



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019**

**Elizabeth del Carmen Arteaga Silva**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología  
Bogotá, Colombia

2020



**Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019**

**Elizabeth del Carmen Arteaga Silva**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Toxicología**

Director:

Médico Psiquiatra, Miguel Cote Menéndez

Codirector (a):

Médico MsC Toxicología, Diana Pava Garzón  
Médico Epidemiólogo, Juan Pablo Alzate Granados

Línea de Investigación:

Comportamiento de las variables toxicológicas y de salud relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en sustancias psicoactivas

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología  
Bogotá, Colombia

2020



*Dedicatoria*

*A mis padres, quienes lograron lo que hoy celebro y me enseñaron que la dedicación y la disciplina permiten alcanzar la felicidad.*

*A mi familia que acompañó cada momento para seguir adelante.*

*A mi esposo quien motivó esta travesía y ahora es un sueño que cumplimos juntos.*

*A mi director de Tesis Dr. Miguel Cote y codirectores Dra. Diana Pava y Dr. Juan Pablo Alzate, quienes siempre creyeron y lograron el engrandecimiento de este trabajo.*

## Agradecimientos

A las instituciones y personas que me dieron la oportunidad de desarrollar y finalizar esta investigación:

Universidad Nacional de Colombia:

- Comité de ética Facultad de Medicina
- Departamento de Toxicología, Grupo de docentes.
- Laboratorio de Farmacia.

Clínica Nuestra Señora de la Paz:

- Comité de ética
- Programa REDES
- Dra. María de la Ossa – Médico Psiquiatra y coinvestigadora
- Dr. Jonathan Irreño Sotomonte – Psicólogo de adicciones y coinvestigador

Sub Red Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E Hospital Santa Clara:

- Comité de ética
- Centro de Atención en Drogodependencias
- Dr. Marcelo Hernández – Médico Psiquiatra y coinvestigador

Fundación Libértate

- Dra. Martha Suescun – Psicóloga

Dirección de Antinarcóticos de la Policía Nacional – DIRAN

Observatorio de Drogas de Colombia – Sistema de Alertas Tempranas

Y demás instituciones que permitieron la socialización de este proyecto de investigación: Asociación Mundial de Psiquiatría, Asociación Colombiana de Psiquiatría, XXII Agroexpo 2019, Hospital San Rafael de Pasto, Hospital Militar Central.

## Resumen

**Objetivo:** establecer la presencia de consumo de cannabis de alta potencia, definir sus efectos clínicos para compararlos con los efectos de cannabis de baja potencia en la población estudiada, finalmente complementar el espectro cannábico con revisión literaria de los efectos del cannabis sintético, que, aunque no se encontraron casos en esta investigación hay reportes del Observatorio de Drogas de Colombia que ya se encuentran en nuestro país.

**Metodología:** es un estudio observacional analítico de corte transversal que se realizó en dos grupos de usuarios de cannabis, la población de estudio fue de la ciudad de Bogotá por medio de la realización de entrevista semiestructurada y aplicación de instrumentos de evaluación de consumo de sustancias y su impacto.

**Resultados:** Se estudiaron dos grupos, cada uno de 29 participantes, un grupo con reporte de cannabis de alta potencia y un grupo con reporte de cannabis de baja potencia. Los hallazgos fueron: Las características sociodemográficas no demostraron tener una diferencia estadística significativa entre los dos grupos, la forma de presentación es un factor que define la concentración del cannabis, el de baja potencia se presenta exclusivamente como material vegetal; el patrón de dependencia se encuentra en la mayor parte del grupo de baja potencia, aunque ya hay casos en el grupo de alta potencia. Las alteraciones del afecto predominan en el cannabis regular mientras que los síntomas psicóticos predominan en el wax y los vaporizadores. Los efectos cardiovasculares demostraron diferencia significativa en algunas variables como frecuencia cardíaca y respiratoria además de cefalea, taquicardia y vértigo.

**Discusión:** la concentración de THC define si el cannabis es de alta o de baja potencia, con un punto de corte por literatura de 15%. Los hallazgos clínicos en la población estudiada confirman que entre mayor concentración de THC los efectos son de inicio de acción más rápida, más severos y con tendencia al desarrollo de síntomas psicóticos. Estos hallazgos son además compatibles con el análisis de dos muestras de cannabis de alta potencia, la cera conocida como wax y el aceite para vaporizar, en los que se encontraron concentraciones de THC de 61% y 50% respectivamente. Finalmente, el cannabis sintético reporta en la literatura concentraciones superiores al 70% y de hasta 90% de THC agravando la severidad de los efectos, considerándolo incluso como un factor de riesgo de mortalidad en otros países.

**Conclusiones:** la concentración de THC es directamente proporcional a la severidad de los efectos reportados por los pacientes. La presencia de síntomas psicóticos con

alteraciones de la conducta es más frecuente con el cannabis de alta potencia. Estas nuevas modalidades de cannabis pasan por un procesamiento químico por lo que se consideran drogas de diseño que causan cuadros toxicológicos severos en los usuarios. Hay desconocimiento de los efectos de los nuevos tipos de cannabis que deben identificarse inicialmente en lo clínico y además requieren de instrumentos analíticos que sean más específicos con la diferenciación de cannabinoides en una sustancia.

**Palabras clave:** Cannabis, Potencia, Efectos, Toxicología.



## Abstract

**Objective:** Establish the presence of high power cannabis consumption, define its clinical effects to compare with low power cannabis in the targeted population, and finally complement the cannabis spectrum with literary review about the effect of synthetic cannabis, that even though there were no cases found in this research, there is reports by the Colombian Drugs Observatory that it is already in our country.

