]. (2013). *Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2012*. Nueva York, Naciones Unidas.
54. Kent, E., Hutchison, L., & et al. (2019). Research on cannabis and health: rapid progress requires innovation research designs. *Value Health*, 1289-1294.
55. Lasser, Kareen, E., & et al. (2002). Timing of New black-box Warning and Withdrawals from Prescription Medications. *Journal of the American Medical Association*, 2215-2220.
56. Luce, B., Kramer, J., & et al. (2009). Rethinking Randomized Clinical Trials for Comparative Efficacy Research. *The need for transformational Change Ann Intern Med*, 206-209.
57. Lundh, A., Krogsboll, L., & Gotzsche, P. (2012). Participation of sponsors in conducting and reporting industry trials: Descriptive study trials. 146.
58. Manterola, C., & Otzen, H. T. (S.F.). Porqué Investigar y Cómo Conducir una Investigación. *Int. J. Morphol*, 4(31), 198-1504. [twtr.to/76o7](https://www.twtr.to/76o7).
59. Manterola, C., & Otzen, T. (2014). Estudios Observacionales. Los Diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación Clínica. *Int J. Morphol*, 634-645.
60. Manterola, C., & Otzen, T. (2015). Estudios Experimentales 1 parte: El ensayo Clínico. *Int J. Morphol*, 33(1), 342-349. [twtr.to/EvL7](https://www.twtr.to/EvL7).
61. Martin, J., Hill, C., & et al. (2020). Ensayos Clínicos con medicamentos de cannabis: orientación para comités de ética, funcionarios de gobierno e investigadores para optimizar las aplicaciones éticas y garantizar la seguridad del paciente. doi: [twtr.to/YZfp](https://www.twtr.to/YZfp)
62. Martínez , C., & et al. (2010). Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. Recuperado el 14 de junio de 2021. [jpeg.ly/AXIt](https://www.jpeg.ly/AXIt)

80. Sabino, C. (1996). *El Proceso de Investigación*. Buenos Aires: Lumen.
81. Safakish, R., & et al. (2020). Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study. *Pain Med*, 3073-3086. doi:10.1093/pm/pnaa163. PMID: 32556203
82. schloss, J., & et al. (2021). A Phase 2 Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients With High Grade Gliomas. *Frontiers in Oncology*. Recuperado el 14 de 09 de 2021, de A Phase 2 Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients With High Grade Gliomas (nih.gov)
83. Selby, J., Beal, A., & Frank , L. (2012). Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI). *JAMA*, 1583-1584.
84. Shanks, N., Griego, R., & Griego, J. (2009). ¿Son los modelos animales predictivos para los humanos? . *Filosofía, ética y humanidades en Medicina*.
85. Sideris, A., Khan, F., Boltunova, A., Cuff, G., Gharibo, C., & Doan, L. V. (2018). New York physicians' perspectives and knowledge of the state medical marijuana program. *Cannabis and cannabinoid research*, 3(1), 74-84.
86. Sierra , L. V., & Alvarez de Zaya, C. M. (1996). *Metodología de la Investigación Científica* . Perú: Tacna.
87. Suvarna, V. (2010). Fase IV del Desarrollo de Fármacos. *Perspect Clin Res*, 57-60.
88. Szyliowicz, D., & Hilsenrath, P. (2019). Medical marijuana knowledge and attitudes: a survey of the California Pharmacists Association. *Journal of primary care & community health*, 10, 2150132719831871.
89. Toczek, M., & Malinowska, B. (2018). Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life sciences*, 204, 20-45.
90. U.S. FOOD & DROUG. (07 de 07 de 2016). *Administración de Alimentos y Medicamentos FDA y Marihuana*. Recuperado el 05 de agosto de 2021. [jpeg.ly/VjPF](https://www.fda.gov/oc/2016/07/07-fda-announces-implementation-plan-to-allow-patients-to-use-medical-marijuana)
91. Ventola, C. (2015). La crisis de la resistencia a los antibióticos: parte 1: Causas y amenazas. *P&T*, 277-283.
92. Wyse, J., & Luria, G. (2021). Trends in intellectual property rights protection for medical cannabis and related products. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 1-22.
93. Zurita, C., & et al. (2018). Estudios Experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista alergía México*, 2(65), 176-186. [jpeg.ly/D8aZ](https://doi.org/10.24245/2448-8646.2018.65.176)



4

Consideraciones bioéticas frente a la elaboración y prescripción de preparaciones magistrales a base de Cannabis en Colombia

Autores

- Sol Beatriz Castro Arango. Química Farmacéutica, MCs. Bioética.
- Guillermo A. Castaño Perez. MD; MCS, PhD. Grupo de investigación en cannabis medicinal. Universidad CES

ABSTRACT

La expedición de la Ley 1787 del 6 de julio de 2016, por parte del Gobierno Nacional (Congreso de la República), en la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009, cuyo objeto fue crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano, ha suscitado el interés de muchas industrias por la fabricación de productos farmacéuticos y preparados magistrales a base de cannabis medicinal, hecho que hace vital el abordaje tanto de su elaboración como de su prescripción desde lo ético y como elemento que incide de modo importante en la salud pública. Lo anterior, debido al impacto y los riesgos asociados para quienes los consumen desde hace décadas, sin que tales productos hayan sido sometidos a los procesos de estandarización, fabricación, aseguramiento y control de calidad de manera rigurosa, si se tiene en cuenta que hasta el día 25 de octubre de 2019 fue emitida por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), entidad de vigilancia sanitaria en nuestro país, la Guía para las Visitas de Buenas Prácticas de Elaboración de Preparaciones Magistrales a base de Cannabis, lo que no garantiza que se estén comercializando productos fabricados bajo criterios estandarizados con los controles de calidad requeridos, las concentraciones permitidas legalmente para asegurar el correcto uso medicinal o terapéutico, así mismo, el potencial de abuso, su administración en poblaciones vulnerables como niños y ancianos principalmente, entre otros. En este sentido, esta revisión buscó indagar y reflexionar sobre los aspectos bioéticos que se ven comprometidos en la prescripción y la elaboración de productos magistrales a base de cannabis, incluyendo en su análisis el contexto histórico, social, político y cultural que ha rodeado el consumo de esta sustancia en Colombia y el

cual ha estado asociado a narcotráfico, violencia y problemas de tipo psicosocial, incluidos los trastornos mentales y la adicción. Este aspecto ha hecho que esta sustancia haya sido estigmatizada y cargada de ideologías que han hecho difícil su autorización para uso médico y científico, porque en el imaginario social prevalece la idea de que al usar medicamentos o preparaciones magistrales a base de cannabis se está fomentando el consumo de una sustancia nociva que durante años ha sido criticada y satanizada.

Garantizar los procesos relacionados con la prescripción y elaboración de preparaciones magistrales a base de cannabis, no solo desde lo técnico sino desde lo bioético, partiendo de la evidencia científica y las guías internacionales sobre su uso medicinal, debe ser una tarea de alta prioridad, que busque la implementación de una adecuada normatividad y la entrega de instrucciones de confianza a los profesionales de la salud involucrados; al mismo tiempo que se debe fortalecer la puesta en marcha de los procesos regulatorios y la sensibilización de la sociedad, las industrias y el personal de la salud para lograr un adecuado manejo del uso y aplicaciones del cannabis medicinal. Además, se debe mantener la calidad de los productos y brindar a los pacientes un servicio médico y/o científico más humano, eficaz, seguro y absolutamente confiable que redunde en el bienestar personal y social.



Palabras clave

Bioética, preparaciones magistrales, cannabis medicinal, elaboración, prescripción.

Abreviaciones

BPM – Buenas Prácticas de Manufactura

BPE – Buenas Prácticas de Elaboración

BP – Buenas Prácticas

OMS – Organización Mundial de la Salud

GMP – Good Manufacturing Practices

THC – Tetrahidrocannabinol

USP – Farmacopea de los Estados Unidos de América

USA – United States of America o Estados Unidos de América

RN – Revisión Narrativa

1. INTRODUCCIÓN

El cannabis es una planta dioica de origen asiático (Himalaya), que se ha usado con fines medicinales, religiosos, míticos y alimentarios, por más de 5000 años (Suero García et al., 2015). En el siglo XVI era de uso rutinario y habitual como analgésico y antiinflamatorio, hasta que comenzó a ser explotada por los europeos con finalidades psicoactivas en el siglo XIX (Pietschmann, 2007).

En Colombia, se introdujo el cannabis a principios del siglo XVII en la Sierra Nevada de Santa Marta con fines de aprovechamiento para fibra de cáñamo, que más adelante fue desplazada por la cabuya (Marín Gutiérrez, 2015). Debido a la inadecuada utilización de la planta por su comercio como sustancia narcótica de uso ilegal a nivel mundial, se penalizó en 1928 en Inglaterra, en 1937 en USA y luego se extendió a nivel global la declaratoria de ilegalidad del uso, posesión y venta de sus preparados (Pietschmann, 2007).

En 1942 se eliminó el cannabis de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) y desde 1951 hasta la fecha se encuentra incluida entre las drogas narcóticas de las Naciones Unidas (Pietschmann, 2007). El incremento en el tráfico de drogas a escala internacional inició una política liderada por la “guerra contra las drogas” a partir del año 1971 con Estados Unidos a la cabeza, marcando la tendencia mundial a la prohibición y represión y, por tanto, frenando todas las posibilidades de investigación. Colombia como aliado estratégico del país del norte, intensificó la prohibición y represión con consecuencias sociales y políticas que han dejado huella en la sociedad (Marín Gutiérrez, 2015).



Décadas después, el cannabis nuevamente fue considerado como una planta de valor terapéutico a nivel mundial al encontrar evidencia científica en sus compuestos bioactivos y extractos funcionales para el tratamiento de algunas enfermedades que no responden adecuadamente a los medicamentos convencionales, al mismo tiempo, con el fin de reducir medicaciones más peligrosas (Pietschmann, 2007). Países como Uruguay, Holanda, Canadá, Colombia, España, Israel, entre otros, tienen legislación vigente para acceso y uso medicinal de productos farmacéuticos a base de cannabis y sus derivados, por ello, la legalización del uso de esta planta ha sido un factor predominante en el cambio de la política antidrogas y consecuentemente la posibilidad de ser considerada como medicamento, así como de investigar sobre sus posibles usos y beneficios (Pietschmann, 2007).

Los compuestos activos del cannabis se denominan cannabinoides, los más estudiados incluyen al Delta-9-Tetrahidrocannabinol (delta-9-THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), aunque se ha encontrado gran cantidad de otros cannabinoides. Según el uso destinado y la composición molecular de la planta, se utilizan diferentes variedades de cannabis que presentan diversas combinaciones entre porcentaje de cannabinoides y por lo tanto varían sus efectos farmacológicos; mientras el THC tiene propiedades psicoactivas, analgésicas y antieméticas, el CBD tiene las mayores propiedades antiepilépticas, ansiolíticas y antiinflamatorias (Restrepo Abuchar, 2020).

El aceite de cannabis sativa es el producto más utilizado con fines medicinales, seguido por el aceite esencial de cannabis y de cáñamo; la fabricación de estos productos involucra varios procesos y puede incluir la extracción con diferentes solventes (Butano, Alcohol Isopropílico,

Etanol o Hexano) (Lewis, 2019). A partir de dichos aceites esenciales y de otras matrices como los cristales o extractos puros de cannabis sativa, podemos obtener preparaciones magistrales o extemporáneas, es decir formulaciones a la medida de cada paciente que pueden ser particularmente útiles en muchas situaciones clínicas. Por ejemplo, cuando se encuentran pacientes con dificultades para deglutir a nivel pediátrico o geriátrico, o casos de medicamentos de estrecho margen terapéutico (medicamentos con pequeñas diferencias entre las dosis terapéuticas y tóxicas), entre otros, en los que resulta más adecuado utilizar preparaciones magistrales debido a la naturaleza del medicamento, ya que estas permiten modificar las dosis, el vehículo, las materias primas, etc. (Guanumen Pacheco, 2012).

Con respecto a los fármacos extemporáneos o preparaciones magistrales, estos constituyen una técnica aplicada por los farmacéuticos para producir fármacos a la medida cuando no existe una forma farmacéutica comercialmente disponible, autorizada y apropiada para la edad, una forma de dosificación adecuada o una asociación entre medicamentos que potencien el beneficio en el paciente, buscado por el médico tratante (World Health Organization, 2014). A menudo implica triturar tabletas, realizar mezclas de productos o dispersar el contenido de las cápsulas en un vehículo de suspensión (Brion et al., 2003). De hecho, es reconocida como una de las actividades más peligrosas que realizan los farmacéuticos en hospitales o farmacias comunitarias (European Medicines Agency, 2004; Orubu et al., 2017). Las preparaciones magistrales convencionales, por lo general, parten de medicamentos o productos farmacéuticos, ya aprobados comercialmente o con registro sanitario vigente, garantizando las BPM y los procesos de control de calidad, pero si dichos preparados no se realizan en las áreas correctas, con la rigurosidad que lo requieren

pueden ser contaminados en el proceso de manipulación y almacenamiento; si no son formulados en las cantidades y concentraciones requeridas, pueden causar la intoxicación e incluso muerte de un paciente y si no es controlada su calidad con las pruebas de rigor pueden generar riesgos en la salud de la población. Peligrosidad que se vuelve más crítica con los preparados magistrales a base de cannabis, pues estos en la actualidad parten de materias primas y productos que no son necesariamente de grado farmacéutico, que no cuentan siempre con los certificados que aseguran su estado inocuo y no son sometidos a controles de calidad rigurosos que aseguren sus concentraciones y efectos terapéuticos, con el agravante de que son administrados principalmente a niños y adultos mayores.

Es importante también conocer que la administración de las preparaciones magistrales, en general, está dirigida principalmente a poblaciones vulnerables: cuidados neonatales, salas de cuidados intensivos, sala de especialidades (oncología, cardiología, aislamiento y gastroenterología), medicina general, cirugías quirúrgicas, entre otros (Giam y McLachlan, 2010); lo que implica la necesidad de tener un mayor cuidado y rigurosidad en la calidad de estos medicamentos para evitar efectos secundarios o problemas relacionados con la medicación que puedan surgir en estos grupos poblacionales.

Es esencial que en la elaboración de medicamentos o preparaciones magistrales a base de cannabis y/o sus derivados se entrene previamente al personal en todo lo referente al manejo y almacenamiento de los mismos, se instruya sobre la importancia del manejo correcto de la documentación hasta la elaboración del producto final, se adecúen las instalaciones para que cumplan con los requerimientos BPM o BPE en caso de preparaciones magistrales; y se eviten

los riesgos de: contaminación del producto, error en la dosificación, posibles accidentes que pueden ocurrir cuando se utilizan sustancias peligrosas y así mismo, se garantice un seguro y correcto manejo del cannabis como una sustancia controlada (Lewis, 2019).

Esta revisión buscó indagar y reflexionar sobre los aspectos bioéticos que se ven comprometidos en la prescripción y la elaboración de productos magistrales a base de cannabis y/o sus derivados, incluyendo en su análisis el contexto histórico, social, político y cultural que ha rodeado el uso y el consumo de esta sustancia en Colombia, el cual ha estado asociado a narcotráfico, violencia y problemas psicosociales múltiples como los trastornos mentales y la adicción, lo que ha hecho que esta sustancia haya sido estigmatizada y cargada de ideologías que están causando dificultades para implementar su uso médico y científico, debido a que en el imaginario de las personas queda la lectura de que usar medicamentos o preparaciones magistrales a base de cannabis y/o sus derivados es fomentar el consumo de una sustancia ilícita que durante años ha sido criticada, señalada y prácticamente satanizada.



2. METODOLOGÍA

A medida que el conocimiento avanza y aumentan las creaciones científicas, se generan necesidades de herramientas que le permitan a los investigadores mantenerse vigentes y actualizados en los campos de su ejercicio profesional y otros complementarios. Teniendo en cuenta lo anterior, la ejecución de revisiones bibliográficas o de revisiones de literatura facilita en buena parte la comprensión sobre temas específicos, sobre áreas no conocidas, al igual que nos muestra las necesidades o vacíos que se tienen en otros temas y que requieren ser estudiados. En este orden de ideas, cuando hacemos revisiones de bibliografía o de literatura de un modo preciso, detallado, selectivo, cuidadoso y con ojo crítico sobre las publicaciones realizadas en torno a un tema, estamos hablando de Revisión Narrativa (RN), este tipo de herramienta lo que pretende es examinar lo que se ha publicado sobre algo en particular, buscando describir los elementos principales que lo constituyen y sus potencialidades. La RN tiene como objetivo explorar, describir y discutir un determinado tema de forma amplia, considerando múltiples factores desde un punto de vista teórico y de contexto. Sin embargo, se le señalan diversas críticas en las que se destaca que no posee un método previamente definido con criterios de selección y obtención de la información, lo que imposibilita la reproducción de los datos; no produce evidencia y respuestas cuantitativas; no plantea una pregunta de investigación específica; y la selección de los estudios y la interpretación de la información puede estar sujeta a la subjetividad de los autores (Byrne, 2016; Ferrari, 2015).

Cabe resaltar que se debe ir más allá de las prohibiciones, por lo que indicaremos sus principales potencialidades: es una estrategia que facilita la comprensión de un determinado tema, puesto que lo describe de forma amplia; suele

tener fundamentación teórica y/o de contexto; permite la inclusión de diferentes tipos de información, considerando distintas fuentes; exige habilidades críticas y de reflexividad por parte del investigador. Además, posibilita el aprendizaje mediante la definición y detalle de conceptos; obtiene estudios realizados previamente sobre el mismo tema, considerando el proceso histórico y avances en el área; así como también, identifica y selecciona referenciales, métodos y técnicas para ser utilizados en futuras investigaciones. Se trata, por lo tanto, de una revisión apropiada para fundamentar teóricamente artículos, disertaciones, tesis y trabajos de conclusión de cursos. Asimismo, posibilita la contextualización, problematización y visualización de propuestas, de nuevas perspectivas y/o el direccionamiento de un tema. Facilita a los profesionales de determinados campos de educación la actualización y adquisición de conocimientos en un tiempo menor (Byrne, 2016; Ferrari, 2015).

Desde hace varias décadas se han presentado en textos y en artículos de revistas resúmenes de temas particulares, los cuales son regularmente escritos por expertos en el campo temático respectivo. Este tipo de revisiones son llamadas 'narrativas' o no sistemáticas y pueden abarcar todo el ámbito de un tema y dar así una visión global y actualizada de algún tópico. Esto es esencialmente útil para aquellos que se están introduciendo recién en el ámbito de estudio. Un aspecto notorio de estas revisiones es que admiten que se dé una perspectiva histórica o enumeración de hitos en el desarrollo del tema seleccionado. Puede ofrecer posibilidades futuras sobre cómo avanzar en investigación, planteando líneas a seguir o elementos nuevos a explorar. Lo anterior permite dar una visión más amplia que la que se podría obtener en un estudio científico riguroso que solo responda a una pregunta de investigación.

Por lo general una revisión narrativa rara vez utiliza un método explícito de búsqueda de bibliografía y obtiene conclusiones específicas en torno a una pregunta de investigación, aunque si quisiéramos definir un método también es posible. Hoy día, la revisión narrativa abarca conceptos amplios, pero el sustento científico entregado es variable y dependerá del autor, dado que en dicha revisión se pueden transmitir también, en mayor o menor grado, las experiencias de los autores, aunque no necesariamente partan de evidencia sólida. Esto último puede ser un aporte novedoso, distinto y necesario de alguien con amplia experiencia en un asunto, mas también puede ser un sesgo, ya que traduce la visión de uno o un grupo de autores que no necesariamente representa la conducta más habitual o científicamente respaldada.

Una revisión narrativa puede ser entretenida y amena, pese a que, lo más habitual es que no tenga una construcción y escritura siguiendo el método científico y, por lo tanto, puede tener sesgos en lo escrito y el potencial riesgo de llevar a errores al lector. Dado que esta no tiene una metodología explícita, no puede ser sometida a un análisis crítico por parte de los lectores. No existen estándares internacionales sobre cómo realizar y escribir una revisión narrativa, pero sí hay diversas recomendaciones al respecto (Pautasso, 2013; Siwek et al., 2002).

Para el ejercicio de construir este documento se incluyeron artículos que discuten las cuestiones y conceptos bioéticos de la administración de cannabis medicinal en seres humanos. No se estableció un rango de tiempo para la revisión de la bibliografía, en tanto se planteó una perspectiva histórica. Se incluyeron artículos de acceso libre en revistas de bioética, humanas y sociales, además de bases de datos como Pubmed. Se dio prioridad a información proveniente de comités internacionales de expertos en bioética y revisiones

que integran datos bioéticos experimentales y no experimentales. La extracción de la información del texto y confirmación de la bibliografía fue realizada por duplicado para asegurar su correcta referenciación. Los datos fueron sistematizados en un documento en Word e integrados al manuscrito, usando las síntesis del artículo según el enfoque convencional y posteriormente los hallazgos principales fueron llevados a tablas. Las búsquedas se hicieron en inglés y español, usando las palabras claves: “ética y prescripción de cannabis”, “ética y elaboración de preparados magistrales”, “sociopolítica y consumo de cannabis”, “historia de la marihuana en Colombia”, “bioética y prescripción de cannabis medicinal”, “bioética y elaboración de preparados magistrales con cannabis para usos medicinales”.



3. RESULTADOS

La información obtenida de las referencias bibliográficas fue extraída e integrada según el procedimiento descrito en la metodología, por medio de una revisión narrativa. Inicialmente se profundiza sobre el contexto sociopolítico del cultivo y tráfico de cannabis en Colombia y los aspectos bioéticos a tener en cuenta para la prescripción y elaboración de preparados magistrales a base de cannabis medicinal y/o sus derivados.