**Methodology:** It is an observational analytical cross-sectional study that took place among two groups of cannabis consumers, the targeted population was from the city of Bogota through a semi-structured interview and the application of substance use assessment instruments and their impact.

**Results:** Two groups were studied, each with 29 individuals, one group had reports of high power cannabis use and the other had reports of low power cannabis use. The results were: the sociodemographic characteristics did not show to have a relevant statistical difference among both groups, the presentation of the product is a factor that defines the level of concentration of the cannabis, the low power one is presented as a vegetal material, the dependency pattern is found throughout the vast majority of the low power group, and same amount of cases with the same characteristics are reported in the high power group. The effect alterations predominate in the regular cannabis, while the psychotic symptoms prevail in the wax and the vaporizers. The cardiovascular effects demonstrate a relevant difference between some variables, such as heart and respiratory rate besides headaches, tachycardia, and vertigo.

**Discussion:** the concentration of THC defines if the cannabis is high or low power, with a cut-off point for literature of 15%. The clinical findings among the studies population confirm that the highest the THC concentration, the effect have a faster start, are more severe and have a tendency to develop psychotic symptoms. These findings are also compatible with the analysis of two samples of high power cannabis, the wax known as "wax", and the vaporizing oil, in which were found THC concentration levels of 61% and 50% respectively. Finally the synthetic cannabis reports among the literacy higher concentrations of 70%, and even up to 90% of THC, worsening the severity of the effects, which is consider a mortality risk factor in other countries.

**Conclusions:** The THC concentration is directly proportional to the severity of the effects reported among patients. The presence of psychotic symptoms with behavioral disturbances is more common with the high power cannabis. These new cannabis

modalities go through a chemical process, therefore they are considered designed drugs that cause severe toxicological symptoms among users. There is no knowledge about the effect of the new types of cannabis that must be clinically identified first, and that also requires analytical instruments that have to be more specific towards the differentiation of cannabinoids in a substance.

**Key words:** Cannabis, Potency, Effects, Toxicology.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>VII</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas.....</b>	<b>XV</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Planteamiento del problema.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Justificación .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Estado del arte.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Marco Teórico.....</b>	<b>13</b>
4.1 Cannabis de Baja Potencia.....	13
4.1.1 Tóxicocinética .....	14
4.1.2 Toxicodinamia .....	14
4.1.3 Efectos de la sustancia .....	16
4.2 Cannabis de alta potencia .....	17
4.2.3 Toxicocinética y Toxicodinamia .....	18
4.2.4 Efectos de la sustancia .....	19
4.3 Cannabinoides sintéticos .....	19
4.3.1 Toxicocinética .....	22
4.3.2 Tóxicodinamia .....	23
4.3.3 Efectos de la sustancia .....	24
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>27</b>
5.1 Objetivo general.....	27
5.2 Objetivos específicos.....	27
<b>6. Metodología y Resultados .....</b>	<b>28</b>
6.1 Obtención de la información .....	28
6.2 Muestreo.....	28
6.3 Grupos de Estudio .....	29
6.4 Análisis estadístico .....	29
6.4.1 Variables de Estudio .....	30
6.4.2 Variables Cualitativas.....	31
6.4.3 Variables Cuantitativas.....	36
<b>7. Consideraciones éticas .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Grupo de investigación.....</b>	<b>40</b>
<b>9. Discusión .....</b>	<b>41</b>

---

<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>48</b>
<b>11. Recomendaciones.....</b>	<b>50</b>
<b>A. Anexo: Instrumento ASSIST.....</b>	<b>51</b>
<b>B. Anexo: Escala CBCL.....</b>	<b>57</b>
<b>C. Anexo: Consentimiento Informado.....</b>	<b>63</b>
<b>D. Anexo: Asentimiento.....</b>	<b>65</b>
<b>E. Anexo: Análisis de muestras de cannabis.....</b>	<b>67</b>
<b>F. Anexo: Comité de ética Facultad de Medicina UNAL.....</b>	<b>71</b>
<b>G. Anexo: Comité de ética Clínica Nuestra Señora de la Paz.....</b>	<b>73</b>
<b>H. Anexo: Comité de ética Subred Oriente Hospital Santa Clara.....</b>	<b>74</b>
<b>I. Anexo: Autorización Fundación Libérate.....</b>	<b>76</b>
<b>J. Anexo: Artículo entregado para publicación.....</b>	<b>77</b>
<b>K. Anexo: Publicación de poster en el Congreso Mundial de Psiquiatría.....</b>	<b>78</b>
<b>L. Anexo: Presentación de simposio en el Congreso Nacional de Psiquiatría.....</b>	<b>79</b>
<b>M. Anexo: Presentación de investigación en programa Bioprospección de Cannabis.....</b>	<b>80</b>
<b>N. Anexo: Presentación de investigación en el Sistema de Alertas Tempranas – ODC.....</b>	<b>81</b>
<b>O. Anexo: Publicación de Alerta por el SAT con material de esta investigación... </b>	<b>83</b>
<b>P. Anexo: Publicación en página web de Policía Nacional.....</b>	<b>85</b>
<b>Q. Anexo: Presentación en II simposio regional de Salud Mental.....</b>	<b>86</b>
<b>R. Anexo: Presentación de la investigación en Simposio Neuropsiquiatría de Cannabinoides.....</b>	<b>87</b>
<b>12. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>89</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Ilustración 1. Distribución de Edad .....	31

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Variables de Estudio.....	30
Tabla 2. Variables Sociodemográficas .....	32
Tabla 3. Caracterización de Cannabis.....	33
Tabla 4. Efectos reportados.....	33
Tabla 5. Relación con policonsumo .....	34
Tabla 6. Antecedentes.....	35
Tabla 7. Variables Cuantitativas .....	36
Tabla 8. Efectos cardiovasculares.....	44
Tabla 9. Comparación de efectos según potencia del cannabis .....	46

## Lista de Símbolos y abreviaturas

<b>Símbolo</b>	<b>Término</b>
<i>THC</i>	9 $\Delta$ - tetrahidrocannabinol
<i>UNODC</i>	Organizaciones unidas contra la droga y el delito
<i>CBD</i>	Cannabidiol
<i>CS</i>	Cannabinoides sintéticos
<i>DEA</i>	Administración para el control de drogas
<i>SPA</i>	Sustancias psicoactivas
<i>NSP</i>	Nuevas sustancias psicoactivas
<i>ODC</i>	Observatorio de drogas de Colombia
<i>9-THCA</i>	Forma ácida de tetrahidrocannabinol
<i>CBD</i>	Cannabidiol
<i>CBDA</i>	Forma ácida de cannabidiol
<i>CBGA</i>	Forma ácida de cannabigerol
<i>CBCA</i>	Forma ácida de cannabicromeno
<i>GDP</i>	Difosfato de guanosina
<i>GTP</i>	Trifosfato de guanosina
<i>GPCR</i>	Receptor acoplado a proteína G
<i>AMPc</i>	Adenosin monofosfato cíclico
<i>MAPK</i>	Protein kinasa activada por mitógeno
<i>MAP</i>	Kinasa activada por mitógeno
<i>TGI</i>	Tracto gastrointestinal
<i>JWH</i>	John W Huffmann
<i>CP</i>	Charles Pfizer
<i>AM</i>	Alexandros Makriyannis
<i>HU</i>	Hebrew University
<i>EMCDDA</i>	Centro de monitoreo de drogas y drogas de abuso de Europa
<i>MDMA</i>	3,4-metilendioxi-metanfetamina
<i>LSD</i>	Dietilamida de ácido lisérgico
<i>QTc</i>	Intervalo electrocardiográfico entre ondas Q y T corregido
<i>ASSIST</i>	Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias
<i>CBCL</i>	Child Behavior Checklist
<i>GAF</i>	Global Assessment of Functioning
<i>PAS</i>	Presión arterial sistólica
<i>PAD</i>	Presión arterial diastólica
<i>PAM</i>	Presión arterial media
<i>FC</i>	Frecuencia cardíaca
<i>FR</i>	Frecuencia respiratoria
<i>AP</i>	Cannabis de alta potencia
<i>BP</i>	Cannabis de baja potencia





# Introducción

El consumo de sustancias psicoactivas es en la actualidad una problemática que afecta a la mayoría de los grupos de edad y por lo tanto es considerado un objetivo de estudio desde diferentes áreas (1). Históricamente se reconoce al cannabis como una sustancia con propiedades curativas y positivas; sin embargo, los efectos psicoactivos llevaron a preferir el uso recreativo. Es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo, misma situación que se ha encontrado en Colombia (2), en muchos casos es la iniciación de la enfermedad adictiva. Cuando su sustrato es natural, puede perder la percepción de nocivo y arraigar la justificación del consumo. Se conocen tres especies de la planta del cáñamo, la especie Sativa es el arbusto más alto con importante producción de fibra de cáñamo, adicionalmente su concentración de cannabinoides es la más alta respecto a sus familiares, genera efectos estimulantes y psicoactivos. La segunda especie es la índica, su estructura es un arbusto más pequeño y contiene una carga importante de metabolitos psicoactivos que además tienen efecto hipnótico y relajante. Finalmente, la especie ruderalis es de tamaño pequeño y con muy poco contenido de cannabinoides (3).

El consumo de estas especies ha generado gran variedad de alteraciones en las personas que las utilizan, el patrón de uso puede ir desde recreativo, si se consume de forma ocasional y no altera la vida diaria de una persona; en cuyas condiciones se buscan efectos como alteraciones sensorio-perceptivas y de la propiocepción; si el consumo incrementa la frecuencia de uso se lleva a condiciones de abuso y en ocasiones dependencia; para este último caso la sustancia se convierte en una necesidad para la vida diaria; por ejemplo, puede distorsionar la sensación de sueño y hambre volviéndolas más satisfactorias, si bien son fenómenos fisiológicos para el ser humano, en el contexto de un cuadro adictivo no logran darse en ausencia de la sustancia (4). La conducta adictiva es de curso progresivo (teniendo en cuenta que no todos los casos de consumo de cannabis llegan a dependencia), las sensaciones y emociones percibidas obedecen a la disregulación que el psicoactivo induce a nivel cerebral. Una característica importante de la adicción es la búsqueda de gratificación asociado a la tolerancia inicial que se genera; es decir, a mayor tiempo de consumo, se requieren mayores dosis para lograr el mismo efecto (4). Con el creciente deseo de repetir la experiencia está asociada la necesidad de intensificarla, y con ello nace la producción de especies híbridas, también conocidas como *crippy*, que por la manipulación de factores como el sexo de la planta, la polinización y el cambio de las condiciones de crecimiento pueden crear material vegetal que contiene mayor cantidad de componente psicoactivo y así poder potenciar los efectos, esto obedece a presencia de tetrahidrocannabinol (THC) que puede llegar entre 20 y 30% (5). Otra forma de manipulación de la sustancia que obedece al deseo creciente de consumo se enfoca en el

método en que se ingiere la misma. Actualmente se clasifica el cannabis como de alta o baja potencia según su concentración de THC, y se refuerza con estrategias de consumo que no son de combustión sino de evaporación de los cannabinoides logrando incrementar su cantidad y disponibilidad por inhalación y por lo tanto potenciar el efecto hasta tener consecuencias severas para la salud e incluso fatales (6).