3.1. Aspectos sociopolíticos del consumo de cannabis en Colombia

En Colombia, los inicios del consumo de cannabis se dieron principalmente en la baja sociedad por marineros, estibadores y trabajadoras sexuales en los puertos. A partir de la prohibición del cannabis en Estados Unidos, ocurrió lo mismo en territorio colombiano en el año 1939. La ley colombiana de 1946 endureció las penas por venta y consumo de marihuana en el gobierno del presidente Mariano Ospina Pérez, al considerarlos delitos contra la salud pública, y así se decretó la prohibición en todo el territorio colombiano (Marín Gutiérrez, 2015).

El uso del opio y sus derivados, así como de la marihuana, también fueron objeto de regulación y sanción legal a través de la Ley 11 del 15 de septiembre de 1920. En estas primeras décadas las regulaciones tenían un espíritu más “sanitario” que punitivo y buscaban reducir el potencial de consumidores y adictos bajo un

enfoque que hoy se denominaría de “salud pública” para el control de conductas desviadas. El aumento progresivo del consumo ilegal en USA otorgó a Colombia el rol de proveedor, con lo cual se consolidaron empresas ilegales para la producción, transporte y comercialización de la droga, obligando al Estado colombiano a responder a la presión bilateral y multilateral para detener el poder de las mafias (Flórez Sánchez, 2014).

El tráfico ilegal de drogas es en esencia un asunto internacional, dado que los procesos de producción, procesamiento, comercialización, consumo y circulación de los capitales derivados del negocio, involucran a muchos países. Al ser un asunto de seguridad global, amenaza a la soberanía y a la capacidad de los estados por cuenta del poder corruptor y desestabilizador de las mafias transnacionales. Después de la guerra de Vietnam, aumentó

aún más el consumo de sustancias en USA por parte de militares y del movimiento hippie, por lo tanto, el abuso de las drogas se denominaba como el enemigo número uno de Estados Unidos.

El cultivo de cannabis a gran escala en Colombia era organizado por traficantes de Antioquia y la Costa Atlántica que se comportaron como proveedores. Para 1978 Colombia era el principal productor y exportador de cannabis a los Estados Unidos. Los métodos usados por los carteles de Medellín y Cali diferían; el primero se basaba más en la intimidación y la violencia, y el segundo en la construcción de una red compleja de vínculos sociales, políticos y culturales (Flórez Sánchez, 2014).

La violencia de los narcotraficantes se incrementó con la puesta en ejecución del tratado de extradición entre Colombia y Estados Unidos (1984). La respuesta de los narcotraficantes, además del desarrollo de estrategias jurídicas y políticas de negociación con el Estado, fue el terrorismo, el secuestro, el asesinato selectivo y en general la destrucción de la población colombiana. Los carteles construyeron ejércitos privados; las mafias reclutaban a jóvenes de bajos estratos de las comunas de Medellín, a campesinos de las regiones de influencia, a militares retirados y activos de los cuerpos de seguridad del

Estado; contrataron mercenarios extranjeros para su entrenamiento; se asociaron con paramilitares del Magdalena Medio; se aliaron con sectores del Departamento Administrativo de Seguridad (DAS) y de la policía; también se encontraron movimientos guerrilleros involucrados como el M-19 (Pacula y Smart, 2017). Todas estas y muchas más consecuencias debido a la guerra contra el tráfico de drogas se han dado bajo los ojos y la presencia del pueblo colombiano, por lo que se comprende que existan ciertos estigmas y temor de la población con respecto al uso de estas sustancias.

3.2. Aspectos bioéticos relacionados con la elaboración de preparados magistrales a base de cannabis medicinal y/o sus derivados

Los productos farmacéuticos son usados en el mundo de forma masiva tanto por los médicos como por la población en las regiones donde se puede acceder a ellos, caso específico que se viene dando con los preparados magistrales a base de cannabis y/o sus derivados. Si bien un tratamiento médico convencional no presenta los resultados esperados, el paciente busca la manera de generar bienestar de

algún otro modo. Tanto preparados magistrales como medicamentos son bienes de consumo, no solo de alto costo sino también peligrosos; su uso irracional y excesivo es una mala práctica extendida en las regiones, sin importar quién sea el responsable de su elaboración. El hecho de generar beneficios a una persona que posee un dolor, una enfermedad u otro, es suficiente para consumirlos con confianza.

Los medicamentos son las sustancias terapéuticas de mayor valoración por el mundo contemporáneo, aunque han constituido dimensiones culturales de la medicina tan antiguas como la humanidad; pese a esto se continúa exagerando el efecto de la medicina moderna atribuida al uso de medicamentos y no se comprende el bienestar y la calidad de vida sin productos farmacéuticos como analgésicos, antiinflamatorios, antiácidos, etc., con independencia de su efecto “silencioso” que no aparece en las estadísticas de morbilidad y mortalidad. La posibilidad en la práctica médica de ser utilizados incorrectamente y su alta potencialidad de modificar funciones fisiológicas y bioquímicas, hacen mayores los efectos iatrogénicos, lo cual exige control social en los procesos de producción,

comercialización y utilización (Organización Mundial de la Salud, 1993; Rodríguez, 2011).

Las preparaciones magistrales, tanto para la formulación como para la vía de administración, están desarrolladas de acuerdo con las necesidades individuales del paciente o de cada persona y esto es determinado por parte del “responsable farmacéutico” con base en la información puntual del médico tratante. Tanto médicos como personal farmacéutico deben trabajar de manera conjunta, de tal forma que logren establecer unos parámetros individuales adecuados para cada paciente o persona tratada con cannabis medicinal. Es fundamental desarrollar preparados magistrales con una calidad e inocuidad adecuadas, garantizando que son seguros y confiables y que los pacientes y personas que los usen o consuman solo obtendrán beneficios y sus efectos secundarios serán mínimos.

La eficacia y seguridad para el paciente tratado con medicamentos o preparaciones magistrales a base de cannabis medicinal está determinada en parte por la vía de administración y los ingredientes incluidos en la formulación, lo cual se torna un punto crítico a la hora de desarrollar y fabricar este tipo de productos. Los productores están sujetos a una variedad de leyes

y regulaciones con respecto a la fabricación, pruebas de control y garantía de la calidad, seguridad y eficacia y comercialización de medicamentos; para el caso de las preparaciones magistrales sus requerimientos normativos se rigen de acuerdo con las BPE.

Según la legislación internacional, los diferentes países tendrán su propio conjunto de directrices que estarán en consonancia con su propia normatividad y políticas farmacéuticas nacionales. Para fines internacionales (generalmente para la exportación de productos farmacéuticos) se adoptan las directrices internacionales preparadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Claramente, un personal farmacéutico es clave en la implementación y certificación de las BPM y BPE. Esta condición de personal clave se refiere a personal con un alto nivel de integridad y confiabilidad. Entonces, como el personal farmacéutico es quien posee la competencia y la calificación para esta actividad, y estos a su vez son regidos por organismos gubernamentales, deben ejercer dentro del código de ética en las instalaciones certificadas (Noordin, 2012).

Según la consideración básica de la OMS sobre preparaciones extemporáneas, usar una forma de dosificación autorizada como

punto de partida, consultar si la literatura y las pautas están disponibles, aplicar los principios de GMP y la uniformidad de la dosis, pueden ser algunos de los problemas que se presenten en el ejercicio, por lo tanto, se deben tener precauciones especiales al extrapolar preparaciones magistrales de otras formulaciones, utilizar recipientes finales adecuados, incluir la información necesaria en la etiqueta, considerar el almacenamiento en uso, las fechas de caducidad y vida útil, dar instrucciones claras a los cuidadores/pacientes, documentar inquietudes y compartir información (Guanumen Pacheco, 2012).

Entre los compendios relacionados con los preparados extemporáneos a los que el farmacéutico debe referirse éticamente están: la Farmacopea Europea, que se utiliza como reglamento oficial para las preparaciones extemporáneas, la Farmacopea Británica, la Farmacopea de los Estados Unidos, las Fórmulas de la Farmacopea Australiana y Martindale. Las instrucciones generales de la preparación extemporánea se presentan en medicamentos y productos para uso humano y veterinario: Buenas Prácticas de Fabricación y en la Guía PIC/S de buenas prácticas para la preparación de medicamentos en establecimientos sanitarios (Glass y Haywood, 2006).

Unas buenas prácticas para el manejo de sustancias especiales y controladas incluye: identificación de tareas que deben realizarse en presencia de un testigo, manejo de todos los registros relacionados con preparados magistrales y medicamentos controlados, incluidas requisiciones, facturas, recetas privadas, comprobantes de transporte y entrega; procedimientos de seguimiento y registro de existencias de reconciliación, incluida la acción a tomar si se identifica una desviación o problema, procedimientos para verificar las fechas de vencimiento de los preparados magistrales y medicamentos controlados y qué hacer con los productos y medicamentos controlados vencidos, registro de incidentes críticos y errores acerca de la falla con preparados magistrales y medicamentos controlados, a través de sistemas locales y el fondo nacional de estupefacientes (FNE).

Igualmente deben establecerse los procedimientos para reportar pérdidas o sospechas de robo de preparados magistrales y medicamentos controlados, procedimientos de quejas y reclamos para empleados y empleadores según corresponda, cómo denunciar casos sospechosos de fraude, copias de la política y los procesos para plantear preocupaciones, sistemas de grabación y destrucción de preparaciones magistrales y medicamentos controlados devueltos, pistas de auditoría para recetas de preparaciones magistrales y medicamentos controlados, procedimientos para manejo de formularios de recetas extraviadas/ robadas, procedimientos para el almacenamiento y distribución de formularios de prescripción. En el caso de magistrales esta supervisión debe ser estrictamente desarrollada por el gobierno y entes regulatorios a los empleados del local manufacturero de preparaciones magistrales a base de cannabis medicinal (National Prescribing Centre, 2007).

En la producción de los medicamentos extemporáneos (magistrales) es preciso observar la calidad, estabilidad, biodisponibilidad, eficacia y seguridad, ya que estos elementos dependen en gran parte de la competencia del personal farmacéutico que realiza la preparación. Los esfuerzos para mejorar la calidad de los medicamentos fabricados y con licencia están siempre en la agenda de las autoridades farmacéuticas, pero aún se necesitan productos preparados extemporáneamente. En consecuencia, el personal farmacéutico tiene la responsabilidad de garantizar que se preparen dosis y formas de dosificación precisas y eficaces para lograr una terapia farmacológica óptima para ciertos grupos, como los niños y los ancianos.

Los problemas que afectan la estabilidad de las preparaciones extemporáneas pueden incluir degradación del fármaco, la evaporación del vehículo, la pérdida de uniformidad, el cambio de apariencia, el cambio de biodisponibilidad y la toxicidad causada por productos de degradación. Debe haber alguna forma de evidencia para la estabilidad de preparaciones extemporáneas. Esta se refiere a las características químicas y físicas de la preparación y a las condiciones microbiológicas.

La vida útil de una preparación extemporánea se predice después de que se ha llevado a cabo un estudio de estabilidad acelerado. No obstante, con mayor frecuencia las preparaciones extemporáneas tienen una vida útil arbitraria. Es pertinente que el personal farmacéutico se asegure de que una formulación extemporánea o magistral permanezca dentro de sus condiciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas durante el almacenamiento y en un tiempo específico. Un período de caducidad corto puede ser inconveniente para los pacientes, pero una fecha de caducidad larga puede poner en peligro al producto y al usuario; está claro que es responsabilidad del personal farmacéutico realizar al menos un estudio de estabilidad y predecir la vida útil de una preparación extemporánea o magistral preparada comúnmente, de modo que haya pruebas que respalden la calidad de la misma (Noordin, 2012).

En cuanto a las cuestiones de confidencialidad y privacidad, existe un deber general reconocido por los códigos éticos profesionales que se aplica a todo el personal sanitario y de atención social y esto también incluye a los farmacéuticos y su personal. Respetar las confidencias entre farmacéuticos y pacientes les permite a estos últimos revelar la información sensible que dichos

profesionales necesitan para brindar atención farmacéutica. Sin la garantía de que se mantendrá la confidencialidad, los pacientes pueden estar menos dispuestos a revelar información, lo que genera obstáculos para una atención farmacéutica eficaz. Convertirse en una profesión más centrada en el paciente que enfatiza una responsabilidad compartida entre este y el farmacéutico para obtener resultados óptimos de la terapia con medicamentos (Wingfield et al., 2004).

De otro lado, también es fundamental resaltar que los responsables de los productos farmacéuticos no solo fabrican fármacos y formas farmacéuticas a nivel de ensayos, sino que también desarrollan, producen y comercializan fármacos con licencia para su uso como medicamentos, por lo que son conscientes de que todas las materias primas, materiales de envase y empaques incluidos en su fabricación deben cumplir con unos criterios de calidad mínimos. En este sentido, las notas claves de la garantía de la calidad son los sistemas de gestión que son la base primordial para estructurar de manera eficaz una organización, y cuya implementación asegura la filosofía de la prevención, aborda todos los procesos empresariales, documentados de manera estructurada, los riesgos y los procedimientos para garantizar el control de la calidad. Todos estos aspectos requieren de una alta conducta ética por parte del personal farmacéutico, a fin de incorporar realmente los estándares de calidad a tales productos (Noordin, 2012).

La garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se puede dividir en cuatro áreas principales: producción, control de la calidad, distribución e inspecciones. Para respaldar el aseguramiento de la calidad, existen estándares y pautas desarrolladas para supervisar los procedimientos. La garantía de calidad tiene documentos de orientación para la producción,

prueba y distribución de productos farmacéuticos; entre los documentos se encuentran: criterios para buenas prácticas de fabricación, directrices para la aprobación regulatoria de productos farmacéuticos, precalificación de productos farmacéuticos, laboratorios y agencias de suministro, y directrices sobre pruebas de control de calidad (Noordin, 2012).

Una buena práctica sugeriría que cuando se lleve a cabo una auditoría sistemática de los procesos de gestión en atención primaria, los resultados de las mismas deban analizarse a profundidad y con un nivel de detalle extremo, con el fin de identificar cualquier proceso de riesgo, donde los sistemas deban fortalecerse para un mejor control y mejora. Todos los resultados de la auditoría deben mantenerse, preferiblemente de forma electrónica, hasta por 15 años.

En esta línea y desde el punto de vista ético, el personal profesional debe estar capacitado y entrenado para garantizar los conocimientos y habilidades relevantes para emprender las tareas requeridas a la hora de gestionar medicamentos controlados y preparaciones extemporáneas de forma segura, utilizando sistemas de gestión de riesgos que ayuden a su minimización. Los sistemas deben estar escritos y ser de fácil acceso para los profesionales y el personal pertinente; deben incluir evaluación de riesgos derivados de la gestión de preparados magistrales y medicamentos controlados, así como los procedimientos para formar y capacitar a nuevos miembros del personal en la gestión de estos últimos (National Prescribing Centre, 2007).

Revisada la literatura existente en relación con las consideraciones bioéticas a la hora de elaborar preparados magistrales a base de cannabis medicinal y/o sus derivados, se resumen en la siguiente tabla los aspectos más relevantes,

incluidos otros que, a juicio del autor, se deben tener en cuenta: los aspectos jurídicos, históricos y socioculturales.

Tabla 1: consideraciones bioéticas a tener en cuenta en la elaboración de preparados magistrales a base de cannabis.

Consideraciones bioéticas para la elaboración de preparados magistrales de cannabis en Colombia.

Las regulaciones en Colombia son influenciadas por USA, lo que retrasa la elaboración legal de estos productos hasta ser aprobados por asuntos exteriores en Estados Unidos.

La guerra contra las drogas desde la perspectiva social como país productor, víctima del conflicto armado y el terrorismo por el tráfico de sustancias controladas como el cannabis.

Altos intereses económicos industriales pueden buscar favorecer la venta de ciertos productos de cannabis al establecer vínculos con el personal productor y de prescripción; sesgando así la atención al paciente.

Llevar a cabo operaciones según los principios bioéticos, BPM y BPE para garantizar unas condiciones adecuadas para la fabricación de medicamentos de calidad.

Existe la necesidad de una mayor participación de entes gubernamentales y regulatorios por la falta de adherencia a regulaciones por parte de las industrias que ofrecen productos de baja calidad sin licencia.

Priorizar la seguridad, desarrollar una adecuada formulación y análisis de la composición cuali-cuantitativa según métodos de análisis apropiados y válidos a nivel internacional basados en los parámetros individuales del paciente.

Las preparaciones magistrales deben poseer evidencia científica y ensayos de calidad como soporte de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica para garantizar el cumplimiento de las regulaciones.

Se debe dispensar un medicamento magistral correctamente etiquetado e informado al paciente, evitando posibles complicaciones que puedan surgir debido a la ausencia de comunicación de la información.

Consideraciones bioéticas para la elaboración de preparados magistrales de cannabis en Colombia.

Se requiere mayor participación de los químicos farmacéuticos, para lograr preparar y formular medicamentos magistrales a base de cannabis adecuados, ya que en la actualidad se encuentra evidencia de que estos procesos están en manos de áreas ajenas, en su mayoría al ejercicio farmacéutico.

Existe influencia de grupos científicos y sociales sobre las regulaciones normativas por el temor a las consecuencias que se podrían provocar en los sectores sociales y gubernamentales, así como el aumento en el consumo recreativo y la narcotización de la sociedad.

Seguir las guías y normas oficiales internacionales. Apoyo en los sistemas de calidad, aumento en procesos de mejora, seguimiento y aseguramiento de la calidad. Inclusión de pruebas documentales y científicas en la preparación de productos.

La ausencia del personal idóneo en la industria farmacéutica genera una calidad inaceptable lo que se refleja en un tratamiento inadecuado.

Resulta importante la implementación de programas de farmacia comunitaria y asistencial para la educación de la sociedad, las industrias y personal de la salud.

Incremento de la comunicación empresa-agencia regulatoria, para asegurar la correcta información y el cumplimiento de las implicaciones legales y sociales, además de establecer los límites para los procesos que involucren riesgos en la elaboración de estos productos.

Fuente: construcción propia a partir de la revisión bibliográfica y el análisis de la información.

3.3. Marco sociopolítico y aspectos bioéticos para la prescripción de preparados magistrales de cannabis en Colombia.

Con las políticas estatales de despenalización en USA que se aprobaron por primera vez en la década de 1970, las leyes de acceso médico de los pacientes comenzaron a adoptarse en la década de 1990 y, más recientemente, los Estados Americanos han estado experimentando con la legalización de los mercados para usos medicinales y recreativos de cannabis (Flórez Sánchez, 2014).

De allí, Colombia ha iniciado una etapa de aceptación progresiva. En la Resolución 1478 del 2006 se expidieron normas para el control, seguimiento y vigilancia de procesos involucrados con sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contenga y sobre aquellas que son monopolio del estado. La Ley 1787 de 2016 creó un marco regulatorio que permite el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional por el Congreso de La República de Colombia (Valencia, 2020).

Entre las barreras identificadas para el uso terapéutico del cannabis en Colombia, se han encontrado varios tipos de estigmas con el denominado consumo recreativo. El principio bioético de la autonomía fue una expresión de la ciudadanía y los derechos humanos, mitigando los conflictos relacionados con el auto estigma y los efectos del estigma externo en la vida de la persona consumidora (Vasconcelos et al., 2019). Entre otros estigmas existentes se encuentra el narcotráfico, fenómeno causante de cientos de tragedias que ha dejado heridos, personas huérfanas y muertas, y se ha relacionado con la comercialización del cannabis. Por otro lado, el consumo ilegal de esta sustancia en una sociedad cada vez más egoísta, con falta de principios, en decadencia espiritual y con alto grado de violencia no permite que sea bien vista su legalización más allá de los beneficios terapéuticos que se le atribuyen y los fines que se aluden como justificación (Libertad y Pensamiento, 2015).

En relación con los principios bioéticos a tener en cuenta en la prescripción de cannabinoides en el marco de la medicina, debe anotarse que estos son similares a los que aplican para cualquier otro medicamento. Estos incluyen garantizar una relación beneficio/riesgo favorable, un consentimiento plenamente informado, además de un control cuidadoso de la seguridad y los efectos secundarios. También se deben tener en cuenta las consideraciones éticas adicionales relacionadas con el contexto social, los conceptos erróneos persistentes y los principios de la ética biomédica, beneficencia y no maleficencia, respeto por la autonomía y justicia.

Para defender los principios de beneficencia y no maleficencia, los médicos deben recomendar el cannabis solo para las afecciones en las que la base de pruebas esté bien establecida; estos incluyen afecciones como dolor crónico, náuseas y síntomas de esclerosis múltiple (Whiting et al., 2015). A medida que se acumula la evidencia mundial sobre seguridad y eficacia del cannabis en afecciones y subpoblaciones, los proveedores de atención primaria deben permanecer abiertos y dispuestos a recetarlos para diferentes indicaciones. Al ser una sustancia psicoactiva, valiosa industrialmente y que puede causar dependencia, es importante reconocer los efectos sobre la salud y el comportamiento y si se relaciona con el incumplimiento de alguno de estos principios. El consumo de cannabis se asocia con dependencia, lo que podría incidir mayormente en aspectos como psicosis, ocurrencia de otros trastornos mentales, incluidos los problemas de memoria y concentración y el síndrome amotivacional (Bachhuber et al., 2014). En este sentido, los proveedores de atención primaria deben reconocer los efectos clínicos diferenciales y los riesgos adversos del cannabis en varias subpoblaciones; adicionalmente, deben educar a los pacientes sobre formas más seguras



de consumirlo, esto requiere que comprendan las diversas modalidades de consumo de cannabis medicinal y mejorar las tecnologías para identificar las concentraciones de las distintas variedades (Glickman y Sisti, 2020).