El cannabis es una sustancia que ha demostrado generar alteraciones neurológicas y mentales con el uso y abuso, incluyendo trastornos afectivos y psicóticos además de la adicción; por lo cual se encuentra fiscalizado por la convención única de 1961 como una sustancia ilícita de control (3). En la última década se ha buscado una alternativa legal a esta sustancia con la producción de cannabis sintético (CS) (7). Introducidos al comercio como elementos aromáticos y con la especificación de no ser para consumo humano, sin embargo, quienes conocen sus propiedades psicoactivas iniciaron el consumo pretendiendo obtener diversos efectos con una sustancia que no pueda ser supervisada por las autoridades (8).

Los cannabinoides sintéticos aparecieron en la década de los años 70's en la industria farmacológica buscando opciones terapéuticas del sistema endocannabinoide, no se lograron resultados en ese momento y resurgieron en los últimos años por sus efectos psicoactivos (9). Son sustancias que no se sustraen de la planta del cáñamo ni están relacionadas con el cannabis, pero se conocen como moléculas que estimulan el sistema endocannabinoide igual que la marihuana, razón por la que podrían catalogarse también como cannabimiméticos (10).

Los cannabinoides sintéticos son sustancias modernas (drogas de diseño) con posibilidad de modificación en su estructura primaria, esta característica puede limitar la fácil y rápida identificación molecular. Se clasifican en 5 grupos según sus propiedades químicas y hasta la actualidad se encuentran en estudio para conocer sus características toxicológicas (11). Se ha encontrado que tienen una afinidad más alta que la marihuana por los receptores endocannabinoides y por ello los efectos son de características e intensidad diferentes, generalmente más potentes (12). Las descripciones clínicas incluyen desde severos estados de agitación psicomotora hasta episodios psicóticos graves en el campo de la salud mental (13) y alteraciones orgánicas severas y letales, como infarto miocárdico o hepatitis fulminante (14) (15).

En Colombia, se han identificado hasta el momento tres cannabinoides sintéticos (Dirección Nacional de Estupefacientes), y son escasos los reportes de intoxicación por estas sustancias, que se enmascaran en un aspecto inofensivo pero que implican riesgos de alto impacto en la salud de quienes están en contacto (16) (17).

# 1. Planteamiento del problema

El consumo de sustancias psicoactivas se considera una preocupación de salud pública a nivel global. El reporte mundial de las Organizaciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) informa que al menos el 5% de la población entre 15 y 64 años ha consumido alguna sustancia psicoactiva. Para Colombia del total de consumidores de drogas ilícitas el 87% confirman consumo de marihuana y de ellos el 75,1% consumo de crippy; el segundo estudio epidemiológico andino de consumo de sustancias en Colombia informa prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos por grupo de edad, el mayor nivel de prevalencia de consumo alguna vez en la vida es de 5.94% en mayores de 25 años, y en el último año es de 3.01% en el grupo de 21 a 22 años (26). La proporción de consumo por sexo es 1:4 femenino respecto a masculino (18).

En Colombia, se encuentran siembras de cannabis a lo largo del territorio nacional, el Informe técnico de la caracterización química, taxonómica y de mercado de la marihuana producida y consumida en el país logró la recolección de muestras de cannabis en varias ciudades: Bogotá, Medellín, Cali, Armenia, Barranquilla, Bucaramanga, Cartagena entre otras. La concentración más alta encontrada de THC fue en Medellín en donde se llegó a 18.91% con una media de 10.57% y como segundo cannabinoide más frecuente se encontró CBD en concentraciones de 0.09 – 1.39% (19).

Según el reporte de drogas de Colombia de 2017, el cannabis es la sustancia de mayor uso en el grupo de ilícitos, con prevalencia del 11,48% y dependencia del 3,27%. Se ha evidenciado incremento en la tendencia del consumo de 2 puntos porcentuales para cada categoría entre los años 2009 y 2017; los grupos de edad que más la consumen son de los 12 a 17 años y de 18 a 24 años (18).

Entidades gubernamentales han prestado atención para manejar la prevención y el tratamiento las conductas adictivas, sin embargo, es notable que el acercamiento a los psicoactivos en la población general es cada vez más temprano; los factores que influyen en esta característica incluyen la situación de consumo de adultos en el núcleo familiar, permisividad para el acceso a sustancias legales a temprana edad pese a las normativas legales vigentes, entre otros; no obstante, la falta de percepción de riesgo es una condición influyente en el adolescente que inicia el consumo experimental de sustancias. Percepciones que implican el fácil acceso al cannabis como lo reporta el informe sobre el consumo de drogas de Las Américas 2019, en el que la percepción de facilidad de acceso a la marihuana se encuentra alrededor del 45% para Colombia (20), la oferta en lugares públicos y el desconocimiento de los efectos han favorecido que la edad promedio de inicio de consumo de cannabis en Colombia sea de 10 años (18) (21). Los adolescentes de 12 a 17 años consideran que consumir cannabis una o dos veces puede ser riesgoso en un 48% y para los adultos jóvenes de 18 a 24 años, la percepción de riesgo es del 38% (21).

La potencia del cannabis respecto a los efectos psicoactivos depende de la concentración de THC, el cannabis de alta potencia se considera aquel que supera el 15% de THC en el material vegetal, éste ha demostrado incrementar la incidencia de episodios psicóticos severos hasta 5 veces más que el cannabis de baja potencia en Europa, tanto así, que, si la disponibilidad de esta sustancia se suspendiera, en varias poblaciones incluyendo Londres y Ámsterdam podrían suspenderse los casos de primer episodio psicótico por uso de psicoactivos, esto demuestra el impacto en la salud pública que genera este tipo de cannabis. La mayor disponibilidad de THC favorece mayor ocupación de receptores en el sistema endocannabinoide y en las vías dopaminérgicas, esto permite el desarrollo de síntomas tipo alucinaciones y delirios (22). Además, se ha encontrado que el consumo de esta sustancia no solo favorece la incidencia de episodios psicóticos, sino que agrava el pronóstico por la severidad de los síntomas y retraso en la búsqueda de atención médica (23).

Para la población es claro que se trata de una sustancia ilícita; si ante este panorama se presenta una opción de acceder a la sustancia ilícita más consumida en Colombia en una versión "legal", como puede suceder con la percepción de los cannabinoides sintéticos (CS), el atractivo para su consumo será mayor, pero en desconocimiento de los graves efectos.

Estudios realizados en Australia demuestran que las motivaciones para el consumo de los cannabinoides sintéticos son diversos, entre las que se encuentran: el que sea legal 39%, la facilidad de acceso 23%, el que no sea identificado por un test 8% o como un mecanismo para dejar el cannabis natural 5% (16). Se deja en evidencia que son sustancias peligrosas que se consumen bajo falsas creencias y desconocimiento del riesgo que implica esta actividad. En Estados Unidos se identificó que gran parte de los usuarios de CS tienen previo consumo de marihuana, reforzando la idea que un producto legal puede resultar menos nocivo (17) (24).

El CS es una de las drogas de diseño más recientemente estudiadas, en Florida (Estados Unidos) en población universitaria se documentó consumo de cannabis sintético en el 8% de la población, mientras que en Australia en un grupo de estudio de similares características se encontró que el 94% habían realizado consumo experimental, 45% consumo ocasional y 7% ya cumple características de dependencia (25). La encuesta Monitoring the Future de estudiantes en Estados Unidos reveló en 2017 que la marihuana sintética fue la segunda droga más utilizada después del cannabis, con una prevalencia del 11,4% (24).

Para Colombia se reporta prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos en población universitaria que varía de 2.21 en menores de 18 años hasta 5.94 en mayores de 25 años. (26).

La identificación de los cannabinoides sintéticos por métodos analíticos requiere de tecnología y capacitación constantes debido a la mutación estructural para la que estas sustancias se prestan, aunque algunas ya se encuentran fiscalizadas en la DEA como sustancias de control (27). En comparación con el cannabis natural los métodos de estudio analítico están menos disponibles y por ello pueden mantenerse sin ser identificadas.

Esta información puede indicar el inicio de la problemática asociada al consumo de cannabis de alta potencia y CS (dada su alta asociación de consumo previo de cannabis

natural), de manera que se podría esperar el incremento en la incidencia y prevalencia de las nuevas sustancias si se explora su caracterización durante la entrevista clínica.

Colombia ha iniciado el reporte de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) por medio del sistema de alertas tempranas desde el año 2016, en el que se identificaron 28 NSP, mientras que el reporte mundial ya lograba la identificación de 739. El observatorio de drogas de Colombia (ODC) reconoce la emergencia de estas sustancias como una preocupación debido al desconocimiento de efectos adversos y su fácil conversión molecular como estrategia para llegar al mercado y convertirse en una problemática adicional a la salud pública del país (18).

Se reconoce que hay escasa información toxicológica y por lo tanto dificultades en la evaluación de riesgo, más aún, cuando la literatura ha reportado casos de urgencias médicas y fatalidades (14) (15).

Por lo tanto, existen en la actualidad múltiples variedades del cannabis que dependiendo de su concentración de psicoactivo generan cuadros clínicos diferentes, los efectos más estudiados y reportados en la literatura son los de tipo neuropsiquiátrico y cardiovascular, este hallazgo motiva la pregunta de esta investigación.

*Pregunta de investigación:*

¿Cuáles son los efectos cardiovasculares y neuropsiquiátricos que se presentan con el consumo de cannabis de alta potencia y cómo se diferencian de los presentados por cannabis de baja potencia y cannabinoides sintéticos?



## 2. Justificación

El consumo de sustancias psicoactivas es una situación que conlleva a muchas problemáticas, altera el funcionamiento de un ser humano desde lo personal hasta lo social. La conducta del consumo se convierte en una práctica frecuente y la mayoría de sus usuarios la inician en desconocimiento de las consecuencias.

Los efectos de los psicoactivos pueden ser variados y dependen no solo de las características toxicológicas de la sustancia, sino también de factores emocionales, cognitivos y sociales, entre otros. Estas experiencias pueden resultar placenteras en la mayoría de los casos o con el desarrollo de síntomas desagradables en algunos otros. El cannabis en su naturaleza es definido como sano o natural, es justificado para muchos usuarios por los estudios medicinales actuales y es minimizado en su potencial efecto psicotrópico negativo; y aunque conocen la diferencia en la potencia del efecto se desconocen los riesgos cuando se trata de cannabis de alta potencia. Por otro lado, los cannabinoides sintéticos, que obedecen a esta designación por el órgano blanco en el que actúan, son valorados como una estrategia legal para consumir cannabis.