De otro lado, cuando hablamos de formas más seguras hacemos referencia a las preparaciones magistrales o a los medicamentos ya aprobados por las agencias de salud responsables de los controles en cada uno de los países. En sí, el THC tiene beneficios medicinales comprobados en ciertas formulaciones. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado medicamentos elaborados a base de THC, tales como el dronabinol (Marinol®) y la nabilona (Cesamet®), recetados en forma de píldoras para el tratamiento de náuseas en pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer, y para estimular el apetito en pacientes que tienen síndrome consuntivo debido al SIDA. También se han aprobado o se están estudiando otros medicamentos elaborados a base de cannabinoides. El nabiximol (Sativex®), un atomizador bucal disponible actualmente en el Reino Unido, Canadá y otros países, incluido Colombia, para el tratamiento de la espasticidad y el dolor neuropático que puede

acompañar la esclerosis múltiple, el cual combina el THC con otra sustancia química del cannabis medicinal denominada cannabidiol (CBD). Un medicamento con base en este último compuesto también ha sido aprobado para el tratamiento de la epilepsia refractaria (National Institutes of Drug Abuse, 2021).

Con respecto al principio bioético de justicia, algunos médicos se muestran evasivos para recomendar un fármaco de la naturaleza del cannabis medicinal como fitoterapéutico, a diferencia de lo que ocurriría en la prescripción de un fármaco típico. En principio y con base en la evidencia científica disponible, este debería ser formulado para favorecer al paciente que lo necesita.

Las razones para no prescribir o sobre-prescribir cannabis medicinal pueden ser diversas, entre ellas están la negligencia profesional, conflicto de intereses, etc; una de las razones principales está ligada al hecho de que recomendarlo es promover el uso de una sustancia controlada y estigmatizada. Visto desde este punto, resulta evidente que la legalización del uso del cannabis medicinal incrementa considerablemente la responsabilidad de los médicos de velar por los intereses y bienestar de sus pacientes, y de no causarles daño.

Los prejuicios y la desinformación dentro de la comunidad médica pueden influir en la decisión de estos profesionales de no prescribir cannabis medicinal. El entrenamiento y formación clínica adecuada y oportuna en esta materia para el personal sanitario es una prioridad y la evidencia de la efectividad de los productos con base en estudios clínicos que argumenten sus beneficios terapéuticos, también lo es.

Entre las recomendaciones dadas para su formulación, se propone que sea prescrito solo si otras opciones de tratamiento estándar no han sido efectivas o si los efectos secundarios de los tratamientos convencionales son intolerables para el paciente. Otros criterios generales incluyen que el paciente no tenga ni haya tenido un historial de abuso y adicción a las drogas, no esté embarazada, no se encuentre durante el período de lactancia, no presente trastornos psicóticos ni tenga una historia familiar de estos, entre otros (MacCallum y Russo, 2018). Estos son sin duda principios bioéticos que los médicos deben seguir y para ello se necesita formación y entrenamiento.

También es cierto que los criterios generales para la prescripción del cannabis medicinal no son únicos y la aplicación de estos no siempre será obligatoria. Sin embargo, si se decide prescribir, se debe incrementar una estrecha comunicación médico - paciente en el marco de la farmacovigilancia, ya que una relación de buena fe entre el médico que prescribe Cannabis y su paciente, facilita y promueve el cuidado, además de proteger legal y moralmente al médico tratante, pues su decisión habrá sido estrictamente evaluada y monitoreada (Carracedo, 2019).

Se hace también imprescindible obtener un consentimiento informado por parte del paciente y comunicarle sobre los posibles riesgos del tratamiento. Si la ciencia es ambigua,

el médico tiene obligaciones éticas adicionales más allá de educar al paciente sobre los mismos temas requeridos para el consentimiento informado: el tratamiento prescrito, razones que pueden crear un mayor riesgo, otras opciones de tratamiento, rechazo del tratamiento. Si los daños parecen superar claramente el beneficio potencial, el médico puede negarse a ayudar al paciente ya que la asistencia sería médicamente inapropiada (Vera Carrasco, 2016).

Recomendar cannabis medicinal para ciertas afecciones queda a discreción del médico, pero debe responder a los estándares de práctica actuales y de conformidad con las leyes del estado. El médico debe evaluar periódicamente la respuesta del paciente al uso de la sustancia, la salud general y el nivel de funcionamiento. Esta evaluación debe incluir la eficacia, los objetivos del tratamiento, y el progreso hacia el logro de estos objetivos. El médico debe consultar o derivar a los pacientes a otro especialista cuando lo requerido por el mismo excede sus conocimientos y experticia. El profesional sanitario debe mantener registros médicos precisos y completos durante todo el proceso. Los médicos que recomiendan cannabis medicinal no deben estar asociados de ninguna manera con un dispensario o centro de cultivo.

Los médicos deben abstenerse del consumo de cannabis (médico y recreativo) mientras participan activamente en la práctica de la medicina y realizan tratamientos de sus pacientes con productos a base de cannabis y/o sus derivados (Redinger et al., 2020).

Es importante anotar que, entre los muchos conflictos generados por el uso del cannabis medicinal, la principal razón para criminalizarlo es el riesgo de dañar a los demás por las implicaciones que ha tenido su uso y consumo indiscriminado, entre ellos el riesgo de adicción (Libertad y Pensamiento, 2015).

En este sentido, el temor no es infundado porque la adicción, y más si ocurre por iatrogenia, parece ser moralmente relevante, dado que socava la autonomía y la capacidad racional del consumidor. Es decir que se puede generar una dependencia a una sustancia sin valorar los riesgos y daños que se podrían ocasionar (Puga González, 2013). Al respecto, la diferencia la hace la formación y experticia del médico basado no solo en sus conocimientos, sino también en lo ético, al prescribir una sustancia susceptible de crear dependencia, y con la cual también hay que tener cuidado, como cuando se formulan benzodiazepinas u opiáceos. La evidencia también muestra que la adicción al cannabis manejada en el marco de la medicina es poco frecuente (Hall, 2015).

La profesión médica debe respetar la autonomía del paciente, al mismo tiempo que equilibra los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia. Esto requiere evidencia de la eficacia y seguridad de los diversos productos disponibles; la prescripción indiscriminada de un producto con THC tiene el potencial de afectar la cognición, lo que puede afectar la toma racional de decisiones. El daño al paciente individual y el daño a la sociedad se convierten entonces en consideraciones importantes.

El médico tiene el deber ético de garantizar la prescripción responsable de productos con cannabis medicinal que contienen THC y la prestación de asesoramiento a los pacientes en su uso. Se ha demostrado que la adición de CBD a productos que contienen THC reduce el riesgo de deterioro cognitivo. En lo que respecta a niños y adolescentes, esto es particularmente importante, dado el potencial de impacto en el desarrollo cerebral, la función cognitiva y el riesgo de enfermedad mental; al existir buena evidencia científica, la beneficencia respaldará la prescripción de un producto seguro (Van Rensburg et al., 2020).

En esta línea, el principio de beneficencia obliga a los médicos a actuar en atención a los intereses y beneficios de sus pacientes, a minimizar los riesgos y juzgar cuando su prescripción es apropiada. Dicha determinación es problemática y puede llevar a que los médicos eviten prescribir cannabis medicinal o a que lo sobre-prescriban, afectándose el bienestar y la salud de los pacientes. La obligación ética de ser transparente con el paciente también puede llevar a derivarle a un proveedor que no tenga una objeción moral para ayudar.

En la tabla 2, se resumen las consideraciones bioéticas a tener en cuenta en la prescripción de cannabis medicinal.

Tabla 2. Consideraciones para la prescripción de cannabis medicinal según los principios bioéticos.

Consideraciones bioéticas para la prescripción de preparados magistrales a base de cannabis en Colombia.

Colombia es dependiente de la evidencia científica proporcionada por otros países, lo que limita la actualización oportuna de las guías de tratamiento farmacológico regional.

Tratamiento con cannabis a grupos de cuidado especial como geriátricos y niños involucra estudios científicos destinados a establecer la idoneidad del tratamiento y los parámetros de prescripción y dosificación adecuada del medicamento para estas poblaciones.

Debe existir la ausencia de vínculos de empresas cultivadoras y manufactureras con el personal de prescripción para no favorecer la prescripción de estos productos y en lugar de esto priorizar el adecuado tratamiento del paciente.

Colombia es afectada por las imposiciones, influencias y agravios de los grupos al margen de la ley; la población general estigmatiza la sustancia y el consumidor al relacionarlos con estos grupos, esto ha generado un impacto negativo en la percepción de la planta por la sociedad.

El historial de abuso de sustancias y de cannabis por parte del paciente, conlleva el replanteamiento de este tratamiento a base de Cannabis por el personal médico, ya que se cuestiona la autonomía individual del paciente dada la capacidad de la sustancia para causar dependencia. Se expone el problema de las adicciones y del consumidor como esclavo de la droga, además de los efectos adversos asociados al tratamiento en esta condición.

El trato del consumidor como delincuente en todas las jerarquías de la sociedad es causado por la penalización y los estigmas sobre el cannabis; tiene repercusiones sociales y personales, pues se menosprecia al paciente como persona, esto puede estar involucrado con la causa y prevalencia de enfermedad mental en el consumo de cannabis medicinal y recreativo.

Privar a los pacientes que podrían recibir cannabis medicinal al ser un tratamiento más apropiado que otros por estigmas y desinformación demuestra una falta de ética profesional en el personal de la salud, que debería ser transparente al priorizar un adecuado tratamiento.

El consumo medicinal tiene efectos en el auto estigma y el estigma externo en la vida de la persona; consecuentemente la salud mental del paciente puede verse afectada.

Consideraciones bioéticas para la prescripción de preparados magistrales a base de cannabis en Colombia.

Posturas aclaman que el uso del cannabis implica la pérdida de autonomía y racionalidad causada por la dependencia a la sustancia; contradictorio con la búsqueda individual para soliviar una patología y con la falta de dependencia del paciente clínicamente controlado bajo un correcto diagnóstico, según las guías establecidas.

Se debe evaluar rigurosamente el riesgo/beneficio, la dosis adecuada y realizar una comparación con el tratamiento actual (benzodiazepinas, opiáceos, entre otros) si aplica. Guardar absoluta confidencialidad, privacidad y operar bajo el consentimiento informado.

Existe un alto consumo sin prescripción de cannabis medicinal a pesar de las normativas, acompañado por el aumento en la producción sin licencia, lo que provoca las consecuencias de medicamentos controlados con calidad deficiente.

Se evidencian estigmas, insuficiencia en el entrenamiento y en la información por el personal de la salud; lo que disminuye la calidad del servicio al paciente al tener predisposiciones negativas con respecto a la opinión y tratamiento del paciente.

Es necesario mejorar la atención del usuario, evaluar la facilidad para el acceso al producto, aumentar las acciones de farmacovigilancia y mejorar en la relación médico-paciente; monitoreando las cantidades administradas y asegurando una respuesta adecuada a lo largo del plazo destinado para el tratamiento.

Es una prioridad generar evidencia de la efectividad terapéutica de los preparados magistrales a base de cannabis y/o sus derivados, a través de ensayos clínicos que demuestren los beneficios obtenidos por los pacientes y los posibles riesgos asociados al consumo cuando sus tratamientos de rutina no presentan mejoras significativas en su dolencia o enfermedad.

Falta de criterios éticos por parte de los profesionales médicos, que por sesgo propio se nieguen a explorar otros tratamientos, como por ejemplo, las preparaciones magistrales o medicamentos a base de cannabis y/o sus derivados, con los pacientes a quienes no les funcionan los tratamientos médicos ya convencionales o de rutina.

Fuente: construcción propia a partir de la revisión bibliográfica y el análisis de la información

4. DISCUSIÓN

Las condiciones geopolíticas, culturales y farmacológicas; las creencias, las costumbres y la actitud social son factores determinantes para establecer el uso legal del cannabis en una sociedad cualquiera, principalmente en la nuestra.

Los cambios en el entorno legislativo y cultural con respecto al cannabis y los cannabinoides, así como la falta aún de consenso sobre la eficacia, los peligros y las preocupaciones alrededor del su consumo, crean un entorno de incertidumbre y desconfianza para muchos usuarios potenciales. Los médicos deben alcanzar una comprensión sólida de la evidencia y realizar la aplicación de los principios éticos al abordar las discusiones sobre el uso de Cannabis y cannabinoides con sus pacientes.

Una breve discusión de estos principios en el contexto del uso de cannabinoides, debería proporcionar una amplia razón para que los médicos reconozcan la necesidad de educarse y ampliar sus conocimientos. A la vez que más evidencia contundente se revela, se torna menos ético a nivel profesional apoyar la posición aceptada tradicionalmente de que no existen aplicaciones médicas legítimas para el cannabis.

No discutir una perspectiva razonada de riesgo/beneficio de un agente farmacológico que es potencialmente viable y del carácter de sustancia de abuso, puede poner en riesgo el bienestar de los pacientes por los sesgos predeterminados de los médicos y otras agencias externas que puedan interferir en la autonomía del mismo. Otros tipos y modalidades de tratamientos pueden causar un mayor daño y estos podrían ser evitados con el uso de cannabinoides. Los opioides y las benzodiacepinas se recetan comúnmente, pero

se sabe que tienen riesgos y efectos adversos sustanciales sobre el ser humano, sin embargo, si estos lograrán ser reemplazados por productos a base de cannabis medicinal, seguros y efectivos, se evitarían los eventos secundarios y los problemas relacionados con la medicación que pueden generar hospitalizaciones, intoxicaciones e incluso la muerte.

Los prejuicios contra el consumo de esta sustancia pueden afectar negativamente la relación entre el médico y el paciente, causando daños al alterar la confianza en el médico y sus recomendaciones como profesional; no hablarle a la sociedad y a la industria sobre el cannabis puede provocar daños legales, sociales y una exposición accidental o intencional no deseada.

La estigmatización del consumo de Cannabis puede dañar la autoestima y la salud mental y puede afectar la atención que reciben los usuarios de los proveedores médicos y del sistema sanitario en su conjunto; restringir el acceso legal a los cannabinoides crea una escasez artificial de productos farmacológicos a base de cannabis y/o sus derivados, los pacientes que buscan tratamiento dentro de los límites legales se ven obligados a utilizar productos clandestinos no controlados con riesgos asociados mucho más importantes.

En las consideraciones bioéticas implicadas con el uso terapéutico de cannabis y/o sus derivados se encuentran varios estigmas representados por dimensiones sociopolíticas y culturales. En el caso de Colombia, las consideraciones bioéticas son analizadas desde una perspectiva histórica, trayendo a colación el ser un país altamente involucrado con el tráfico de sustancias ilícitas y la guerra contra las drogas, hechos que le atribuye un estatus geopolítico negativo y genera estigmas entorno al cannabis en general, incluyendo su uso medicinal.



El tema del cannabis para ser usado como medicamento o preparado magistral y las decisiones sobre este, no deben estar sujetas a los prejuicios sociales, políticos o culturales, tampoco a los proveedores primarios ni a las anécdotas históricas; en lugar de esto, se debe analizar la evidencia y las guías internacionales con respecto a su correcto uso terapéutico para asignar una adecuada regulación y entregar instrucciones de confianza a los profesionales de la salud involucrados con los procesos de prescripción y elaboración de preparaciones magistrales a base de Cannabis medicinal, de modo que se brinde al paciente productos más confiables y servicios más humanos.

La salud pública debe priorizar la necesidad de establecer productos farmacéuticos de alta calidad, accesibles para los usuarios que requieran este tipo de preparados magistrales o medicamentos. En Colombia hay grandes compañías de carácter internacional que se encargan de suplir dichos requerimientos. No obstante, en zonas rurales y con difícil acceso a estos productos, se busca recurrir a la plantación propia o a la compra de productos caseros sin licencia sanitaria y fabricados en condiciones inadecuadas, sin cumplir las normas farmacológicas o las regulaciones BPM/BPE.

El Ministerio de Salud y el INVIMA tienen la responsabilidad de adoptar condiciones de implementación y seguimiento garantantes de la calidad comprobada de los productos a base de cannabis medicinal y/o sus derivados requeridos por los pacientes., Dichos productos deben ser provenientes de empresas reguladas, que cuenten con una correcta prescripción y diagnóstico por parte del personal de la salud, acordes con el cumplimiento de sus obligaciones morales desde su ejercicio profesional, priorizando la seguridad del paciente al prevenir el acceso a productos con bajos estándares de calidad.

Es necesario que el protocolo de tratamiento médico sea desarrollado por el Ministerio de Salud para formular condiciones claras que guíen las decisiones óptimas para los médicos interesados en prescribir cannabis. Al mismo tiempo, tanto el personal médico como el farmacéutico deben integrar de manera ética el conocimiento y además tienen la obligación bioética de desarrollar la experiencia necesaria para proporcionar el cannabis medicinal a los pacientes que puedan beneficiarse de este.

Algunas estrategias identificadas para enfrentar los estigmas alrededor de esta sustancia incluyen establecer grupos de

formación para pacientes y médicos, elaboración de leyes y programas específicos para esclarecer el uso terapéutico del cannabis con mayor alcance social, y apoyo a familiares. Igualmente es importante contribuir a la construcción de la autonomía de las personas en un contexto más amplio que proporcione a los pacientes la capacidad de tomar decisiones en relación con el manejo de sus vidas y sus tratamientos.

Varios de los principios bioéticos para el manejo del cannabis medicinal son importaciones directas de principios existentes en la medicina, incluida la ponderación de costos y beneficios y la toma de decisiones centrada en el paciente. Con respecto a esta sustancia se debería incluir además las consideraciones de tipo sociopolítico, legislativo y cultural con las que se pueda comprender que lo que el Estado y la sociedad consideran como una sustancia problemática, puede no corresponder con las creencias tradicionalmente aceptadas. Sin duda, se debe saber que el cannabis es un compuesto con capacidad de abuso, pero también hay evidencia de que una prescripción médica enmarcada en principios éticos contribuye al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

El estigma por el uso del cannabis y sus derivados en Colombia ha tenido un gran impacto para los pacientes y la población en general, debido a la perspectiva histórica y cultural del país, lo que influye en las percepciones y representaciones sociales relacionados con el riesgo/beneficio, eficacia, seguridad, potencial de abuso, significado social y autoestima de quienes los consumen. La guerra contra las drogas y las restricciones gubernamentales han causado una estigmatización al uso del cannabis y han frenado por muchas décadas la investigación. Es vital informar y sensibilizar a la sociedad y a los profesionales de la salud sobre los avances

científicos y los aspectos bioéticos en torno al uso del cannabis medicinal, así se logrará disipar prejuicios y concientizar sobre los beneficios, además de los riesgos de la prescripción y consumo de esta sustancia.

Es fundamental implementar procesos de sensibilización, formación y entrenamiento que permitan al personal de la salud eliminar de su imaginario conceptos de tipo socio- cultural que han puesto al cannabis en un plano nocivo y prohibido, adicionalmente estos procesos deben estar soportados por toda la evidencia bibliográfica y clínica que muestre que los medicamentos, preparaciones magistrales y cualquier otro producto a base de Cannabis medicinal y/o sus derivados, puede generar bienestar en personas y pacientes que no han encontrado alivio para sus dolencias y enfermedades en tratamientos de tipo convencional.

En este ejercicio es fundamental la participación del personal farmacéutico, quien desde su formación académica, su competencia técnica y su experticia profesional posee la idoneidad para generar un cambio en los conceptos equivocados que se han arraigado en el pensamiento colectivo y de los pacientes respecto al Cannabis medicinal.



5. LIMITACIÓN

La naturaleza de las revisiones narrativas es subjetiva con respecto a la forma en que se discuten los estudios y las conclusiones, sin embargo, los aportes contribuyen a la construcción de conocimiento y en este caso al establecimiento de posturas éticas con relación a la elaboración de productos y prescripción de medicamentos con base en cannabis.



6. CONCLUSIÓN

Las preparaciones magistrales o extemporáneas en general y los medicamentos como tal, son una pieza fundamental e indispensable en los servicios de atención sanitaria en todas las culturas y en cualquier sociedad. Cuando tenemos accesibilidad a ellos, se convierten en un elemento principal en la mayoría de las actividades de promoción en salud, en diversos hábitos que complementan los programas de prevención de enfermedades y en casi todas las alternativas terapéuticas y de tratamiento médico que se pueden ofrecer a las personas que las necesitan.

Con el fin de aprovechar al máximo el potencial de las preparaciones magistrales o extemporáneas y los medicamentos en la prestación de servicios de salud o asistencia sanitaria, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha venido trabajando para lograr que tanto profesionales del área de la salud como usuarios los manejen y consuman de manera correcta, rentable y equilibrada desde el punto de vista terapéutico.

Teniendo en cuenta lo anterior, es primordial que la elaboración y prescripción de preparaciones magistrales o extemporáneas y medicamentos a base de cannabis y/o sus derivados, sean utilizados de manera racional y su uso sea terapéuticamente justificado y costo-efectivo. Es vital reconocer que en la actualidad el uso irracional de los medicamentos en general y peor aún, las preparaciones magistrales y/o los medicamentos a base de cannabis, constituyen un problema de salud pública de talla mundial, sobre todo por el estigma que históricamente se le atribuye desde el entorno social y cultural, el cual requiere la implementación urgente de soluciones desde las políticas y los sistemas de salud. Es aquí, donde la misión del ejercicio farmacéutico

se convierte en una contribución a la mejora de la salud y a establecer criterios de tipo ético que permitan ofrecer a los pacientes las mejores alternativas terapéuticas desde los tratamientos médicos cuando sus terapias convencionales no muestran los resultados esperados.