En este momento se puede encontrar una gran variedad de tipos de cannabis, que se diferencian en primera instancia por el proceso que reciben para su consumo. Estos van desde los menos procesados, conocidos comúnmente como tipo “corinto o cafucha”, siguiendo por híbridos como el “crippy”, en tercer lugar, están los cannabis de alta potencia como el “wax” y los vaporizadores y al final de la escala se encuentra el cannabis sintético. Esta caracterización permite establecer un espectro cannábico en donde para cada tipo se asocian efectos clínicos diferentes, entre mayor sea la disponibilidad de cannabinoides como sucede en la transición del cannabis de baja al de alta potencia o entre mayor sinergismo tengan los cannabimiméticos por los receptores endocannabinoides como en el caso de los CS, más potentes, diversos y severos serán los efectos.

Los cannabinoides sintéticos ejercen su efecto sobre los receptores del sistema endocannabinoide, los receptores CB1 se encuentran en mayor cantidad y con localización predominante en el sistema nervioso central, esta interacción es la responsable de los efectos psicoactivos. La afinidad de los CS en los receptores es total, indicando que la potencia de los efectos será de mayor intensidad. Por otro lado, los receptores CB2 están más relacionados con la función inmunológica y en general tienen poca participación en los efectos psicoactivos, sin embargo, los CS estimulan con mayor intensidad estos receptores amplificando y diversificando los efectos. En comparación con el cannabis natural que tiene afinidad parcial por los receptores CB1 y por lo tanto sus efectos son de menor intensidad, también tienen mínima interacción sobre los receptores CB2 (11).

Los efectos clínicos de la intoxicación por cannabis de baja potencia son de tipo depresor sobre el sistema nervioso central, entre ellos se observa somnolencia, sensación de relajación, enlentecimiento motor y cognitivo y alteraciones de la percepción tipo ilusión

(28); con el cannabis de alta potencia predominan los síntomas psicóticos severos, episodios convulsivos llegando a status y episodios de agitación (23); mientras que con los cannabinoides sintéticos el efecto es de tipo estimulante con incremento de las constantes vitales, agitación, inquietud motora y alucinaciones complejas (29).

La aparición de los cannabinoides sintéticos indican un alto riesgo de patologías como la adicción y los trastornos mentales; la magnitud de su respuesta al interactuar con el ser humano es de gran potencia y con consecuencias negativas sobre la salud y la vida. La percepción de ser un reemplazo de la marihuana minimiza los riesgos y potencia los patrones de consumo; incrementando la posibilidad de generar dependencia (30). De manera que se requiere evaluar la situación actual de estas nuevas sustancias y cómo afecta a los consumidores.

La problemática de consumo de las nuevas drogas psicoactivas requiere de estudio toxicológico, clínico y analítico que permita su identificación y el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento. En el momento se desconoce la situación de consumo de cannabis de alta potencia y de cannabinoides sintéticos en Colombia; si bien son sustancias que forman parte del sistema de alertas tempranas, la contextualización de los patrones de consumo y principalmente de los efectos que se presentan en la población colombiana es necesaria. Establecer el pronóstico, el tipo de sustancias que se encuentran en el país y qué resulta de la interacción con los usuarios es lo que motiva este trabajo de investigación.

Finalmente, se debe tener en cuenta que la condición de consumo de cannabis se fortalece según la oferta de la sustancia, es decir, en la actualidad la sustancia de mayor disponibilidad para la venta ilegal es el crippey, según lo refieren los usuarios. Esto implica que ya se puede encontrar un fenómeno de tolerancia social debido a la presencia de cannabis con altas concentraciones de THC como principal opción de compra. Ante este panorama y según el proceso fisiopatológico del cannabis, preocupa que las alteraciones en la salud tienden a la gravedad, el consumo de cannabis de alta potencia ha registrado mayores complicaciones en los procesos de tolerancia, dependencia y abstinencia, por lo tanto, la mayor parte de la población que lo consume puede caer en esas consecuencias y agravar las posibilidades de tratamiento y pronóstico.



### 3.Estado del arte

El cannabis como un producto vegetal y natural cuenta con amplio estudio en la caracterización de sus especies, efectos, toxicocinética y toxicodinamia y en el proceso de señalización sobre los receptores CB1 y CB2 además de las consecuencias cognitivas a corto y largo plazo. Sin embargo, en los últimos años con la nueva forma de consumo del cannabis se encuentra una variante en la concentración de THC que genera un cuadro clínico diferente y cuyo pronóstico es aún desconocido (3).

El cannabis de alta potencia nace a partir de la necesidad de los usuarios de incrementar los efectos psicoactivos, esto como una condición propia de la enfermedad adictiva llamada tolerancia. La búsqueda de estas variaciones deriva en la investigación de las propiedades y características de la planta. La biosíntesis de los fitocannabinoides inicia con la estructura química que se caracteriza por la presencia de 21 átomos de carbono en sus formas ácidas: 9-THCA, CBDA, CBGA, CBCA (son las únicas que puede sintetizar la planta), acompañadas de un grupo carboxilo que es inestable y al estar expuesto a la luz o el calor sufre el proceso de descarboxilación, de esta manera, las formas ácidas pasan a formas neutras que generan el efecto psicoactivo: 9-THC principalmente y otros cannabinoides como CBD (cannabino), CBG (cannabigerol) y CBC (cannabicromeno) (3).

Los fitocannabinoides se sintetizan en los tricomas glandulares que contienen cannabinoides y terpenos, en los tricomas se pueden almacenar hasta el 25% de fitocannabinoides, principalmente en los tricomas capitados pedunculados que aparecen en la floración, en menor contenido se encuentran en hojas de follaje y tallo y es casi nulo en las raíces (3).

Con base a esta información, se sabe que las flores son el principal producto de la planta para procesar y generar mayores efectos. La exposición a luz y calor como factores de descarboxilación ha inducido la búsqueda de productos que favorezcan la disponibilidad de THC, así se han desarrollado el “wax o cera de cannabis”. Este producto pasa por un proceso de calentamiento para lograr la evaporación de los cannabinoides sin llegar a la combustión, de esta manera hay mayor cantidad de THC libre y disponible para llegar a SNC. El mismo principio aplica a la extracción de aceite de cannabis utilizado en los cigarrillos electrónicos, que cuentan con un control de temperatura para alcanzar la evaporación ideal que libre los cannabinoides. Esta modalidad facilita el consumo en ambientes públicos debido a que al no hacer combustión no hay modificación sobre la

estructura de los terpenos (encargados de liberar el aroma de la sustancia) y por lo tanto el vapor es inodoro (6).

Continuando con la exploración de sustancias que incrementen la experiencia psicoactiva, aparecen los CS, inicialmente con la observación de intoxicaciones de características clínicas diferentes y sospechando la presencia de una nueva sustancia, se encontró que se trataba de moléculas que previamente se habían estudiado con objetivos farmacológicos sobre el sistema endocannabinoide.

Se retoma el interés sobre dichas sustancias y se realizó el proceso de caracterización desde diferentes estudios, cada serie denominada según su mentor, así, que se cuenta hasta el momento con las series JWH por Jhon W Huffmann, la serie CP estudiada por Charles Pfizer, la serie HU estudiada por la Universidad Hebrea y la serie AM descrita por Alexandros Makriyannis. Cada una de ellas contiene una cantidad diferente de moléculas que obedecen a un funcionamiento similar sobre el sistema endocannabinoide (16).

Los CS se caracterizan por promover un efecto generalizado y total en términos de acoplamiento a los receptores CB1 y CB2, esto implica una intensidad de señalización diferente a la que se observa con el cannabis natural. De esta interacción se pueden observar cambios en la presentación de los efectos a corto plazo, es decir, los casos encontrados son de características nuevas para el contexto clínico. También se ha encontrado que ese mismo impacto de acción sobre el sistema endocannabinoide genera cambios en la estructura de los receptores neuronales, de manera que es posible que dicha transformación se manifieste con cambios a largo plazo que sean irreversibles y se observen alteraciones del afecto, el pensamiento o la conducta del individuo. En la actualidad, los reportes de casos están innovando en cuadros de consumo experimental, abuso y en menor grado dependencia, y se carece de la descripción de consecuencias a largo plazo (13).

En los estudios encontrados, se han adelantado descripciones toxicológicas desde el perfil bioquímico de los CS, se ha logrado dilucidar el mecanismo de acción a partir de estudios en animales y casos que llegan a los servicios de urgencias, y también se ha logrado hacer la descripción de casos clínicos que se caracterizan por tener una gran variedad de síntomas desde la euforia hasta la muerte, inclusive, se considera a los CS como unas sustancias que pueden incrementar el índice de mortalidad. Debido a la estimulación masiva de CB2 se puede esperar una gran variedad de síntomas que afecten a uno o varios sistemas a la vez (14) (15).

La estructura química del cannabis natural es estable, con criterios de estudio y reconocimiento ya definidos (31), por el contrario, la estructura química de los CS es de naturaleza variable, se compone de grupos indoles asociados a una cadena en la que cualquier adición de un grupo químico puede generar cambios en la estructura original y dar lugar a un nuevo psicoactivo. Esta condición ha generado una de las principales dificultades en el estudio de los CS, dado que por ser tan flexibles al cambio resulta difícil la estandarización de moléculas que se puedan regular y catalogar como ilícitas (56).

A nivel mundial se cuenta con estudios en poblaciones limitadas y con poca información

de incidencia y prevalencia, uno de los que más aporta en este campo es el Informe Europeo de Drogas (24), a nivel clínico se han realizado desde reportes de caso hasta caracterización de los efectos por el mecanismo de acción y a nivel analítico se conoce el método de estudio identificatorio para los CS que se realiza por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y en algunas poblaciones se cuenta con pruebas de tamizaje por inmunoensayo (57).

En Colombia, los CS se han identificado desde el sistema de alertas tempranas del Observatorio Nacional de Drogas, inspecciones de la Dirección Nacional de Estupeficientes aseguran la presencia de estas sustancias en el país, sin embargo, la información respecto a casos clínicos es escasa y un reporte de prevalencia en 2016 sin tener actualizaciones hasta el momento (21).

Este trabajo de investigación, espera ser el punto de partida para el reconocimiento de esta problemática y favorecer la identificación temprana de casos desde lo clínico y lo analítico ahondando en el estudio toxicológico de los diferentes tipos de cannabis. Es claro que en Colombia la mayoría de los usuarios de sustancias psicoactivas ejercen el policonsumo, de manera que la interacción con una nueva molécula puede dar lugar a características clínicas propias de esta población y que requieran de estudios diferenciales.



## 4. Marco Teórico

### 4.1 Cannabis de Baja Potencia

La marihuana es una planta de cáñamo, de la que se han encontrado tres especies, la especie *cannabis sativa* es la que tiene mayor contenido de delta-9 tetrahidrocannabinol (delta-9-THC) que es el principal componente psicoactivo; por lo tanto, produce más efectos de este tipo. Esta planta tiene una historia ancestral por sus usos en varias culturas desde tiempos remotos; se ha utilizado con fines terapéuticos, religiosos y en los últimos años su uso se hace con intención recreativa y en el contexto de una patología adictiva. En la sociedad es conocida con varias denominaciones como: yerba, maría, María Juana, mota y también se nombra según el tamaño del “porro” que la contiene, que va desde “calillo” hasta el “Bob Marley” (5).