Esta revisión narrativa buscó reconocer la importancia del personal farmacéutico en el equipo de salud, a quien la OMS destaca por el papel vital que desempeña como parte del mismo gracias a los conocimientos, habilidades y competencias que posee y por situarse como el más accesible a la población; también buscó destacar su responsabilidad en la educación y concientización del personal médico y de la población en general sobre los beneficios ofrecidos por el cannabis medicinal, promoviendo la eliminación de los sesgos y prejuicios que existen sobre este en vista del contexto que lo enmarca desde la ilegalidad, el abuso y la prohibición.

En resumen, desde la bioética este artículo buscó fortalecer los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, no solo en los profesionales médicos y en el personal farmacéutico sino también en los pacientes, generando nuevas miradas tanto en la elaboración como en la prescripción de preparaciones magistrales y/o medicamentos a base de cannabis y/o sus derivados.

Lo anterior, con el objetivo de fomentarla implementación de sistemas de calidad que brinden las estructuras organizacionales para la fabricación y comercialización de estos productos desde un punto de vista legal y productivo, y que promuevan los ensayos de tipo clínico y los controles de calidad que garanticen el acceso seguro e informado al uso médico y científico de los mismos en Colombia. Así, se permitirá que todo lo descrito se articule con los protocolos de tratamiento médico que desarrolle el Ministerio de Salud, de tal manera que se planteen condiciones claras que guíen las decisiones óptimas para el personal de atención en salud, interesado en prescribir productos a base Cannabis medicinal.



REFERENCIAS

1. Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O., y Barry, C. L. (2014). Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Internal Medicine*, 174(10), 1668-1673. [bit.ly/3FkfWrx](https://doi.org/10.1001/jamaintern.2014.1111)
2. Brion, F., Nunn, A. J., y Rieutord, A. (2003). Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 92(4), 486-490. [bit.ly/3LChmSf](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.04860.x)
3. Byrne, J. A. (2016). Improving the peer review of narrative literature reviews. *Research Integrity and Peer Review*, 1(1), 1-4. [bit.ly/3JAHKu1](https://doi.org/10.21956/ripr.1.1.1)
4. Carracedo, S. (2019). Bioethical considerations in the physician-patient relationship for the use of medicinal cannabis in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 36(2), 334-340. [bit.ly/3mNr3CK](https://doi.org/10.1186/s13054-019-0230-9)
5. European Medicines Agency. (2004). Evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children.
6. Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230-235. [bit.ly/3YZanG1](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0411-1)
7. Flórez Sánchez, J. (2014). Fracaso de la guerra contra las drogas en Colombia: la legalización y el tributo como una medida alternativa a la prohibición (1999-2012). Universidad Eafit.
8. Giam, J. A., y McLachlan, A. J. (2010). Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. *International Journal of Pharmacy Practice*, 16(1), 3-10. [bit.ly/3ZB4bF7](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.04111.x)
9. Glass, B. D., y Haywood, A. (2006). Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(3), 398-426.
10. Glickman, A., y Sisti, D. (2020). Prescribing medical cannabis: Ethical considerations for primary care providers. *Journal of Medical Ethics*, 46(4), 227-230. [bit.ly/426riZU](https://doi.org/10.1136/medethics-2020-101111)
11. Guanumen Pacheco, M. (2012). La narcotización de las relaciones Colombia-Estados Unidos. *Revista de relaciones internacionales, estrategia y seguridad*, 7(2), 221-244. [bit.ly/3ZZtZuZ](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.01111.x)
12. Hall, W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*, 110(1), 19-35. [bit.ly/3Tk1l5a](https://doi.org/10.1111/add.12555)
13. Lewis, T. (2019). CBD: a marijuana miracle or just another health fad. Recuperado 26 de mayo de 2021, de [bit.ly/2H5EC9u](https://doi.org/10.1111/add.12555)
14. Libertad y Pensamiento. (2015). La marihuana dilema ético, legal y moral. Recuperado 26 de mayo de 2021, de [bit.ly/3J5T14c/](https://doi.org/10.1111/add.12555)

15. MacCallum, C. A., y Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 12-19. [bit.ly/3FmgUU9](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.011)
16. Marín Gutiérrez, I. (2015). La historia de la marihuana en Colombia: Consumo y cultivos entre los años 30 y 40 del siglo XX.
17. National Institutes of Drug Abuse. (2021). ¿La marihuana es segura y eficaz como medicina? | National Institute on Drug Abuse (NIDA). Recuperado 26 de mayo de 2021, de [bit.ly/3JywYUb](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.011)
18. National Prescribing Centre. (2007). A guide to good practice in the management of controlled drugs in primary care (England).
19. Noordin, M. I. (2012). Ethics in pharmaceutical issues. *Contemporary Issues in Bioethics*.
20. Organización Mundial de la Salud. (1993). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud.
21. Orubu, E. S. F., Okwelogu, C., Opanuga, O., Nunn, T., y Tuleu, C. (2017). Access to age-appropriate essential medicines: A retrospective survey of compounding of medicines for children in hospitals in Nigeria and implications for policy development. *Health Policy and Planning*, 32(2), 225-235. [bit.ly/3l81Fat](https://doi.org/10.1016/j.hpl.2017.03.001)
22. Pacula, R. L., y Smart, R. (2017). Medical Marijuana and Marijuana Legalization. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13, 397-419. [bit.ly/3YDUq7S](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045311)
23. Pautasso, M. (2013, julio). Ten Simple Rules for Writing a Literature Review. *PLoS Computational Biology*. Public Library of Science. [bit.ly/400UmQD](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005847)
24. Pietschmann, T. (2007). Un siglo de fiscalización internacional de drogas.
25. Puga González, C. (2013). Adicción, salud y autonomía: Una defensa normativa de la legalización de algunos narcóticos para fines recreativos. *Política y gobierno*, 20(2), 309-334.
26. Redinger, M., Fledderman, N., y Crutchfield, P. (2020). An Ethical Framework to Manage Patient Requests for Medical Marijuana. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 33(1), 147-151. [bit.ly/3LgHpOB](https://doi.org/10.1093/famfam/mzab011)
27. Restrepo Abuchar, J. M. (2020). Therapeutic Applications and Pharmacological Effects of Cannabinoids -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, Mixtures and Cannabis. Universidad CES.
28. Rodríguez, R. D. H. (2011). La propiedad intelectual, las transnacionales y el problema de los medicamentos. *Revista Cubana de Farmacia* (Vol. 45).
29. Siwek, J., Gourlay, M. L., Slawson, D. C., y Shaughnessy, A. F. (2002). How to Write an Evidence-Based Clinical Review Article. *American Family Physician* (Vol. 65).
30. Suero García, C., Martín Banderas, L., y Holgado, M. Á. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica*. Editorial Uni-

- versida de Granada. bit.ly/40883NP
31. Valencia Valencia, E. (2020). Análisis a la regulación del Cannabis medicinal en esquemas asociativos de pequeños y medianos cultivadores en Colombia. Universidad Cooperativa de Colombia.
 32. Van Rensburg, R., Pillay-Fuentes Lorente, V., Blockman, M., Moodley, K., Wilmshurst, J. M., y Decloedt, E. H. (2020). Medical cannabis: What practitioners need to know. South African medical journal Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 110(3), 192-196. bit.ly/3YlxeVR
 33. Vasconcelos, S. C., Silva, A. O., Moreira, M. A. S. P., Correia, A. de S. B., Guerra, A. L. A. G., Santos, A. R. dos, y Frazão, I. da S. (2019). Bioethical analysis to the therapeutic use of Cannabis: Integrative review. Nursing Ethics, 26(1), 96-104. bit.ly/3ZL06hB
 34. Vera Carrasco, O. (2016). El consentimiento informado del paciente en la actividad asistencial médica. Revista Médica La Paz, 22(1), 59-68.
 35. Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015, junio 23). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association. bit.ly/3FjtGt
 36. Wingfield, J., Bissell, P., y Anderson, C. (2004). The Scope of pharmacy ethics - An evaluation of the international research literature, 1990-2002. Social Science and Medicine, 58(12), 2383-2396. bit.ly/3JhYGnM
 37. World Health Organization. (2014). Fip-who technical guidelines: points to consider in the provision by health-care professionals of children-specific preparations that are not available as authorized products.



5

ECOSISTEMA DE CANNABIS MEDICINAL PARA MEDELLÍN Y ANTIOQUIA

Autores

- Guillermo A. Castaño Pérez. Médico, MCs, PhD. Coordinador Observatorio Colombiano de Cannabis Medicinal. Facultad de Medicina. Universidad CES.
- Ana María Quiceno Vásquez. Prof. universitaria GESIS, Esp. Salud Mental NNA. Escuela Contra la Drogadicción. Gobernación de Antioquia.

1. INTRODUCCIÓN

Desde la Escuela Contra la Drogadicción se ha avanzado en diferentes acciones con el fin de fortalecer la investigación, suscitar la apropiación social del conocimiento y favorecer la articulación con las secretarías municipales, otras entidades gubernamentales, universidades, organizaciones, etc., para así promover la salud mental y prevenir el consumo perjudicial de sustancias psicoactivas en el departamento de Antioquia.

Mediante una alianza con la Corporación Ruta N se adelantaron esfuerzos desde la innovación, la investigación, la transformación cultural y la articulación interinstitucional, de modo que se pudiera avanzar en el posicionamiento de Medellín y Antioquia como referentes en Cannabis Medicinal y otros usos legales a nivel departamental, nacional e internacional.

Se propuso una serie de objetivos, entre los cuales se planteó la identificación y el fortalecimiento del Ecosistema de Cannabis Medicinal para Medellín y Antioquia orientado hacia el emprendimiento y la innovación social.

Se realizó una aproximación inicial a los actores que hacen parte de la cadena, centrándose principalmente en aquellos que son identificables a partir de fuentes oficiales, entre las cuales se puede mencionar el Ministerio de Justicia y del Derecho que, en cumplimiento de lo pactado normativamente publicó con fecha de corte al 30 de abril de 2021 el listado de inscripción de pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal; el Ministerio de Salud y Protección Social que el 9 de junio de 2021 en su página oficial hizo públicas las licencias de fabricación de derivados de cannabis; la Subdirección de

Control y Fiscalización de Sustancias Químicas y Estupefacientes que con fecha de corte al 30 de abril de 2020 publicó las licencias de uso de semilla para siembra, licencia de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo, licencia de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo; el Instituto Colombiano Agropecuario -ICA- hizo público el Registro Único Nacional de Colecciones Biológicas -RNC cultivares de cannabis al igual que el listado de productores, importadores, exportadores, unidades de evaluación agronómica y unidades de investigación registradas en su dependencia. Es de aclarar que la información disponible en las instituciones nombradas aparece en genérico y a nivel nacional, esto implicó un ejercicio riguroso de delimitación territorial en el nivel departamental (Antioquia). Para el desarrollo de la caracterización se realizó un rastreo a través de la web, en otros casos se estableció contacto telefónico.

Ahora bien, el criterio principal para la inclusión de las organizaciones en el mapeo era que se encontrarán en el departamento de Antioquia y con licencia. Se espera incluir gradualmente los demás actores, en tanto se consiga acceder a la información necesaria para realizar la caracterización. Así mismo, se proponen unos objetivos orientados al avance en el posicionamiento de Medellín y Antioquia como referentes en Cannabis Medicinal y otros usos legales a nivel departamental, nacional e internacional, mediante la identificación y fortalecimiento del ecosistema de cannabis medicinal existente.



2. ¿POR QUÉ CANNABIS MEDICINAL?

Los seres humanos poseen un sistema endocannabinoide que comunica el cerebro y el cuerpo para intervenir en funciones relacionadas con el control motor, la memoria y las emociones, (Fundación Canna, 2022) el cual desarrolla cannabinoides endógenos de manera natural, (S. E. de Investigación, 2013) dado que el cuerpo humano posee dos receptores en su sistema endocannabinoide, CB1 y CB2 (Devane et al, 1992). Se considera pues como un sistema de señalización implicado en numerosos procesos como el apetito, el movimiento, el dolor, procesos de morbilidades, etc.

Es pertinente aclarar que los cannabinoides son moléculas producidas exclusivamente por la planta de cannabis, las cuales han demostrado el gran potencial como sustancias terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas, tanto en la disminución de los síntomas, como en detener el proceso de la enfermedad (Suero, 2015). Específicamente el cannabidiol -CBD- es un cannabinoide con efectos beneficiosos en el tratamiento de algunas enfermedades, que no produce efectos psicotrópicos como el THC (Fundación Canna, 2022).

El uso del cannabis estuvo prohibido internacionalmente desde 1961 bajo la Convención Única de Estupefacientes y solo hasta el 2020 se reconoció internacionalmente como una planta con propiedades medicinales. Desde 2012 se registran plantas de cannabis en el mundo en la organización de obtentores vegetales UPOV. Actualmente Fedora 17 es una variedad de cannabis reconocida internacionalmente para usarse como cáñamo industrial (UPOV, 2012).

A nivel mundial se ha puesto la mirada en el cannabis medicinal y hoy nos encontramos frente a una tendencia a la legalización en algunas formas de producción o comercialización para fines medicinales; Cerca de 30 países presentan avances normativos en este sentido (Ramírez, 2019).

En el caso de Colombia se ha logrado un avance normativo en el que se legaliza el cannabis de uso medicinal, mediante el Decreto 811 del 2021 del Ministerio de Salud y Protección Social. Se resalta que, según este decreto, los licenciarios de fabricación de derivados de cannabis tienen el deber de comprar un porcentaje del cannabis a transformar a un pequeño o mediano cultivador, así como transferir tecnologías y

brindarle asistencia técnica a estos. En la legislación colombiana, mediante el Decreto 613 del 2017, se establece que el cannabis psicoactivo corresponde a plantas cuyo contenido en flor o extracto de resina es mayor al 1% de THC, mientras que el no psicoactivo está en aquellas que poseen menos del 1% de THC. La cantidad de THC presente en la planta de cannabis determina su clasificación en psicoactiva o no psicoactiva.

Para el caso de Colombia el proceso de registros de variedades de cannabis se hace ante el Instituto Colombiano Agropecuario. A nivel departamental, Antioquia y Cundinamarca son los departamentos con mayor número de licencias para el cultivo de cannabis en el territorio colombiano. Por otro lado, según la normatividad vigente a nivel local, los pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores de cannabis son aquellas personas naturales cuya área total de cultivo no supera las 0,5 hectáreas, es decir, 5.000 metros cuadrados (Min Justicia, 2019). Un dato interesante es que entre diciembre del 2017 y abril del 2021 en Colombia se inscribieron más de 400 variedades de cannabis al Registro Nacional de Cultivares Comerciales.

Igualmente, mediante la Resolución 227 de 2022. Por la cual se reglamenta el Decreto 811

de 2021 que sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con las licencias, cupos y autorizaciones para el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis, sus derivados y productos, y se establecen otras disposiciones. Donde en el artículo 132. Se brindan los criterios de definición de los pequeños y mediano cultivador, productor y comercializador nacional de cannabis la persona natural colombiana y en el parágrafo 1. Define los tipos de licencia que pueden solicitar este eslabón de la cadena productiva de cannabis.

Por último, es importante mencionar que a lo largo de la historia al cannabis se le ha dado diferentes usos, tanto a nivel medicinal, como industrial, recreativo, gastronómico, espiritual, entre otros (García, 2006). Entre los principales usos industriales del cannabis se destacan la producción de fibra, papel, alimentos, productos de belleza, etc. Así mismo, se ha usado para la producción de fibras, la extracción de aceite y para el tratamiento de diversas enfermedades (León, 2017). También es sabido que la ciencia ha investigado el tratamiento con cannabis para enfermedades como el cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, epilepsia y otras más (Covarrubias, 2019).

3. ¿POR QUÉ UN ECOSISTEMA PARA CANNABIS MEDICINAL EN ANTIOQUIA?

El concepto de ecosistema ha ido evolucionando paulatinamente desde que la teoría de ecosistemas empresariales se originó en Moore (1993), quien señaló que este era un espacio de interconexión y dependencia entre agentes económicos que debía funcionar de manera saludable como condición indispensable para que las organizaciones tuviesen éxito y continuidad.

Bernárdez (2007) ha definido el ecosistema en el mundo empresarial como un nivel de organización conformado por conjuntos de sistemas integrados por una trama de organismos que, a su vez, se constituyen de otros elementos que cumplen con determinadas funciones. En estos las empresas son los seres vivos de diferentes tipos y tamaños que interactúan entre sí y con su entorno para mantener el equilibrio del sistema.

Sobre las características del ecosistema empresarial, Hielema (2013) señala las siguientes: a) una red interconectada constituida por emprendedores y/o empresarios, b) todos sus elementos son necesarios para una economía próspera, c) no hay un elemento



que apoye la iniciativa empresarial por su única cuenta, y d) un conjunto de recursos que tienen para aprovechar y trabajar juntos.

Entre las razones que se han esbozado para crear ecosistemas en la industria está el mantener el equilibrio del sistema, ya que esto garantiza la supervivencia de los eslabones y componentes que forman parte de él y en donde la función y la presencia que tiene cada organismo al interior del sistema es igual de importante a la de cualquier otro para la conservación del ecosistema. En complemento, Mazzarol (2014) dice que un ecosistema empresarial se refiere a la interacción que toma lugar entre actores individuales e institucionales para fomentar el espíritu empresarial, la innovación y el crecimiento de pequeñas y medianas empresas.

Spigel (2017) y otros autores relacionan las teorías sobre el ecosistema de emprendimiento con conceptos relacionados con clúster, sistemas de innovación regionales y redes, e identifica diez atributos culturales, sociales y materiales en los ecosistemas: cultura de apoyo, historias de emprendimiento y talento de los trabajadores, capital de inversión, redes, mentores y modelos a seguir, política y gobernanza, universidades, servicios de apoyo, infraestructura física y mercados abiertos para generar un tejido económico más competitivo e incrementar la riqueza y prosperidad de un área geográfica (García y García, 2010).

En Colombia la industria del cannabis medicinal, impulsada por las licencias otorgadas por el Ministerio de Justicia y del Derecho, a diciembre de 2019 se ubicaban principalmente en los departamentos de Cundinamarca (26,7%), Antioquia (17,2%), Valle del Cauca (9,2%) y Cauca (8,4%), (Ramírez, 2019).

En Antioquia hay cultivos con licencia en los municipios de Dabeiba, Caucasia, Amaga, Rionegro, La Ceja, Mutata, San Carlos, Barbosa, San Vicente Ferrer, San Carlos, El Carmen de Viboral, San Pedro de los Milagros, Sabaneta, Guarne, Envigado, Marinilla, Amalfi, Argelia, El Retiro, Chigorodó, San Jerónimo, Abejorral, Cocorná, La Unión,

Concordia y Cáceres (MinJusticia, 2021).

Avizorando los desarrollos de la industria del cannabis medicinal en el Departamento, la administración departamental desde administraciones pasadas ha impulsado la idea de convertir a la región en un importante líder de esta industria en el país.

De acuerdo con información de JIFE (2018), la producción mundial de cannabis con fines medicinales subió de 100 toneladas (ton) en 2015 a 406,1 ton en 2017. Al mismo tiempo, se espera que el mercado legal de cannabis a nivel global, estimado en USD 12 mil millones (mm) en 2018, llegue a USD 166 mm en 2025 (Euromonitor International, 2019).

En Colombia se prevé que para el año 2030, con 1,558 toneladas cultivadas, se podrían alcanzar ingresos entre USD 1.532 millones y USD 3.065 millones y generar 41.748 empleos, de los cuales 26.968 serían empleos agrícolas. Deotrolado, un cálculo aproximado del pago de impuesto de renta que se podría generar, sugiere que con exportaciones de USD 3.065 millones, el ingreso al gobierno estaría alrededor de USD 560 mil millones (Fedesarrollo, 2019). En esta misma línea, un estudio reciente de la empresa Econcept afirma que este sector en el futuro podría generar exportaciones

por más de 17.700 millones de dólares, mayores incluso que las de petróleo, y tiene el potencial de crear 101.964 puestos en Colombia, más de los que genera la industria de flores (83.225) o el cacao (62.000), (López, 2019).

Acorde con estas perspectivas y considerando que en la actualidad la economía de Antioquia se basa en el sector agrícola y hace parte de los departamentos que exportan sus productos a diferentes países con los cuales Colombia tiene tratados comerciales, Ministerio de Comercio Industria y Turismo [MinCIT] (2017), el cannabis medicinal se convierte en una oportunidad de negocio, constituyéndose en la motivación para iniciar la elaboración de un ecosistema para esta industria en la región que beneficie a todas las partes implicadas.



4. OBJETIVOS DEL ECOSISTEMA DE CANNABIS MEDICINAL

4.1. Objetivo general

Posibilitar la construcción colectiva de nuevos conocimientos y saberes para el reconocimiento de los beneficios del cannabis, sus potencialidades económicas y sus contribuciones al mejoramiento de la calidad de vida de la población de la ciudad de Medellín y el departamento de Antioquia.

4.2. Objetivos específicos

- Acompañar procesos de investigación e innovación para el uso del cannabis medicinal y otros fines legales.
- Promover la apropiación social de los procesos de legalización y regularización del cannabis medicinal.
- Potenciar estrategias para el emprendimiento de los actores del ecosistema antioqueño de Cannabis para uso Medicinal e Industrial teniendo en cuenta aspectos fundamentales para este fin.
- Facilitar la articulación de los actores del ecosistema antioqueño del Cannabis para uso Medicinal e Industrial.



5. EXPERIENCIAS INNOVADORAS EN TEMAS DE CANNABIS MEDICINAL

El mundo cuenta con experiencias de innovación que sin duda se convierten en ejemplo a seguir para avanzar en el universo de posibilidades que brinda el cannabis medicinal. A continuación, se presentan algunas de ellas:

País	Descripción
Israel	Este país se ha posicionado en el centro de la industria del cannabis debido al desarrollo de un sistema integrado por investigadores, productores, emprendedores y la industria farmacéutica, bajo la dirección del gobierno. Actualmente, La Universidad Hebrea de Jerusalén tiene un centro multidisciplinario de investigación del cannabis, la Universidad de Ariel educa en los usos medicinales, y la Organización Volcani para la Investigación Agrícola avanza en su instituto de investigación (Press, 2017).
Canadá	Es uno de los pioneros en el tránsito jurídico, político, y cultural de las normas prohibicionistas a la apertura que ha posibilitado, entre otros usos, la destinación médica de la planta de cannabis. En Canadá, el uso del cannabis por prescripción médica se da desde el 2001, pasando de 100 consumidores para este año a 37.800 en 2013. Ante la magnitud de la demanda en 2014 el Gobierno flexibilizó las normas y delegó en los médicos la decisión de qué personas podían tener acceso terapéutico a los derivados de la planta, además dejó en manos de empresas privadas la distribución (álvarez, Gamella y Parra, 2018).

País	Descripción
Alemania	<p>“En marzo de 2017, entró en vigor la Ley del Cannabis como Medicina. Esta ley regula el uso de productos farmacéuticos a base de cannabis en casos concretos como una alternativa terapéutica para pacientes con enfermedades graves. Si se solicita, se puede conseguir el reembolso del coste del tratamiento por parte de los proveedores de seguros de salud” (Stöver, Michels, Werse y Pfeiffer, 2019, p.6).</p>
EEUU	<p>Promoviendo la protección y el disfrute del derecho a la salud, 13 estados: Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Michigan, Montana, Nevada, Nuevo México, Oregon, Rhode Island, Vermont y Washington, que comprenden aproximadamente el 23.5 por ciento de la población nacional y representando el 41.5 por ciento del área geográfica total de los Estados Unidos, han promulgado leyes que otorgan a los médicos la autoridad para aprobar o recomendar el uso de productos botánicos cannábicos, basándose en una evaluación médica para calificar a pacientes crónica o críticamente enfermos, y de este modo preservar a tales pacientes de un procesamiento legal a nivel estatal y de las peores consecuencias de la negación de la utilidad médica del cannabis, actualmente contenida en la ley federal. Una autorización para consumir cannabis medicinal es el medio a través del cual los pacientes tienen acceso a este recurso para la atención de su salud (Aggarwal, Carter, Sullivan, Brunnen, Morrill y Mayer, 2009, p.160).</p>

Tabla 1. Experiencias de cannabis medicinal

6. EL ECOSISTEMA DEL CANNABIS MEDICINAL

La cadena productiva del cannabis medicinal abarca: I) La obtención de semillas, la semilla se obtiene de los métodos de propagación que hayan adoptado los productores, los cuales pueden ser sexuales o asexuales y son importantes porque aseguran la estandarización del material vegetal. II) El cultivo, luego vienen las etapas de germinación y de crecimiento vegetativo de la planta, y se establece el momento propicio para la cosecha y postcosecha. III) La extracción de materia prima, posteriormente el cannabis seco es sometido a

métodos de extracción de resinas y aceites que constituyen la materia prima para la obtención de productos finales, es decir, IV) la transformación en productos derivados. A esto se agregan los laboratorios para los análisis de calidad (fito, físico, químico, los laboratorios certificados con Buenas Prácticas de Elaboración -BPL-, con alcance de cannabis para la elaboración de preparados magistrales y finalmente los médicos, instituciones de Salud -IPS- y droguerías/farmacías autorizadas para darle acceso a los pacientes (Gráfico 1).

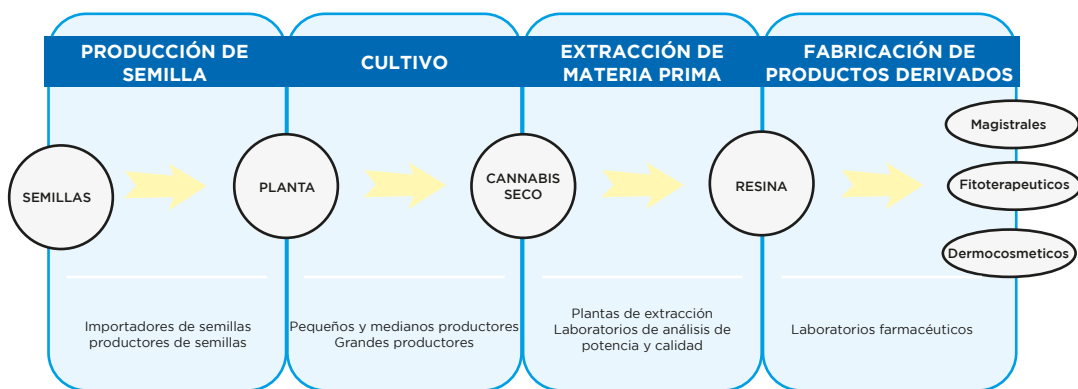


Gráfico 1. Cadena productiva del cannabis
Fuente: Fedesarrollo (2019)

7. ECOSISTEMA DE CANNABIS MEDICINAL ANTIOQUEÑO

Entre los actores identificados en la cadena productiva del cannabis medicinal y que pueden hacer parte del ecosistema en el Departamento de Antioquia, se encuentran los siguientes:

Entidades institucionales y regulatorias (GOBIERNO)

Empresas licenciadas en la producción de semilla, evaluación y/o investigación (compañías líderes y start-ups)

Exportadores e importadores de semillas (compañías líderes y start-ups)

Cultivadores y productores de materias primas (compañías líderes y start-ups)

Empresas que ofrecen servicios de extracción (agritecnología)

Laboratorios de análisis de potencia y calidad (proveedores de servicios)

Actores promotores y de apoyo (proveedores de servicios)

Servicios de atención a pacientes (medicina y farmacia)





Fuente: elaboración propia

7.1. Entidades institucionales y regulatorias

Mecanismo de Información para el Control de Cannabis (MICC)



El ministerio de justicia a través de la plataforma MICC (Mecanismo de Información para el control de Cannabis) permite realizar virtualmente los trámites relacionados con actos administrativos, licencias de semillas para siembra y licencias de cultivo de cannabis y efectuar luego el control y seguimiento a las obligaciones y transacciones de los licenciarios. La plataforma permite identificar los movimientos y transacciones que realicen con las semillas para siembra, las plantas de cannabis, el cannabis, los derivados y los productos que los contengan.¹

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)



El ICA diseña y ejecuta estrategias para prevenir, controlar y reducir riesgos sanitarios, biológicos y químicos para las especies animales y vegetales que puedan afectar la producción agropecuaria, forestal, pesquera y acuícola de Colombia. Realiza inspección y control de productos agropecuarios, animales y vegetales en los pasos fronterizos, aeropuertos y puertos.²

¹ MICC. bit.ly/3JLXpou Contacto: 01 8000 91117 gestion.documental@minjusticia.gov.co

² ICA. <https://www.ica.gov.co/> Contacto: 018000185630 obtentores.semillas@ica.gov.co

co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)



El Invima es la Agencia Regulatoria Nacional, como entidad de vigilancia y control de carácter técnico científico que trabaja para la protección de la salud individual y colectiva de los colombianos, mediante la aplicación de las normas sanitarias asociadas al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria.³

Consejo Nacional de Estupefacientes (CNE)



Entre las funciones del CNE, se encuentra la formulación de políticas, planes y programas que las entidades públicas y privadas deben adelantar para la lucha contra la producción, comercio y uso de drogas que producen dependencia para su adopción por el Gobierno Nacional; también, propone medidas para el control del uso ilícito de tales drogas.⁴

Superintendencia de Industria y Comercio



Es la autoridad nacional de protección de la competencia, los datos personales y la metrología legal, protege los derechos de los consumidores y administra el Sistema Nacional de Propiedad Industrial, a través del ejercicio de sus funciones administrativas y jurisdiccionales.⁵

³ INVIMA. <https://www.invima.gov.co/> Contacto: (+57) (601) 742 2121 njudiciales@invima.gov.co

⁴ CNE. Contacto: odc@minjusticia.gov.co

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio. <https://bit.ly/3JPaFsm> Contacto: 01 8000 910165 contactenos@sic.gov.co

Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural



Formular, coordinar y evaluar las políticas públicas agropecuarias incluyentes que promuevan el desarrollo competitivo, equitativo y sostenible del sector agrícola, pecuario, pesquero y forestal con criterios de eficiencia, transparencia, innovación, descentralización, concertación y legalidad para mejorar las condiciones de vida de la población rural con enfoque diferencial. Se destacan los esfuerzos realizados en la creación del “Comité Regional de la Cadena Productiva del Cannabis Medicinal Antioquia”.⁶

Ministerio de Justicia y Del Derecho



Entre las funciones de MinJusticia se encuentra formular, adoptar, dirigir, coordinar y ejecutar la política pública en materia de ordenamiento jurídico, defensa y seguridad jurídica, acceso a la justicia formal y alternativa, lucha contra la criminalidad, mecanismos judiciales transicionales, prevención y control del delito, asuntos carcelarios y penitenciarios, promoción de la cultura de la legalidad, la concordia y el respeto a los derechos, la cual se desarrolla a través de la institucionalidad que comprende el sector administrativo.⁷

6 MinAgricultura. <https://bit.ly/3zJJ0Vm> Contacto: 018000510050 atencionalciudadano@minagricultura.gov.co

7 MinJusticia. <https://bit.ly/32SiXPR> Contacto: 01 8000 91117 notificaciones.judiciales@minjusticia.gov.co

Ministerio de Salud y Protección Social



MinSalud es el encargado de conocer, dirigir, evaluar y orientar el sistema de seguridad social en salud, mediante la formulación de políticas, planes y programas, la coordinación intersectorial y la articulación de actores de salud con el fin de mejorar la calidad, oportunidad, accesibilidad de los servicios de salud y sostenibilidad del sistema, incrementando los niveles de satisfacción de los pacientes, familias, comunidades y habitantes del territorio nacional.⁸

7.2. Empresas licenciadas en la producción de semilla, evaluación y/o investigación

En Colombia, la entidad encargada de autorizar la producción, importación y comercialización de semillas para siembra de cannabis medicinal es el Instituto Nacional Agropecuario ICA, el cual controla la producción de semillas certificadas y seleccionadas, así mismo, supervisa los procesos de importación, unidades de investigación de semillas producidas por métodos de mejoramiento convencionales y no convencionales. También, protege la calidad genética, física, fisiológica y fotográfica de las semillas que se producen o importen al país. El logro de la legalización de las semillas preexistentes en el territorio colombiano se logró mediante el Decreto 631 de 2018, que habilitó la conformación de la Fuente Semillera (ICA, 2021).

⁸ MinSalud. <https://bit.ly/3t4KMiv> Contacto: 018000960020 notificacionesjudiciales@minsalud.gov.co

Grupo Global Esmeralda SAS



Empresa dedicada a la plantación orgánica y la producción de derivados de cannabis con altos estándares de calidad médica. Su cultivo está dedicado al mejoramiento genético y la producción de semillas feminizadas de nuestras variedades, seleccionadas luego de años de adaptabilidad en diferentes ambientes y condiciones climatológicas. Sus semillas provienen de razas registradas y certificadas de diferentes ratios de cannabinoides incluyendo THC, CBD Y CBG.⁹

Sajona Agencia de Desarrollo Económico SAS (SAJONA ADE SAS)



Son una agencia de desarrollo económico que contribuye en la preparación de las plataformas competitivas de una ciudad o región, articulando el tejido empresarial. Lideran proyectos sociales en diferentes regiones con el propósito de crear comunidades prósperas y sostenibles. Los productos que realizan son, cáñamo de calidad premium artesanal, cosechas exclusivas y orgánicas, disponibles para exportación global, aceite CBD y CBG de calidad premium artesanal, cultivado con amor por un grupo de mujeres campesinas del Urabá Antioqueño.¹⁰

⁹ Grupo Global Esmeralda. <http://gge.com.co>. Contacto: 3155299388 - grupoglobalesmeralda@gmail.com

¹⁰ SAJONA ADE SAS. <https://www.sajona.org> Contacto: 312 2056250 - olrasa73@gmail.com

Cannicina SAS



Cannicina se centra en el suministro al por mayor de productos cannabinoides de grado farmacéutico, incluidas flores y extractos. Su objetivo es promover el mejoramiento de la calidad de vida abordando las dolencias a través de las propiedades beneficiosas del cannabis. No utilizan pesticidas o solventes peligrosos en sus procesos, con productos garantizados como libres de contaminantes. Ofrecen una gama de calidades no adulteradas con preferencia por perfiles de espectro completo.¹¹

Growlab S.A.S.



En GrowLAB, ubicada en el municipio de Guarne, se busca inspirar para transformar y evolucionar la cadena de valor del cannabis, colaborando con todas las iniciativas vinculadas con la planta y su uso responsable. En el 2025 aspiran estar posicionados como un aliado estratégico que genera un impacto visible en el desarrollo de la industria del cannabis.¹²

Herbasana SAS



Es una empresa de Cannabis medicinal 100% colombiana que adopta un modelo de integración vertical. Ofrecen servicios en laboratorio de evaluación agronómica para fito mejoramiento de genética en cultivo de gran escala y como laboratorio de extracción.¹³

11 Cannicina. <https://cannicina.com>. Contacto: 312 2807507 - eider.1023@hotmail.com

12 GrowLAB. <https://www.growlab.me>. Contacto: (604) 5311571 - 3207277514 - growlab@pm.me - administracion007@gmail.com

13 Herbasana. <https://www.herbasana.co/> Contacto: 315 5051734 - 316 691 1181 contact@herbasana.co

DaVida Pharmaceutical SAS



Es una compañía comprometida con el desarrollo del cannabis medicinal con base en los valores de integridad, sostenibilidad, seguridad y responsabilidad. Tiene el propósito de crear valor medicinal a través de las mejores prácticas de manufactura con retornos enfocados en mejoramiento de la salud.¹⁴

Terra Cann Colombia SAS



Empresa familiar privada, dedicada a las labores del campo por más de 40 años, con proyección en el desarrollo de la actividad legal del cannabis para fines medicinales en Colombia. Su actividad está centrada en la elaboración de extractos, aceites y aislamientos de cannabis según los requerimientos de la industria médica, farmacéutica, de nutrición y cosmética. Sus procesos tienen trazabilidad para garantizar insumos y técnicas orgánicas en toda la cadena productiva.¹⁵

Organic Sativa SAS



Es una empresa en fase operativa, cuya misionalidad es la fabricación de productos a partir de plantas de cannabis cultivadas y transformadas, aplicando altos estándares de calidad, de manera que puedan ser usados en pacientes con enfermedades susceptibles de tratar o aliviar con derivados del cannabis.¹⁶

14 DaVida. <http://davidapharmaceutical.com/> Contacto: 3105025800 info@davidapharmaceutical.com

15 TerraCan Colombia. <https://www.terracanncolombia.com/> Contacto: 310 3883390 - 4117047 licetosorio@hotmail.com ceo@terracanncolombia.com

16 Organic Sativa. <https://organicsativa.com.co/> Contacto: 6046239 - 3116095892 pabloeliasmena@gmail.com

Curative Group SAS



Se dedican a la producción de semillas, esquejes y derivados del cannabis no psicoactivo, es decir, menos del 1% de THC y alto contenido en CBD. A nivel mundial, son reconocidos como cultivo de cáñamo.

Sus semillas provienen de Canadá y Europa, son acondicionadas al clima tropical de Colombia y sometidas a los más rigurosos estudios técnicos para su selección. Cuentan con un personal idóneo, con amplia experiencia en genética del cannabis no psicoactivo. Todos sus procesos son orgánicos y garantizan la trazabilidad desde la semilla hasta la entrega del derivado para la industria medicinal, cosmética, nutricional, etc.¹⁷

The Green Mile SAS



The Green Mile, ubicado en el Retiro, Antioquia, mantiene estándares altos de calidad en cada paso del proceso. Cuenta con un grupo interdisciplinario que integra conocimiento y experiencia en la investigación, el cultivo, procesamiento y distribución, así mismo, aporta su calidad y conocimiento en las diferentes áreas al crear una fusión perfecta para cumplir las necesidades del mercado. Está conformado por un equipo apasionado que cree que el cannabis medicinal debería estar disponible para todos los que lo necesitan, así que cuentan con permiso de exportación.¹⁸

¹⁷ Curative Group. <https://curativegroup.com.co> Contacto: 3103883390 - 4117047 licetosorio@hotmail.com - ceo@curativegroup.com.co

¹⁸ The Green Mile. <https://empresite.eleconomistaamerica.co> Contacto: 3148242141 abogadojuanramirez@gmail.com

Pharma Botanical Developers SAS (PBD)



PBD es una empresa colombiana del sector agroindustrial, dedicada a desarrollar productos y servicios a partir de principios activos de origen vegetal y en particular los del cannabis, a través de procesos ambientalmente sostenibles, buenas prácticas agrícolas y de manufactura, la innovación y la investigación.¹⁹

Medical Extractos SAS



Es una empresa dedicada a trabajar con cannabis natural, de calidad médica en todas las etapas para la producción de productos medicinales, industriales, cosméticos, alimenticios y científicos. Lo que incluye su cultivo, transformación, producción, comercialización de derivados, así como la inversión en investigación, tecnología y el desarrollo científico. Ofrece a los pacientes la posibilidad de usar el cannabis para sus tratamientos y en general para el beneficio de las comunidades.²⁰

Pharmaciolo Colombia Holdings Phc Col Hol SAS



Es una empresa global canadiense con sede en Rionegro. Recibió su licencia colombiana de fabricación en 2016 y rápidamente se ha convertido en un actor clave en el sector internacional del cannabis medicinal. La empresa tiene licencia para producir extractos de cannabis con dominancia CBD y THC.²¹

19 PBD. <https://pbdinternational.com> Contacto: 3015915787 erickdiosa@outlook.com

20 Medical Extractos. <https://medicalextractos.com/> Contacto: 3669969 - 3008421756 henry.vallejo@hotmail.com

21 PharmaCielo Ltd. <https://www.pharmacielo.com/> Contacto: 5390038 - 3104473395 jsaldarriaga@pharmacielo.com

Breeders SAS



Breeders SAS es unidad de investigación (fitomejoramiento de cannabis psicoactivo), también con licencia para la producción de semilla. Su misionalidad es brindar nuevas variedades de cannabis a todos para que puedan disfrutar de los beneficios y de la amplia diversidad de aromas, sabores y colores que tiene sus plantas. Su compromiso es en beneficio de la humanidad.²²

Nusierra Colombia SAS



Empresa colombiana de propiedad total de iVIK Holdings Ltd.: empresa canadiense. Es unidad de evaluación y producción de semilla. Tienen como misión producir derivados de cannabis de la más alta calidad y productos manufacturados para marca blanca o venta bajo la marca Relevium.²³

Puriverde SAS



Unidad de investigación científica que funge como productor y proveedor de extractos de cannabis CBD para uso médico y de investigación, con licencia de exportación. Se encuentra ubicado en Rionegro Antioquia.²⁴

22 Breeders. <https://breederscolombia.com/> Contacto: 6021424 - 3016297160 breederscolombia@gmail.com

23 NuSierra. <https://nusierra.com/> Contacto: 6680737 regulatorio@buriticaabogados.com - info@nusierra.com

24 La empresa cerro operaciones en el 2020

LYFF SAS



Unidad de investigación científica que funge como productor y proveedor de extractos de diferentes moléculas de cannabis incluido el cáñamo para uso médico, investigación de alimentos y bebidas para consumo humano. Se encuentra ubicado en el oriente y suroeste de Antioquia.²⁵

7.2.1. Exportadores e importadores de semillas

Fábrica de Plantas y Semillas de Antioquia SAS (FASPLAN SAS)



FASPLAN es un exportador e importador de semillas, tiene unidades de evaluación y producción de semilla seleccionada (micropropagación in vitro y asexual por esquejes de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Es una empresa Spin Off de base tecnológica que nace en la Universidad de Antioquia como respuesta a una necesidad de fortalecer el sector agrícola, a través de la propagación in vitro de material vegetal de élite, mediante la aplicación de técnicas biotecnológicas, la disposición de una infraestructura moderna y tecnología con producción masiva de plántulas in vitro.²⁶

25 servicioalcliente@lyff.com.co Móvil 3193450873

26 FASPLAN. <https://fasplan.com.co/quienes-somos/> Contacto: 2195456/57 faplanantioquia@gmail.com

FCM Global SAS



FCM Global SAS es un exportador e importador de semillas, tiene unidades de investigación (fitomejoramiento de cannabis no psicoactivo y cannabis psicoactivo) y producción de semilla seleccionada (sexual y asexual de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Se dedica a la producción de aceites, extractos y aislados de cannabis utilizando su modelo “Co-Sourced Colombia” para entregar de manera confiable menores costos de producción e insumos de alta calidad para los mercados nacionales e internacionales en los sectores nutricional, de bienestar, farmacéutico y cosmético.²⁷

Nanomat S.A.S



Nanomat es un exportador y productor de semillas seleccionadas (sexual y asexual de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Es una empresa de investigación, desarrollo e innovación de soluciones integrales basadas en nanobiotecnología verde. Genera nuevos materiales, procesos y productos de óptima calidad aplicados al cuidado de la salud, agricultura y ambiente. Todo esto bajo criterios de desarrollo sostenible, empleando el concepto de procesos y productos dinámicos, evolutivos y de crecimiento continuo para asegurar bienestar a las futuras generaciones.²⁸

²⁷ FCM GLOBAL. <https://fcm-global.com/> Contacto: 3154635870 57 4 3221181 druiiz@verdecann.com

²⁸ La empresa cerro operaciones en el 2022

Kannabyte SAS



Kannabyte es un importador de semillas, tiene unidades de evaluación (cannabis no psicoactivo) y producción de semilla seleccionada (sexual y asexual de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Es una empresa especializada en el cultivo y transformación de cannabis para uso médico, usan la tecnología Blockchain para los procesos de producción y distribución, los cuales son registrados, rastreados y resguardados para ofrecer a los clientes transparencia y trazabilidad. Sus cultivos y centros de investigación están ubicados en las afueras de Medellín, donde las condiciones climáticas y de seguridad son ideales para la producción sostenible de cannabis tanto psicoactivo como no psicoactivo.²⁹

International Health Corporation SAS (IHC)



IHC es importador de semillas, tiene unidades de investigación (fitomejoramiento de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Es una empresa del sector agroindustrial dedicada a la siembra, cultivo, producción y procesamiento de productos de cannabis psicoactivo y no psicoactivo con altos estándares de calidad que fomentan el desarrollo de sus colaboradores. Cuentan con un recurso humano competente, con responsabilidad social y empresarial, cuidan el medio ambiente, se acogen a la normatividad vigente para la generación de productos de uso medicinal.³⁰

29 Kannabyte. <https://kannabyte.com/> Contacto: 310 2419916. gerencia@kannabyte.com
30 IHC. <https://www.interhealthcorporation.com/> Contacto: 3104927741
internationalhealthcorporation@gmail.com asistente.administrativo@vihonco.com

Ministerio de Salud y Protección Social



Sosteli es importador de semillas con unidades de investigación (fitomejoramiento de cannabis psicoactivo y no psicoactivo) y producción de semilla seleccionada (sexual y asexual y material vegetal micropropagado de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Se encuentra ubicada en el municipio de Rionegro del Oriente Antioqueño. Es una empresa de base científica, integrada verticalmente, que mantiene los más altos estándares de calidad en todos sus procesos. Preparada para cumplir con los requisitos de calidad más exigentes del mercado farmacéutico, veterinario, cosmético y nutracéutico internacional cumpliendo con los estándares GAP, GLP y GMP.³¹

Eco Botanic Lab S.A.S.



Eco Botanic es importador de semillas, cuenta con unidades de investigación (fitomejoramiento de cannabis psicoactivo y no psicoactivo) y producción de semilla seleccionada (sexual y asexual y material vegetal micropropagado de cannabis psicoactivo y no psicoactivo). Nace como resultado de una alianza estratégica que integra conocimiento y experiencia en los campos de agronomía, medicina, legislación y comercio exterior, con lo cual se logra conformar una importante sinergia que lidere el desarrollo a nivel nacional e internacional de la industria del cannabis medicinal y científica.³²

³¹ Sosteli. <https://sosteligroup.com/> Contacto: 315 2085399 sosteligroup@gmail.com

³² Eco Botanic. <https://www.ecobotanic.co/> Contacto: 3015231488 - 4036137 ecobotaniclab@gmail.com

Ancestros Ciencia y Medicina S.A.S.



es un exportador y productor de semillas seleccionadas (sexual y asexual de cannabis psicoactivo y no psicoactivo incluido el cáñamo). Empresa de investigación, desarrollo e innovación de soluciones integrales basadas en nanobiotecnología verde. Genera nuevos materiales, procesos y productos de óptima calidad aplicados a seguridad y soberanía alimentaria humana y cuidado de la salud, alimentación y bienestar de mascotas y animales. Bajo criterios de desarrollo sostenible, biodiversidad, empleando el concepto de procesos y productos dinámicos, evolutivos y de crecimiento continuo para asegurar bienestar a las futuras generaciones. Opera en oriente y suroeste de Antioquia.³³

Actores licenciados para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación en el departamento de Antioquia

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Importador semillas	Anutea SAS	Carmen Del Viboral	Vía El Carmen Km 3, Carmen De Viboral	3147985080	
Semillas Producción Semilla Seleccionada	Riobio Medical SAS	Rionegro	Vereda Rioabajo Finca 78, Rionegro	317 5690954	info@riobiomedical.com

³³ ancestros.org Móvil 3155066762

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
evaluación Producción Semilla Seleccionada	Cannabi-cultores De Antioquia - Canaan SAS	Carmen De Viboral	Cra. 26 #33 52, El Carmen De Viboral	318 7952851	canaan-sas@gmail.com
Producción Semilla Seleccionada	Growscann-queen SAS	Bello	Avenida 42 B 51 111 Ed Los Árboles T1 Ap. 603, Bello	6046021668 316 4683145	jorgesa-lo07@gmail.com
Producción Semilla Seleccionada	Asociación CBD Botanical Group Botanical Group	Carmen De Viboral	Vía El Carmen Km 3, El Carmen De Viboral	321 6398518 6045626518	cbdbotanicalgroup@gmail.com
	Elemental Genetics SAS	Envigado	Transversal 38 71 18, Medellín	3503957966 313 6144079	tomas.rpf@gmail.com
	Canna Group Colombia S.A.S. Zomac	Envigado	Finca Santo Domingo Vda San Juan, Concepción	3103883390 6043783778	alberalar@gmail.com
	Erbagarden SAS	Envigado	Carrera 46 22 A Sur 20 Ap. 501, Envigado	313 7440770 3148767532	erbagardensa@gmail.com

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Producción Semilla Seleccionada	Andean Natura S.A.S	Envigado	Lugar Lt Paraje Alto De La Virgen, Guarne	6045370912	c.alvarez.cp@gmail.com
	Cultivos La Ceja Ltda.	La Ceja	Vereda San Nicolás, La Ceja	6044086014 6045533723	c.i.cultivoslaceja@hotmail.com
	Green Sky Seeds SAS	La Ceja	Carrera 19 A 13 10, La Ceja	3128320847 3166290197	greenskyfarmers@gmail.com
	Medicanna S.A.S.	La Ceja	Vereda Guamito Las Bermudas, La Ceja	3136547116	maria-gi7116@gmail.com
	Afromundo Eco Solutions SAS	Medellín	Cl 10 #75-79 A 75-9, Medellín	3214545573 319 4672600	apcover@gmail.com
	Grupo Katio SAS	Medellín	Carrera 74 48 B 39, Medellín	3176589525 6044482294	grupokatio@gmail.com

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Producción Semilla Seleccionada	Green Dragon SAS	Medellín	Carrera 42 7 A Sur 92 Apto 1216, Medellín	3012559464	jgelvezal-barracin@hotmail.com
	Herbalgem SAS	Medellín	Carrera 43 B 14 51 Of 204 Edificio Alcalá, Medellín	3164657854 322 6137830	luisrestrepo@asps.com.co
	El Dorado Research SAS	Medellín	Calle 19 43 G 80 Interior 2002 Torres Del Rio, Medellín	3206947042 6043222001	bhgiraldo@hotmail.com
	Biocombustibles Y Aceites De Colombia SAS	Medellín	Carrera 46 38 62 Piso 9, Medellín	6044034818	seb_angelm@hotmail.com
	Desarrollos H Y D SAS	Medellín	Calle 1 Sur 35 170 Ap. 2004, Medellín	322 2220010	danielvilla123@hotmail.com
	Colombian Biological Derivatives SAS	Medellín	Calle 49 B 64 B 112 Of 206, Medellín,	6042309086 6042165040	biological-derivative@gmail.com

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Producción Semilla Seleccionada	Green Valley Agroindustrial S.A.S.	Medellín	Carrera 48 16 24, Medellín	6044801373	regulatorio@buriticaabogados.com
	La Master Inc. S.A.S	Medellín	Calle 2 20 50 Oficina 2103 Edificio Q Office, Medellín	6043225040 6043661949	luilond@gmail.com
	Pachamama Agro Colombia S.A.S	Medellín	Calle 7 B 27 70, Medellín	3104240493	pachamacolombias@gmail.com
	Cannbio S.A.S. Zomac	Remedios	Carrera 6 11 39, Medellín	3167479111	cannbiosas@gmail.com
	The Cure Med Cannabis Medicinal SAS	Sabanaeta	Carrera 34 7 163, Medellín	3163006337 3052660496 6043217904	andreslopezh24@gmail.com
	Cannorganics Group S.A.S.	Sabanaeta	Finca La Mariela Vereda Aldana, Carmen De Viboral	3164904002	juanmartinez@inversionesmarmol.com.co

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Producción Semilla Seleccionada	CBS Innovation S.A.S. Zomac	Vegachi	Carrera 46 49 A 25, Vegachi	312 22812696	cbd.zo- mac@ gmail.com
Unidades de evaluación Producción semilla seleccionada	Hierbalandia SAS	Medellín	Carrera 25 1 A Sur 155 Of 1856, Medellín	313 6607015	camilo. gh24@ gmail.com
	Natural Sativa SAS	Medellín	Carrera 42 5 Sur 145 Of 14122, Medellín	3206972859 3112038764	selvati- caoficial@ gmail.com
	Richmond Seeds SAS	Medellín	Calle 5 C 36 B 20 Ap. 605, Medellín	3173709172 3108505748	aca@sfa. com.co
	Colombian Industrial Hemp SAS CIH Group SAS	Medellín	Calle 49 B 64 B 112 Oficina 206, Me- dellín	6042309086 6044110080	cami- loes9@ gmail.com
	Top Health Care SAS	Medellín	Calle 11 43 C 39, Medellín	318 2083809 6044480248	adminis- tracion@ santofrio. com

Licencia para importación de semillas, producción de semilla, evaluación y/o investigación

Tipo	Nombre del importador	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Unidades de evaluación Producción semilla seleccionada	Cultimed SAS Zomac	Medellín	Vereda Piedra Candela Fca. La Playa, Abejorral	301 6830058 6045884887	cultimed-sas@gmail.com
	Medikali SAS Medikali	Medellín	Calle 16 Sur 21 81 Interior 146, Medellín	3053050563 3105003005	ricardo@yasacisa.com
	Inbuds SAS	Medellín	Carrera 34 16 A Sur 353 Ap. 1402, Medellín	3042088220 3005525235	info@inbuds.com.co

Fuente: elaboración propia a partir de la información disponible en páginas web oficiales como, MinJusticia, MinSalud, ICA, Invima y/o otro similar. También, esta información se contrasta con datos disponibles en páginas web de las personas naturales / jurídicas acá referenciadas.

7.2.2. Centros de investigación

Universidad EAFIT



EAFIT genera y transmite conocimiento para resolver problemáticas que trascienden el ámbito nacional. Esto a través de un riguroso sistema de producción científica compuesto por 44 grupos de investigación y 122 semilleros. Cuenta con unidades de investigación para la manipulación y obtención de Organismos Vivos Modificados OVM, cannabis psicoactivo y no psicoactivo, café, tabaco, cereales y aromáticas.³⁴

³⁴ EAFIT. <https://www.eafit.edu.co>. Contacto: 2619500 - copete@eafit.edu.co

Observatorio Colombiano de Cannabis Medicinal (OCCM)



El OCCM, grupo de estudio e investigación científica de la Universidad CES, proporciona información relacionada con usos, beneficios y riesgos de los derivados de la marihuana para usos medicinales, fundamentada en la evidencia científica con el fin de apoyar la toma de decisiones clínicas para una mejor práctica de salud pública. Ofrece servicios de consultorías, investigación en los ámbitos clínico, científico y tecnológico relacionado con el cannabis, desarrollo de preparados magistrales y productos farmacéuticos, etc.³⁵

Cannalivio



Empresa dedicada al estudio del cannabis, las plantas medicinales y sus cualidades relacionadas con el bienestar de los seres vivos. Desde el 2006 se dedican al campo investigativo en productos cosméticos, industriales y medicinales, derivados de materias primas vegetales. Han desarrollado variedades de plantas de cannabis resistentes a plagas y enfermedades con óptimos rendimientos de producción, en los que han identificado compuestos químicos de gran interés científico derivados de diferentes plantas medicinales.³⁶

³⁵ OCCM. bit.ly/34nbaK2. Contacto: (604)4440555. Ocannabismedces@ces.edu.co

³⁶ Cannalivio. <https://cannalivio.co/es/hacemos>. Contacto: 3138871945-3147919617. <https://bit.ly/3JDQBrZ>

Grupo de Neurociencias de Antioquia



Grupo de investigación básica y clínica de la Universidad de Antioquia, reconocido a nivel nacional e internacionalmente por su trayectoria en la investigación de enfermedades neurodegenerativas y trastornos del neurodesarrollo. Entre sus intereses, se encuentran los productos derivados del cannabis en relación a su uso medicinal en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer.³⁷

7.2.3. Centros de capacitación

Universidad CES



Dentro de su oferta se encuentra el diplomado de Aplicaciones Terapéuticas del Cannabis Medicinal basadas en la evidencia, para médicos, que tiene como objetivo comprender el mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinámica de los compuestos cannabinoides, así como el panorama actual de la evidencia científica de los cannabinoides en el tratamiento sintomático de algunas enfermedades, los riesgos en la administración de derivados cannábicos y las interacciones medicamentosas para aconsejar mejor los a pacientes y la formulación-dosificaciones de preparados magistrales con base en cannabinoides con evidencia científica de uso en el tratamiento de enfermedades.³⁸

37 GNA. <https://www.gna.org.co/>. Contacto: 2196424/25. contacto@gna.org.co

38 Universidad CES. bit.ly/3EB3vYF. Contacto: 604 4440555 ext. 1608 gaguilar@ces.edu.co

SENA



Ofrece un nuevo programa de formación en el “Manejo Técnico del Cultivo de Cannabis Medicinal”. Con una duración de 240 horas, desarrolla componentes jurídicos, empresariales y tecnológicos para el aprovechamiento medicinal de esta planta. La formación se brinda por medio del Centro de la Innovación, la Agroindustria y la Aviación, y se acompañan procesos de fertilización, manejo y control de plagas; así mismo, las Pruebas de Evaluación Agronómica, en las que se estudian cuáles genéticas de cannabis son aptas para registrar ante el Instituto Colombiano Agropecuario, ICA, quien finalmente aprueba su comercialización en el mercado.³⁹

7.3 Fabricación: transformación de derivados / cultivador / productor

Licencias de fabricación de derivados de cannabis					
Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Exportación	The Healing Colombian Group - THCG SAS	Apartado	Calle 6 Sur 43 A 200 Oficina 909, Medellín	6043583240 3008323145	jpsoler@thcgroup-colombia.com jsolerarango@gmail.com
	Cannicina SAS	Don Matías	Carrera 43 A 14 27 Int. 806, Medellín	312 2807507	eider.1023@hotmail.com

³⁹ SENA. bit.ly/3TbnQI2. Contacto: 3168760255. oficinasistemas@sena.edu.co

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Exportación	Healing Cann Colombia SAS	La Ceja	Calle 19 20 63, La Ceja	3113087579	healing-cann@gmail.com
	Higueron SAS	La Ceja	Calle 18 23 44, La Ceja	3154807383	nestormu-nozdíaz@gmail.com
Investigación científica	Ancestros, Ciencia Y Medicina SAS	Carmen De Viboral	Carrera 43 A 16 A Sur 38 Of.908, Medellín	3155066762	jaimej@une.net; codirector.ejecutivo@sccc.com.co
	Nabi Health Group SAS	Carmen De Viboral	Calle 7 18 150, Medellín	3012278539	andresfernand@hot-mail.com
	Lyn Flowers SAS	Carmen De Viboral	Vereda Campo Alegre Fca La Ramada, Carmen De Viboral	3127187424	https://bit.ly/3SAC-BU5
	Nano Agro Sgp SAS	Carmen Del Viboral	Vereda La Palma, Finca De Cannabis, Carmen Del Viboral	3196070807	jelen.restrepo@nanoagro.org

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Investigación científica	Sosteli Group SAS	El Retiro	Vereda Los Salados Fca El Sauzal, El Retiro	6045577662	info@sosteligroup.com
	Nryn SAS	Envigado	Calle 53 42 25	3188896362	SD
	El Dorado Botanical SAS	Fredonia	Carrera 43 A 5 A 113 Of. 414, Medellín	3128619573	administracion@tig.com.co
	Mannta Labs SAS	Fredonia	Carrera 28 17 452 Ed Cortezza, Medellín	3128717428	pf@mann-ta.co
	Agroinchi SAS	Granada	Carrera 65 25 A 43 Apt 302 BI 8	6042040628	agrohinchi@outlook.com
	Kannabyte SAS	Guarne	Cl. 29 #41-105 Int. 8001, Medellín	3102419916	info@kannabyte.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Investigación científica	Farmflex SAS	Guarne	Calle 16 B Sur 25 B 110 Apto 702, Medellín	3155130055	cmsuarez@ une.net.co
	Healing Herb SAS	Guarne	Calle 40 73 10 Of. 101	3015271444	SD
	Cannaterra SAS	Guarne	Calle 56 46 13, Rio- negro	3117297973	se- bas5053@ hotmail. com
	Wellgrün S.A.S	Guarne	Carrera 27 20 Sur 181 Apt 1801, Medellín	3003140992	wellgrun- sas@gmail. com
	Green Element SAS	Guarne	Carrera 71 28 81 Apt 503, Medellín	300 8211005	info@gree- nelement. com.co
	FCM Global SAS	La Ceja	Vereda Guamito, El Capiro, Finca Las Brujas #48, La Ceja	6045390060	info@ver- decann. com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Investigación científica	CMC Holdings SAS	Liborina	Carrera 48 17 A Sur 51 Apto 811, Medellín	3112643247	camila@cmcfarms.com
	Grupo Hojarasca SAS	Marinilla	Calle 37 50, Medellín	3113374155	hojarasca@grupohojarasca.com
	Pharmacielo (Recertificación)	Rionegro	Km 4 Vía, La Ceja, Rionegro, Antioquia	3104473395	saldarriaga@pharmacielo.com; sales@pharmacielo.com
	Organic Sativa SAS	Rionegro	Calle 16 Sur 21 81 Int. 127, Medellín	3116095892	pabloeliasmena@gmail.com
	Herbasana SAS	Rionegro	Central De Empresas Y Negocios Bodega No 16, Km 2 Vía Belén, Rionegro	315 505 1734	contact@herbasana.co

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Investigación científica	Ema Lab Inc SAS	Rionegro	Carrera 43 B 8 Sur 11 Apto 604	3005181448	SD
	Medical Extractos SAS	San Carlos	Carrera 43 A No 3 Sur - 130 - Torre 2 Oficina 712, Medellín	3043872005	info@medicalextractos.com
	Colombia Orgánica SAS	San Pedro	Carrera 15 A 9 A 23 Apt 1202	6044942908	SD
	Farmazen SAS	San Roque	Calle 3 29 A 97 Apt 403, Medellín	324 458 9413	info@farmazen.com.co
	Sativa Capital Corporation SAS	Santuario	Carrera 46 89 13 Int. 201, Medellín	3006630550	SD
J.D.L. Natural Organic SAS	Venecia	Carrera 36a 41 66 Int 401, Medellín	3197830237	jdlnaturalsas@gmail.com	

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Investigación científica y exportación	Terra Cann Colombia SAS	Medellin	Calle 32 E No 78 42 Apto 201, Medellín	305 3463667	ceo@terra-canncolombia.com
Uso Nacional	Inversiones Biscann S.A.S	Rionegro	Carrera 27 7 B 180 Apto 2105, Medellín	3146161939	martecadavid@hotmail.com
Uso Nacional y Exportación	OG Extractos SAS	Barbosa	Calle 5 C 36 B 20 Apt 605, Medellín	3173709172	info@sierrag.co
	Cannoquia SAS	Barbosa	Carrera 90 39 19, Medellín	3116155797	info@cannoquia.com
	Cañalife SAS	Barbosa	Carrera 56 B 49 A 29 Ed Elite De La Moda Of. 1507, Medellín	3155373577	spa301@gmail.com
	This Bud's For You SAS	Cisneros	Transversal 39 A 70 08, Medellín	3158407777	SD
	Tterra-pharma SAS	Copacabana	Carrera 29 D 5 Sur 60 Int. 802, Medellín	3226139402	tterra-pharma1@gmail.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Laverde SAS	Don Matías	Carrera 48 16 A Sur 43 Int. 212, Medellín	3113304675	laverde-cannabis@gmail.com
	Bio Gs SAS	El Peñol	Carrera 43 B 14 51 Of 710	6045897888	biogs0719@gmail.com
	Gold Green SAS	El Retiro	Km 11 Vda Oantanillo, El Retiro	3104915677	marcelo@calyxgroup.co
	Colombian Medicinal Cannabis SAS	El Retiro	Calle 5 A Sur 32 A 15	6042665277	SD
	Paradise Green Field SAS	Fredonia	Calle 61 Sur 39 70 Int 1209, Sabaneta	3004170932	pgfsas@gmail.com
	Optigreen Colombia SAS	Gómez Plata	Calle 6 Sur 43 A 200 Of. 803 Ed Lugo, Medellín	3127367291	optigreen-colombia-sas@gmail.com
	Sativa Green SAS	Gómez Plata	Calle 108 66 76, Medellín	3108216841	dars77@hotmail.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Quanil Pharma SAS	Guarne	Carrera 43 B 16 95 Oficina 1010, Medellín	310 5068107	ruths-las351@hotmail.com
	Pharma Botanical Developers SAS	Guarne	Carrera 43 B 7 Sur 175 Int. 1806, Medellín	6043228166	info@pb-dinternational.com
	Biomega Lab S.A.S.	Guarne	Calle 20 C Sur 15 277, Medellín	3044820711	randres-mg89@gmail.com
	Cannandina SAS	Guarne	Vía Barro Blanco La Honda Entrada Finca 03 Ca 11, Guarne	320 375 0141	info@cannandina.com
	Bioterra Group SAS	Guatapé	Vereda Santa Rita Finca El Coral Vía Alvertadero EPM, Guatapé	3106216435	info@cannabisguatape.com; bioterra-group@gmail.com
	María Juana Gardens SAS	La Ceja	Calle 19 21 55, La Ceja	3113351363	mariajuanagardens19@gmail.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Royal Cannabis De Colombia SAS	Marinilla	Transversal 38 71 18, Medellín	3043539128	juanes.tabares94@hotmail.com
	Vital Cannabis SAS	Marinilla	Transversal 38 71 18, Medellín	30237404	remediumforlife@gmail.com
	Cannabi-colombian Group SAS	Marinilla	Transversal 38 71 18, Medellín	3207483126	remediumforlife@gmail.com
	Cannahealth Business SAS	Marinilla	Transversal 38 71 18, Medellín	3002427795	remediumforlife@gmail.com
	Remedium SAS	Marinilla	Transversal 38 71 18, Medellín	3207944388	remediumforlife@gmail.com
	Biota Consulting Group SAS	Marinilla	Carrera 65 D 32 E 32, Medellín	31368510260	andres.gallego@biotasas.com
	THCOL SAS	Marinilla	Vereda El Rosario, Fca 162, Puente Tierra, Vía Marinilla	3016703358	mauricio-qan@gmail.com gerencia@thcol.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Sano Life Sciences SAS	Medellín	Carrera 35 N 19 620 Apto 3010	3105397955	SD
	Cannaproductio SAS	Medellín	Calle 48 D 65 A 19, Medellín	3113891178	gustavo.mesa@mja-sociados.co; cannaproductio-col@gmail.com
	The Green Mile SAS	Retiro	Carrera 42 3 Sur 81 Piso 15 T 1, Medellín	3113806951	contacto@thegreen-mile.com.co
	Cannaxia Pharma SAS	Retiro	Calle 12 31 165, Medellín	3503478240	tabordajorge1517@gmail.com
	Nusierra Colombia SAS	Rionegro	Calle 9 31 101 Apt 604, Medellín	6042680737 (+1) 905-532-0078	info@nusierra.com
	Weed Medical Group SAS	Rionegro	Rionegro, Antioquia	312 8504506	info@weedmedicalgroup.com; https://weedmedicalgroup.com/

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Grupo EQT SAS	San Carlos	Cl. 32c #78 37, Belén, Medellín	3146587629	eqt.colombia@gmail.com
	Tierrapharma SAS	San Carlos	Vía San Carlos Granada Vereda La Arenosa Predio Nro. 018 12790	6043223039	SD
	Sanativo Zomac SAS	San Carlos	Finca Bari-chara, San Carlos	3116341792	escabadorarent@hotmail.com
	Gaia Culture SAS	San Carlos	Calle 48 C Sur 39 A 155 In 120, Envigado	6046137251	SD
	Tropical Botanics Lab SAS	San Luis	Vereda La Tebaida Fca La Turquía, San Luis	3103964215	SD
	Olympus Seed SAS	San Luis	Lugar Circular 73 B 76 E 45 In 1001, Medellín	3206828289	https://bit.ly/3gM-ZoPd

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Modalidad	Razón social	Municipio	Dirección	Teléfono	Correo electrónico
Uso Nacional y Exportación	Kannabid-med SAS	San Pedro	Calle 54 45 63 Oficina 109, Medellín	3113285615	vitalkann.sas@gmail.com
	AF Procan SAS	San Vicente	Carrera 30 2 70, Medellín	3113750012	perezandres@hotmail.com
	Kaya Project SAS	Santa Rosa De Osos	Calle 18 B Sur 36 35 Int. 102, Medellín	3187123961	kayaprojectcol@gmail.com
	Excepcional Colombia SAS	Santo Domingo	Carrera 42 B 31 A 60 Apto 407, Medellín	3042134181	admin@versa.global

Fuente: elaboración propia a partir del listado de MinSalud de licencias de fabricación de derivados de cannabis otorgadas en Colombia con fecha del 01/05/22⁴⁰

40 Ministerio de Salud y Protección Social. Licencias de fabricación de derivados de cannabis - fecha: 01/05/2022. Disponible en: bit.ly/2Grqw31

7.4 Pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores de cannabis medicinal

Actores licenciados en el departamento de Antioquia

Licencias de fabricación de derivados de cannabis					
Tipo de licencia	Nombre licenciatario	Modalidades	Municipio	Teléfono	Correo electrónico
Cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo	Edwin Estiven Arcila Mesa	Fabricación derivados (Fab. D.)	El Carmen De Viboral	3204031204	biosupreme-supply@gmail.com
	Claudia Teresa Gómez Gutiérrez	Fab. D.	Urrao	3137942316	ctgo-gomez@gmail.com
	Juan Camilo Restrepo	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D.	El Carmen De Viboral	3005280019	juancamilorr59@gmail.com; juanfernando.monsalve@gmail.com
	Rosa Angela Cardona Montoya	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines industriales.	El Carmen De Viboral	3113988501	acardona1014@yahoo.es

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Tipo de licencia	Nombre licenciatario	Modalidades	Municipio	Teléfono	Correo electrónico
Cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo	Norbey Andrés Mira Duque	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines industriales	Copacabana	3012649172	licencia-cultivo@gmail.com
	David Garcés Zuluaga	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines industriales.	Rionegro	3506109650	davidgarzul94@hotmail.com
	Asociación Segar	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines industriales y científicos.	Caucasia	3205787693 3104313827	segargerencia@gmail.com segarvi-cedpresidente@gmail.com
Cultivo de plantas de cannabis psicoactivo	Amparo Romero	Fab. D.	La Unión	3235813597	mpr11lormr@gmail.com
	Luz Ofelia Gallo Balvin	Fab. D.	La Unión	3012990321	luzofe22@yahoo.com
	Cooperativa Multiactiva Sembrato	Fab. D.	San Carlos	3174046444	sembratocoop@gmail.com

Licencias de fabricación de derivados de cannabis

Tipo de licencia	Nombre licenciatario	Modalidades	Municipio	Teléfono	Correo electrónico
Cultivo de plantas de cannabis psicoactivo	David Garcés Zuluaga	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D.	Rionegro	3506109650	davidgarzul94@hotmail.com
	Rodrigo Arango Lee	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines industriales.	Fredonia	3183364942	aranrodrigo@gmail.com
	Asociación Segar	Producción grano y semillas para siembra. Fab. D. fines científicos.	Caucasia	3205787693 3104313827	segargerencia@gmail.com segarvicepresidente@gmail.com

Fuente: elaboración propia a partir del listado del MinJusticia de licenciatarios con la calidad de pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal con fecha del 13/05/22⁴¹

41 Ministerio de Justicia y del Derecho. listado de licenciatarios con la calidad de pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal 13/05/2022. Disponible en: bit.ly/3DPe4q4

7.5. Laboratorios de análisis de potencia y calidad

El artículo 23 de la Resolución 2892 del 11 de agosto de 2017 del Ministerio de Salud y Protección Social, reguló que:

“Los procesos de fabricación son todos aquellos que permitan obtener derivados, sin limitarse a: resinas y aceites de cannabis psicoactivo, así como la refinación y la transformación de unos estupefacientes en otros. Este proceso solo puede llevarse a cabo en instalaciones autorizadas por la licencia de fabricación de la que trata esta resolución. El titular de la licencia de fabricación de derivados de cannabis podrá adicional a la extracción de los mismos, proceder a la purificación de sus componentes o su transformación en otras sustancias, lo cual deberá hacerse explícito en el plan de fabricación y la solicitud de la licencia, o tramitarse con posterioridad vía modificación.”

En este sentido se determinó que los reportes y envío de informes del que trata el capítulo VI de la Resolución 2892 del 2017 del Ministerio de Salud y Protección Social, deben realizarse en los formatos dispuestos para cada uno de los reportes, dichos formatos deberán ser diligenciados de

acuerdo a los lineamientos detallados para tal fin en formato Excel y enviarlo al correo: fne@minsalud.gov.co.

El Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) ha hecho público, de manera genérica, el listado de entidades inscritas para la adquisición de sustancias fiscalizadas y su uso como estándares de referencia para la realización de actividades de investigación y pruebas de calidad.⁴² Por tanto, a continuación se reseñan algunos de los laboratorios ubicados en el departamento de Antioquia, los cuales son de reconocida idoneidad para desarrollar procesos en lo concerniente al cannabis, sin detrimento de los demás existentes.



42 Fondo Nacional de Estupefacientes. Listado de entidades inscritas ante el FNE para la adquisición de sustancias fiscalizadas y su uso como estándares de referencia para la realización de actividades de pruebas de calidad. bit.ly/3ISpY2s

Entidades inscritas ante el FNE para la adquisición de sustancias fiscalizadas y su uso como estándares de referencia para la realización de actividades de pruebas de calidad

Delivery Technologies Laboratory S.A.S



Laboratorio ubicado en Sabaneta que presta servicios a la industria farmacéutica, cosmética, alimentaria, agropecuaria, etc. Realizan análisis fisicoquímicos, microbiológicos, estudios de estabilidad, validación de técnicas analíticas, estudios farmacocinéticos, análisis de cannabis, estudios clínicos de seguridad y eficacia cosmética e investigación aplicada.⁴³

Corporación Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica (CECIF)



Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico, ubicado en Sabaneta que realiza investigación básica y aplicada, desarrollo experimental y elaboración de prototipos. Cuenta con 3 líneas de investigación: medicamentos, alimentos y cosméticos con un grupo de investigación categoría B-Colciencias. Tienen una planta piloto con toda la plataforma tecnológica para elaboración de prototipos de productos de diferentes formas: sólidos, semisólidos, líquidos y polvos.⁴⁴

43 Delivery Technologies Laboratory. <http://www.deliverytechnologies.com.co/es/>. Contacto: (604)6049303 3166911620. alejandro.olaya@deliverytechnologies.com.co

44 CECIF. bit.ly/3g9bkY6. Contacto: (604) 5606660. servicioscecif@ces.edu.co

Instituto de Ciencia y Tecnología Alimentaria (INTAL)



Instituto de Ciencia y
Tecnología Alimentaria

INTAL, ubicado en el municipio de Itagüí, es reconocido por MinCiencias como Centro de Desarrollo Tecnológico (CDT). Este instituto promueve el desarrollo científico y tecnológico del sector agroindustrial. También, cuenta con laboratorios para llevar a cabo procesos de investigación y análisis de control de calidad para material vegetal, extracto, cristales de cannabis, entre otros.⁴⁵

Gentech Biosciences S.A.S.



Gentech contribuye al desarrollo científico y tecnológico del país, aportando al crecimiento social y económico, a través de alianzas nacionales e internacionales que apoyan en el campo investigativo en el cuidado de la salud humana y animal, agroindustria y medio ambiente. Es por esto que cuenta con un grupo de investigación, articulado al SNCTI para la consolidación del Applied Biocenter. Su misionalidad se dedica al suministro de insumos de biología molecular y la comercialización de equipos automatizados y de uso general en laboratorio.⁴⁶

45 INTAL. <https://www.intal.org/>. Contacto: (604) 2855275.

46 Gentech Biosciences. <https://gentechbio.com/>. Contacto: 3173651961 - (604) 4443885. dir.comercial@gentechbio.com

AOXLAB SAS



AOXLAB ofrece una solución integral para el análisis de productos de cannabis: análisis de cannabinoides, terpenos, microbiológicos, solventes residuales, micotoxinas, metales pesados, pesticidas y validaciones.⁴⁷

Fábrica de Plantas y Semillas de Antioquia SAS Fapslan SAS



FAPSLAN SAS cuenta con las debidas autorizaciones para ser productor, exportador y tener unidades de evaluación agronómica de cannabis.⁴⁸

Filtración y Análisis LTDA



Suministran insumos y equipos para laboratorios de docencia, control de calidad, investigación y desarrollo; presta asesoría especializada para atender las necesidades particulares de sus clientes.⁴⁹

47 Aoxlab. <https://aoxlab.com/>. Contacto: (604) 7454 – 3108338768 – 3128743291.

48 FASPLAN. Contacto: (604) 2195456 / 57. fapslanantioquia@gmail.com

49 Filtración y Análisis. <http://www.filtracionyanalisis.com/>. Contacto: (604) 2507554. info@filtracionyanalisis.com

7.6. Actores promotores y de apoyo

Banco Agrario



Entidad de apoyo financiero en relación a la cadena de producción de la agroindustria del cannabis, pasando por la producción de semillas, siembra, sostenimiento, fabricación de derivados, comercialización, maquinaria e infraestructura en asocio a la producción de cannabis. Para acceder a la financiación, se debe tener en cuenta la regulación aplicable por el Gobierno Nacional.⁵⁰

Medellín Cannabis Network S A S



Med Can Network es una empresa ubicada en el municipio de Rionegro que ofrece consultoría. Se especializa en guiar las acciones para la producción de cannabis de uso medicinal y científico con los más altos estándares de calidad, también son importadores de productos para la horticultura técnica y proveedores de artículos para tiendas especializadas en cannabis.⁵¹

Icann Group SAS



Icann presta servicio de consultoría en extracción a empresas con licencia, formulación y ejecución de proyectos agroindustriales, asesorías agronómicas, capacitaciones técnicas, servicio de extracción y fabricación de derivados. Brinda soluciones integrales a la industria del

⁵⁰ Banco Agrario. bit.ly/3JvCfcd. Contacto: servicio.cliente@bancoagrario.gov.co. 01 8000 91 5000.

⁵¹ Med Can Network. <https://medcannetwork.com/>. Contacto: 3113457591. <https://medcannetwork.com/contacto>

cannabis medicinal, a través de servicios y productos que se adaptan a las necesidades y condiciones específicas de cada proyecto, y tiene la capacidad de atender todas las etapas de la cadena productiva.⁵²

Green King



Empresa ubicada en el municipio del Retiro que ofrece servicios de consultoría especializada en la distribución de productos y servicios para la industria del cannabis en Colombia. También ofrece a los actores de esta industria las mejores soluciones para la producción, transformación y comercialización de cannabis mediante asesorías técnicas en cultivo limpio, consultorías, licencias legales, gestión financiación, entre otros temas relacionados.⁵³

7.7. Servicios de atención a pacientes

Medicam IPS (Centro de Cannabis Medicinal)



Es una institución prestadora de servicios de salud, conformada por un grupo de médicos expertos en la formulación de preparados a partir de cannabis medicinal. Ofrece un servicio de asesoría especializada para formular derivados de cannabis que han mostrado evidencia terapéutica, cuidando la seguridad en su administración y el cuidado a sus usuarios.⁵⁴

⁵² Iccan. <https://icanngroup.co/>. Contacto: 313736 6882. comercial@icanngroup.co

⁵³ Green King. <https://greenkingcannabis.co/>. Contacto: 3107234805. info@greenkingcannabis.co

⁵⁴ Medicann IPS. <https://medicannips.com/empresa/>. Contacto: 3014166667. info@medicannips.com

Clínica Zerenia



Clínica de cuidado integrado con cannabis medicinal en la que diagnostican y tratan distintas patologías como dolor crónico, ansiedad, insomnio, depresión, epilepsia, entre otras, desde el cuidado integrado. Sus tratamientos cuentan con respaldo científico y disponen de un equipo médico de alto nivel.⁵⁵

Medicann Pharma Droguería



Droguería especializada en productos con base en cannabis medicinal, cuentan con Registro/Licencia INVIMA y certificación de buenas prácticas de manufactura cosmética (BPMC).⁵⁶

⁵⁵ Clínica Zerenia. <https://clinicazerenia.com/>. Contacto: #963

⁵⁶ Medicann Pharma Droguería. <https://medicannpharma.com.co/>. Contacto: 3043832212. farmaciamedicannips@gmail.com

8. ANÁLISIS DE ECOSISTEMA

8.1. Potenciales deseables

- Promover el fortalecimiento de las redes construidas por los potenciales actores enlace (Asocolcanna, Federación, Comité) en términos de que puedan cumplir un rol articulador efectivamente dentro del ecosistema.
- Potenciar la construcción de agendas entre los actores influyentes, potenciales enlace y autónomos con el fin de que se conviertan en apoyo para los actores con menor influencia y mayor dependencia (dominados).
- Fortalecer la aplicación del Decreto 811 del 23 de julio de 2021 del Ministerio de Salud y Protección Social en lo referido a la obligatoriedad dirigida a los licenciarios de fabricación de derivados, respecto a comprar un porcentaje de cannabis a transformar proveniente de un pequeño y mediano cultivador, productor y comercializador de cannabis medicinal, así como la transferencia de tecnologías y asistencia técnica. De esta manera, de acuerdo con el Gobierno Nacional, se estimulan las condiciones para que estos actores tengan un rol de relevancia en la cadena productiva del cannabis.
- Que los actores influyentes diseñen estrategias claras de acompañamiento profesional para el cumplimiento de los siguientes requisitos: a) protocolos de seguridad, b) planes de cultivo, c) cronogramas de trabajo, d) diagramas de flujo del proceso de transformación, e) planes de fabricación, f) protocolos para controles de calidad, g) proyección de actividades a realizar y, h) proyección del volumen de derivados a exportar.

8.2. Estrategias de articulación al ecosistema para la creación de sinergias nacionales

- Estimular la generación de alianzas público-privadas con centros de investigación, a fin de continuar con la producción de nuevo conocimiento en lo que respecta al universo del cannabis medicinal y de otros usos legales.
- Crear convenios interinstitucionales entre la Escuela Contra la Drogadicción de Antioquia y Secretarías de Salud de los municipios del Departamento de Antioquia para la prevención del consumo perjudicial de sustancias psicoactivas y la transformación del imaginario cultural asociado al cannabis medicinal.
- Generar alianzas con universidades públicas y privadas para el desarrollo de proyectos de extensión social comunitaria en clave de promover conocimientos amplios en torno al cannabis medicinal con un enfoque de prevención del consumo perjudicial de sustancias psicoactivas.
- Promover el desarrollo de capacitaciones en asocio con las Cámaras de Comercio de las diferentes subregiones para actores del ecosistema del cannabis para uso medicinal.



8.3 Riesgos, retos y desafíos

Fedesarrollo (2019) ha identificado los siguientes riesgos y retos para el desarrollo de la industria del cannabis medicinal en Colombia:

- Existe poca disponibilidad de mano de obra para el cultivo y para la producción de derivados, aunque comparativamente los costos de energía y mano de obra constituyen ventajas frente a países desarrollados.
- Existen restricciones de acceso a los mercados externos e internos que no han podido materializarse por problemas en la gestión de las entidades involucradas, particularmente del Invima, y por requerimientos del FNE, pero también por los ajustes y estrategias que deben seguir las empresas para lograr las certificaciones en buenas prácticas manufactureras y agrícolas, las cuales se requieren para tener acceso a los mercados de los países desarrollados, específicamente la Unión Europea.
- Aún hay incertidumbre por los posibles cambios regulatorios y prácticas de competencia desleal que se pueden materializar si los controles y regulaciones sobre la actividad productiva en la industria no son efectivos.
- Persisten las dificultades de acceso a servicios financieros (apertura de cuentas, monetización y obtención de crédito).
- Hay dificultades de acceso y altos costos a semillas certificadas para la producción de cannabis (para aquellos que no tienen fuente semillera propia registrada).
- Los altos montos de inversión por el hecho de ser una industria altamente regulada con muy altos estándares técnicos desde la actividad primaria hasta la transformación, lo que limita a los pequeños productores/emprendedores a participar del mercado.

- Además de lo anterior, el Observatorio Colombiano de Cannabis Medicinal de la universidad CES (OCCM, 2022) ha señalado los siguientes:
- No son muchos los laboratorios certificados con Buenas Prácticas de Elaboración (BEP) para transformar la materia prima en preparados magistrales.
- Los costos para controlar, garantizar la calidad, validar la seguridad y mitigar los riesgos potenciales de materiales tóxicos presentes en el cannabis y sus productos derivados, son aún muy costosos y esto encarece el producto final, lo que dificulta el acceso para los potenciales pacientes.
- Existe poca formación de los médicos y el personal de salud con respecto al cannabis medicinal.
- Son aún deficientes los controles a los productos de cannabis elaborados artesanalmente y que no solo ponen en riesgo a las personas que lo consumen, sino que también afecta el mercado formal.

Finalmente un informe de Transnational Institute TNI, relacionado con las políticas de drogas en Colombia, aborda el tema de los desafíos del cannabis medicinal. Una mirada a los pequeños y medianos cultivadores. Se refiere a la

certificación en Buenas Prácticas de Agricultura (BPA) que se le pide a los cultivadores, sobre todo para los que quieren exportar, que si bien son menos estrictas y requieren menos inversión que las de manufactura, también plantean una serie de estándares de necesario cumplimiento, y pueden dificultar el acceso de los pequeños cultivadores a este mercado (Rivera, 2019).

Así mismo, el informe destaca la ausencia de uno de los eslabones más importantes de la cadena, que son los pacientes. Para algunos, la falta de información sobre estos, radica en que a diferencia del espíritu inicial de la ley, que se basó en un enfoque de salud pública y buscaba facilitar el acceso de los pacientes a los medicamentos derivados del cannabis, ese objetivo al parecer se desdibujó al centrar la atención en la parte económica, desarrollando una reglamentación que solo se ocupa de las condiciones de desarrollo comercial del cannabis para empresas y en ningún momento considera al paciente como un actor clave en la materialización de este sector (Rivera, 2019).

De igual forma, se ha dejado de lado a la comunidad médica y han surgido muchas dudas sobre la posibilidad de que los profesionales de la salud receten medicamentos a base de cannabis, pues la socialización de esta nueva

regulación se ha hecho por parte de las mismas empresas y no por parte del estado, lo cual se ve más como una estrategia de mercadeo que una labor educativa.

8.3.1 Los desafíos de la investigación clínica

La investigación clínica es la actividad encaminada a conocer el resultado de una intervención o un producto para el diagnóstico o la terapia en los seres humanos. El ensayo clínico es el principal exponente de la investigación clínica y toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento en seres humanos.

En esencia, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, mediante su aplicación en humanos, orientada hacia alguna de las siguientes finalidades: en primer lugar, poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos relativos a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; en segundo lugar, establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; y finalmente, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad (Araújo Ruiz et al., 2002).

La demostración previa de eficacia y seguridad de un medicamento (ya sea para aprobar su comercialización, o para aprobar una nueva indicación) es actualmente una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales, así como en el ámbito internacional. Pero la demostración de eficacia y seguridad solo puede realizarse a través de los estudios clínicos controlados. Esto significa que los resultados obtenidos en esos estudios son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del fármaco (OPS, 2005). Adicionalmente, los tiempos y los costos de

los ensayos clínicos, limitan en muchas ocasiones el desarrollo de fármacos.

Con respecto a la importancia de desarrollar rápidamente conocimiento en relación con los usos del cannabis medicinal, se ha sugerido diseños de investigación alternativos que no dependan de Ensayos Clínicos Aleatorizados, como se hace en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Se ha sugerido que el modelo para la investigación de fase IV que se aplica en ensayos clínicos, se adapte mejor a la realidad actual del consumo de cannabis, la disponibilidad y los mercados ya establecidos. La investigación de fase IV es fundamental para el desarrollo de fármacos, y se centra en el impacto de los ya desarrollados en la seguridad, la salud pública y la calidad de vida. Los ensayos de fase IV, también incluyen estudios comparativos de eficacia y rentabilidad (Ramsey et al., 2005). Este marco incluye ensayos clínicos pragmáticos que se llevan a cabo en entornos clínicos del mundo real con todos los pacientes que buscan tratamiento (es decir, sin criterios de exclusión), tienen fortalezas metodológicas similares y equilibran la validez externa e interna (Godwin et al., 2003). Para lograr estos objetivos, los ensayos de estilo de fase IV utilizan tamaños de muestra grandes en estudios observacionales no intervencionistas en entornos naturalistas, en comparación con tamaños de muestra más pequeños, criterios de inclusión estrechos y entornos altamente controlados de ECA (p. Ej., Ensayos de fase III) (Luce et al., 2009). En consecuencia, estos ensayos de fase IV arrojan conclusiones más sólidas sobre si un fármaco funciona en el mundo real y cómo lo hace en una amplia variedad de pacientes, ya que las condiciones artificiales de los ECA pueden sobrestimar sus efectos (Suvarna, 2010).

Con respecto a los métodos de diseño alternativos vs Ensayos Clínicos Aleatorizados- ECA, una revisión Cochrane que cubre 14 revisiones sistemáticas (1583 metanálisis para 228 afecciones médicas) comparó los tamaños del efecto de los ECA con los de estudios observacionales para las mismas afecciones médicas (Anglemyer et al., 2014). La razón de posibilidades que contrastaba los resultados de los ECA con los estudios observacionales fue de 1,08 (IC: 0,96 a 1,22), lo que indica que no hay diferencias. Además, 11 de las 14 revisiones no mostraron diferencias entre los diseños de los estudios, 1 encontró un tamaño del efecto más grande para los estudios observacionales y 2 encontró un tamaño del efecto más grande para los ECA. Por lo tanto, puede haber un ligero sesgo para que los ECA encuentren un tamaño de efecto mayor, en particular entre los estudios farmacológicos. No obstante, los autores señalan que la industria farmacéutica patrocinó la mayoría de estos ensayos (Dorsey et al., 2010), y el sesgo hacia la búsqueda de un efecto mayor puede deberse al apoyo de la industria o a que no se han publicado ensayos negativos (Lundh et al., 2012). En general, esta revisión amplia y sistemática concluye que los estudios observacionales arrojan resultados que son muy consistentes con los ECA, con un ligero sesgo hacia efectos más pequeños en los

estudios observacionales. Por lo tanto, los ensayos observacionales bien diseñados son legales para estudiar el cannabis en el mercado estatal y producirían hallazgos consistentes con los ECA.

Dada la necesidad apremiante que podría satisfacer los ensayos de efectividad observacional y comparativa, es importante considerar cómo diseñar cuidadosamente los senderos de observación prospectivos con cannabis para maximizar la validez interna y externa. Con ese fin, los investigadores se pueden apoyar en 3 recursos críticos: las directrices de la Agencia para la Investigación y la calidad de la atención médica para los ensayos de efectividad comparativa (AHRQ, 2017), la revisión de las prácticas Berger et al., (2012), la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR) (Ramsey et al., 2005). y el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente, consenso metodológico (Selby et al., 2012).

En cuanto a los ensayos observacionales de efectividad comparativa, el estudio observacional prospectivo es el diseño predominante. En este diseño, los pacientes eligen su tratamiento en lugar de ser asignados al azar. Es más probable que este diseño introduzca factores de confusión

que varían según las condiciones del tratamiento, lo que limita la validez interna en comparación con los ECA. No obstante, este diseño puede reforzarse dadas las siguientes condiciones. La presencia de consensos clínicos; esto significa que el paciente no tiene fuertes creencias acerca de la efectividad de las intervenciones disponibles que permitan influir en la selección de intervención, lo que disminuye la probabilidad de sesgo (Freedman, 2017). Por ejemplo, si no existen diferencias sistemáticas en las creencias de que un producto de cannabis funciona mejor que otro (p. Ej., potencia del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol [THC] y cannabidiol [CBD]), los estudios futuros sobre el cannabis probablemente se beneficiarían del equilibrio clínico. Además, cualquier confusión entre las condiciones se puede medir y modelar para eliminar esta variación de confusión (Cohen et al., 2013), y los diseños de investigación en los que los participantes actúan como su propio control (p. Ej., ABAB) pueden proporcionar un control adicional donde el equilibrio clínico no es típico. En este caso, las expectativas de los pacientes con respecto a la eficacia de un producto se pueden medir y eliminar estadísticamente (Rutherford et al., 2014). Emparejamiento por puntuación de propensión: se puede utilizar para emparejar participantes en distintas condiciones en un

conjunto de variables medidas, produciendo grupos que son estadísticamente equivalentes (Haviland et al., 2007).

Los ensayos de observación también suelen verse debilitados por la incapacidad de medir el grado de exposición al fármaco, y esto rara vez se aborda en el diseño del estudio (Berger et al., 2012). Cada vez está más claro que el grado de exposición a cannabinoides específicos y las proporciones de cannabinoides particulares entre sí pueden alterar los efectos agudos y a largo plazo del cannabis. Además, los diferentes cannabinoides tienen efectos muy diferentes, a veces opuestos (p. Ej., THC y CBD) (R de Mello Schier, et al., 2014), y algunos cannabinoides y metabolitos tienen ciclos de tiempo prolongados únicos (Bergamaschi et al., 2013). Para aclarar la exposición a diferentes cannabinoides, las mediciones de sangre detalladas tomadas a intervalos regulares durante el período de observación pueden proporcionar una cuantificación precisa. Este enfoque es relativamente fácil de implementar porque muchos laboratorios ahora pueden estimar la presencia de docenas de cannabinoides y metabolitos hasta 1 ng / mL (p. Ej., THC, CBD, THC-COOH, CBD-A, CBG, CBN, CBN-COOH, CBC, CBG-V, THC-V, THC-V-COOH y 11OH-THC) (Aizpurua-Olaizola et al., 2017).

Por último, se puede aumentar el rigor si se piensa críticamente sobre el diseño de los ensayos de observación de cannabis. El ISPOR apoya la suposición de que los estudios observacionales se aproximan a los ECA, pero es importante diseñar estudios observacionales con el mismo nivel de rigor que se seguiría para un ECA. Los objetivos, las hipótesis, la definición de los grupos de tratamiento, los análisis de poder, las consideraciones del tamaño de la muestra, la verificación de la muestra, la deserción y el plan analítico para los ensayos observacionales de efectividad comparativa deben aproximarse lo más posible a un diseño de ECA. Los diseños de ensayos de observación deben centrarse en las personas que están a punto de iniciar su primer tratamiento, conocido como diseño de “cohorte inicial” o “nuevo usuario” para evaluar la eficacia comparativa de los tratamientos farmacológicos (Ray y Hutchison, 2004). Al excluir a los consumidores de cannabis a largo plazo y centrarse en las personas que no han comenzado a consumirlo de forma regular para tratar su afección, este diseño reduce el sesgo debido a las diferencias en la probabilidad de deserción y otros problemas que surgen entre las poblaciones sin tratamiento y con experiencia.

La revisión de ISPOR cita un análisis reciente de la Women’s

Health Initiative, en el que se encontró que al limitarse a nuevos usuarios, los datos de observación y RCT coincidían en los efectos del reemplazo hormonal (Hannan, 2008). De manera similar, los diseños de los estudios pueden minimizar de manera prospectiva las diferencias entre los grupos al hacer coincidir las variables clave, evitando así sesgos que normalmente se resuelven mediante la asignación aleatoria. En resumen, varias características del diseño del estudio pueden facilitar la capacidad de los estudios observacionales para evitar sesgos.

Existe una necesidad crítica de evidencia que describa los efectos mecanicistas a corto y largo plazo del cannabis y cannabinoides específicos en enfermedades y estados de salud. ¿Qué dosis, períodos de exposición y vías de administración son más efectivas en condiciones y enfermedades específicas? ¿Existen dosis o preparaciones que agraven los estados patológicos o causen daño? Además, ¿cómo interactúa el cannabis con los tratamientos concomitantes? ¿Qué efectos secundarios afectan con mayor frecuencia la calidad de vida y se pueden mitigar? ¿Los efectos negativos o positivos difieren entre las etapas de desarrollo? ¿Las potencias más altas y las formulaciones más nuevas aumentan el riesgo de daños,

como enfermedades respiratorias, afecciones inflamatorias, enfermedades metabólicas o cánceres? ¿Han aumentado estos riesgos con la legalización?

Existe necesidad de acumular literatura empírica sobre el sistema endocannabinoide (que abarca los receptores y compuestos endógenos que interactúan con cannabinoides exógenos) para mejorar nuestra comprensión de la utilidad clínica del cannabis (Hillard, 2018). Estas preguntas de investigación abordan muchas condiciones de salud relevantes para los programas de investigación clínica relacionada con el cannabis para usos medicinales.

Los diseños de efectividad observacional, pragmática y comparativa del estilo de la Fase IV para el cannabis aclararían cómo se usa la droga en el mundo real, documentarían los beneficios potenciales y ayudarían a monitorear las consecuencias negativas y los efectos secundarios emergentes. La recomendación de Hutchison et al., (2019) es que, la investigación avance utilizando diseños observacionales posteriores a la comercialización que no sean intervencionistas, que no cumplan con la definición de ensayo clínico de los NIH, que no estén destinados a promover ningún producto en particular ni que sirvan como base para una indicación de la FDA para un ensayo clínico en particular y que redunden en beneficio de los pacientes.

Finalmente, otro desafío de la investigación de los posibles efectos en la salud del cannabis y los cannabinoides es la identificación de un método de administración del fármaco que sea aceptado por los participantes del estudio, que se pueda realizar en la mayoría de los sitios de investigación y que garantice una dosificación estandarizada.

REFERENCIAS

1. AHRQ Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria. (12 de abril de 2017). Guía de métodos para revisiones de efectividad y efectividad comparativa. Publicación AHRQ No. 10 (14) -EHC063-EF. www.effectivehealthcare.ahrq.gov
2. Aizpurua-Olaizola, O., Zarandona, I., Ortiz, L., Navarro, P., Etxebarria, N., y Usobiaga, A. (2017). Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis. *Drug testing and analysis*, 9(4), 626-633.
3. Anglemyer, A., Horvath, H. T., y Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
4. Araújo Ruiz, J. A., Arencibia Jorge, R., y Gutiérrez Calzado, C. (2002). Ensayos clínicos cubanos publicados en revistas de impacto internacional: estudio bibliométrico del período 1991-2001. *Revista Española de documentación científica*, 25(3), 254-266.
5. Bergamaschi, M. M., Karschner, E. L., Goodwin, R. S., Scheidweiler, K. B., Hirvonen, J., Queiroz, R. H., y Huestis, M. A. (2013). Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clinical chemistry*, 59(3), 519-526.
6. Berger, M. L., Dreyer, N., Anderson, F., Towse, A., Sedrakyan, A., y Normand, S. L. (2012). Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*, 15(2), 217-230.
7. Bernardez, M. (2007). Desempeño organizacional. Estados Unidos. AuthorHouse.
8. Cohen, J., Cohen, P., West, S. G., y Aiken, L. S. (2013). *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences* (Third; Routledge, Ed.).
9. Congreso de Colombia. (6 de julio de 2016). Ley 1787 de 2016. Por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009. bit.ly/2T2AmiB
10. Covarrubias-Torres, N. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia en México*, 31(2), 49-58.
11. Decreto 613 de 2017. Ministerio de Salud y Protección Social. Acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis. 10 de abril de 2017.
12. Decreto 811 de 2021. Ministerio de Salud y Protección Social. Acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis. 23 de julio de 2021.
13. Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., y Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5090), 1946-1949.



14. Dorsey ER, de Roulet J, Thompson JP, Reminick JI, Thai A, White-Stellato Z, Beck CA, George BP, Moses H. (2010). 3rd. Funding of US biomedical research, 2003-2008. JAMA.
15. Euromonitor International. (febrero de 2019). Cannabis Market Disruptor Handbook Part I: An Introduction. bit.ly/2xxCJx6
16. El Observatorio Colombiano de Cannabis Medicinal - OCCM. (8 de julio de 2021). Investigación, innovación y empresarismo Universidad CES. bit.ly/3sPXQab
17. Freedman, B. (2017). Equipoise and the ethics of clinical research. In Human Experimentation and Research (pp. 427-431). Routledge.
18. Fundación Canna. (2022). Cannabidiol (CBD). Consultado en febrero del 2022. bit.ly/3Bs1cDM.
19. García Cabrera, A. M., y García Soto, M. G. (2010). Ecosistema emprendedor para las empresas de base tecnológica. TEC empresarial, 4(1), 8-21.
20. García, E. C., y Sánchez, J. P. E. (2006). Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. Salud y drogas, 6(1), 47-70.
21. Godwin, M., Ruhland, L., Casson, I., MacDonald, S., Delva, D., Birtwhistle, R., ... y Seguin, R. (2003). Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. BMC medical research methodology, 3(1), 1-7.
22. Hannan, E. L. (2008). Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. JACC: Cardiovascular Interventions, 1(3), 211-217.
23. Haviland, A., Nagin, D. S., y Rosenbaum, P. R. (2007). Combining propensity score matching and group-based trajectory analysis in an observational study. Psychological methods, 12(3), 247.
24. Hielema, Leslie. (2013). Connecting Entrepreneurs to Success: Optimizing an Entrepreneurial Ecosystem. Orlando: Regional Chamber of Commerce.
25. Hillard, C. J. (2018). Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going?. Neuropsychopharmacology, 43(1), 155-172.
26. Hutchison, K. E., Bidwell, L. C., Ellingson, J. M., y Bryan, A. D. (2019). Cannabis and health research: rapid progress requires innovative research designs. Value in Health, 22(11), 1289-1294.
27. ICA Instituto Colombiano Agropecuario. (2021). Subgerencia Protección Vegetal - Certificación de Semillas. bit.ly/3h8uKg6
28. JIFE Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. (2013). Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2012. New York: Naciones Unidas. bit.ly/3Dw7aoC
29. JIFE Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. (2018). Informe 2017. Viena: Oficina de las Naciones Unidas.
30. León Cam, J. J. (2017). El aceite de Cannabis. Revista de la Sociedad Química del Perú, 83(3), 261-263.
31. López, J. (4 de septiembre de 2019). Potencial de las

- exportaciones de cannabis en Colombia sería mayor al petróleo. Agronegocios. bit.ly/3DwNfWv
32. Luce, B. R., Kramer, J. M., Goodman, S. N., Connor, J. T., Tunis, S., Whicher, D., y Schwartz, J. S. (2009). Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Annals of internal medicine*, 151(3), 206-209.
33. Lundh, A., Krogsbøll, L. T., y Gøtzsche, P. C. (2012). Sponsors' participation in conduct and reporting of industry trials: a descriptive study. *Trials*, p.146.
34. Mazzarol, T. (2014). Growing and Sustaining Entrepreneurial Ecosystems: What They Are and the Role of Government Policy. Documento de trabajo. Small Enterprise Association of Australia and New Zealand, Fremantle. bit.ly/3UmXIPI
35. Ministerio de Comercio Industria y Turismo [MinCIT]. (2017). Perfil económico departamento de Antioquia. Medellín: Ministerio de Comercio Industria y Turismo.
36. Ministerio de Justicia y del Derecho [MinJusticia]. (2019). ABC para solicitar las licencias de uso de semillas para siembra y cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo con fines médicos y científicos. Disponible en: bit.ly/3piRA9F
37. Ministerio de Justicia y del Derecho [MinJusticia]. (2021). Listado de inscripción de pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal. bit.ly/3DzXcSY
38. Moore, J. (1993). Predators and prey: a new ecology of competition. *Harvard Business Review*, 71(3), 75-86.
39. OMS Organización Mundial de la Salud. (2019). WHO review of cannabis and cannabis-related substances. Health products policy and standards. bit.ly/3frUPcU
40. OPS Organización Panamericana de la Salud. (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. República Dominicana: Conferencia. bit.ly/3FJMBI5
41. R de Mello Schier, A., P de Oliveira Ribeiro, N., S Coutinho, D., Machado, S., Arias-Carrión, O., A Crippa, J., ... y C Silva, A. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS y Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS y Neurological Disorders)*, 13(6), 953-960.
42. Ramírez, J. (2019). La Industria del Cannabis Medicinal en Colombia. Fedesarrollo. Asistentes de investigación: Naranjo, J. Torres, A.
43. Ramírez, J. M. (2019). La industria del cannabis medicinal en Colombia. Fedesarrollo. bit.ly/3WCyQ3U
44. Ramsey, S., Willke, R., Briggs, A., Brown, R., Buxton, M., Chawla, A., ... y Reed, S. (2005). Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value in health*, 8(5), 521-533.
45. Ray, L. A., y Hutchison, K. E. (2004). A polymorphism of the

- Q-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(12), 1789-1795.
46. Rivera, N. M. (2019). Los desafíos del cannabis medicinal en Colombia. Una mirada a los pequeños y medianos cultivadores. *Trasnational Institute TNI*. bit.ly/3T00yEv
 47. Rutherford, BR., Wall, MM., Glass, A., y Stewart, JW. (2014). The role of patient expectancy in placebo and nocebo effects in antidepressant trials. *J Clin Psychiatry*. P. 1040 - 1046
 48. S. E. de Investigación (2013). Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Madrid.
 49. Selby, J. V., Beal, A. C., y Frank, L. (2012). The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) national priorities for research and initial research agenda. *Jama*, 307(15), 1583-1584.
 50. Spigel, B. (2017). The relational organization of entrepreneurial ecosystems. *Entrepreneurship theory and practice*, 41(1), 49-72.
 51. Suero-García, C., Martín-Banderas, L., y Holgado, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(2), 77-87.
 52. Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales - UPOV (2012) Cáñamo: Directrices para la ejecución del examen de la distinción, homogeneidad y estabilidad, Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales, Ginebra.
 53. V. Suvarna. (2010). Fase IV del desarrollo de fármacos. *Perspect Clin Res*. 1 (2). págs. 57 - 60

Este libro es producto de un esfuerzo articulado entre La Escuela Contra la Drogadicción de Antioquia y la Corporación Ruta N por aunar esfuerzos desde la innovación, la investigación, la transformación cultural y la articulación interinstitucional a fin de avanzar en el posicionamiento de Medellín y Antioquia como referentes en Cannabis Medicinal y otros usos legales a nivel departamental, nacional e internacional. En este marco de actuación el libro presenta una revisión de los desarrollos y avances a la fecha en el ámbito departamental, nacional e internacional entorno al Cannabis medicinal, una revisión de protocolos de innovación, investigación médica, científica, farmacológica, cosmética y otros usos industriales del cannabis medicinal, algunas consideraciones bioéticas frente a la elaboración y prescripción de preparaciones magistrales a base de Cannabis en Colombia, por otro lado, se complementa con una mirada del ecosistema de cannabis medicinal en el departamento de Antioquia y una herramienta pedagógica e informativa para aquellas personas interesadas en esta temática, reconociendo que el avance normativo, científico e industrial, despierta cada vez mayor interés de la sociedad en la planta de cannabis por sus aportes a la salud y a la industria.

“Cada página de este libro es resultado del estudio y análisis juicioso de profesionales de la salud, de entidades gubernamentales y agremiaciones, que hoy presentan al lector, los mitos, límites, verdades, avances investigativos y leyes regulatorias del Cannabis, en un acto de reconciliación de la humanidad con estas plantas y sus beneficios para el medio ambiente, la salud, la alimentación humana y animal”

*Jaime Jurado Jurado Abogado Experto en Legislación
Presidente de la Federación Colombiana de Cannabis y Cañamo*

Escanéame



Versión digital

ISBN: 978-958-53417-3-9



9 789585 134173 9