El cannabis es la sustancia ilícita que más se consume en Colombia (21), es una sustancia que se ha estudiado desde hace miles de años y en ese transcurso se le han identificado muchas propiedades, hasta 1925, año en el que fue declarada por la Convención de Génova como sustancia ilegal y peligrosa. Desde entonces se ha incrementado la investigación en sus usos terapéuticos, pero también psicoactivos como una droga de abuso (25).

Entre los componentes activos de la marihuana se encuentran los fitocannabinoides de los cuales se estudian aplicaciones terapéuticas (31), algunas relacionadas con el manejo de dolor y patologías neurológicas, adicionalmente se encuentran los terpenoides que junto a los fitocannabinoides podrían modular los efectos psicoactivos (32) (33).

El inicio del consumo del cannabis se da principalmente durante la adolescencia; el efecto psicoactivo se deriva del metabolito delta-9-THC, aunque se han identificado más de 100 metabolitos en la planta. El inicio y el tiempo del efecto pueden variar según la vía de ingreso y la concentración de la misma. El efecto aparece por la unión del metabolito a los receptores cannabinoides (CB1 principalmente) que se encuentran en el sistema nervioso central y que influyen en los sistemas cognitivos, motores, de memoria y emocionales (34) (35); los receptores CB1 son los más estudiados en la dependencia a cannabis por su posible afinidad a otras sustancias con potenciales efectos adictivos y terapéuticos (36). Si el consumo es repetitivo se instauran los procesos de dependencia y abstinencia; los efectos del consumo pueden variar, desde una sensación de relajación hasta episodios de ansiedad, psicosis, fallas amnésicas y alteraciones motoras y de coordinación.

### 4.1.1 Tóxicocinética

La vía de ingreso del cannabis es principalmente la inhalatoria, esta acción requiere de unas condiciones según las cuales puede variar la disponibilidad de la sustancia; entre ellas la velocidad, profundidad y frecuencia con que se realizan las aspiraciones. En segundo lugar, está la vía oral por alimentos preparados con marihuana.

Vía inhalatoria: ingresa a sistema respiratorio y alcanza su máxima concentración entre 3 a 10 minutos después con biodisponibilidad que llega al 35% (38).

Vía oral: tiene una absorción lenta con concentraciones que pueden tardar en encontrarse hasta 120 minutos, pasa por degradación gástrica llegando a disponibilidad de hasta el 90%, principalmente si hay facilitadores como alimentos liposolubles (38).

La distribución inicia en el primer compartimiento (plasma) hasta en el 90%, en donde se une a proteínas liposolubles y en menor proporción a albúmina. El volumen de distribución es de 2.5 a 3 L/K y llega con facilidad al segundo compartimiento (tejidos vascularizados como hígado, corazón, tejido adiposo, pulmón, bazo, corteza adrenal, tiroides e hipófisis), además cruza la barrera feto placentaria alcanzando concentraciones en el feto similares a las de la madre (4).

El cannabis se metaboliza a nivel hepático por la vía de citocromo CYP2C9 y su producto es un único metabolito biológicamente activo, el 11-OH-delta 9-THC, que se inactiva por carboxilación y se glucuronida antes de la excreción (34). Se han encontrado hasta 100 metabolitos inactivos adicionales y otras vías implicadas del citocromo como CYP3A y CYP2B (4).

La excreción del cannabis dependerá de la dosis y la frecuencia del consumo, la principal vía de excreción es la gastrointestinal seguida de la urinaria.

### 4.1.2 Toxicodinamia

El cannabis se une a los receptores específicos del sistema endocannabinoide CB1 y en menor medida a los receptores CB2, por medio de proteínas G (38).

El sistema endocannabinoide fue descubierto en el año de 1964 con el hallazgo estructural de su principal receptor, el CB1, ubicado principalmente a nivel de sistema nervioso central, posteriormente se logró la caracterización del receptor CB2 encontrado en el sistema inmunológico. En la actualidad se han dilucidado los procesos del funcionamiento de este sistema que incluyen ligandos, proteínas y cómo es su señalización (38).

El receptor más estudiado es el CB1, por su localización en sistema nervioso está involucrado con los efectos psicoactivos de los cannabinoides. Se localiza en la corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo y cerebelo como organelos principales del cerebro

(4). Dado que estos receptores se encuentran a nivel pre-sináptico se considera que pueden influir en la liberación de otros neurotransmisores. En el proceso de la adicción se describe desensibilización de los receptores CB1, condición que podría estar relacionada con la tolerancia y a largo plazo disminución en la cantidad de los mismos (39).

Los segundos receptores identificados en el sistema endocannabinoide son los CB2, localizados primariamente en linfocitos, leucocitos y en tejidos como el bazo, médula ósea, pulmones, timo, hígado y páncreas; están relacionados con la respuesta inmune. La activación de los CB2 es inmunosupresora, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, mejora la producción de antiinflamatorios e induce la apoptosis de células inmunitarias, además de suprimir la quimiotaxis de macrófagos. También tiene efectos analgésicos. Se investigan medicamentos que actúen sobre CB2 en modulación de cáncer, proliferación celular, metástasis y angiogénesis. Los CB2 no se expresan principalmente en SNC, pero son regulados por algunas regiones como la médula espinal en respuesta a lesión o enfermedad (40).

Los cannabinoides se enlazan a los receptores con moderada o alta afinidad, después los ligandos cannabinoides pueden modular la actividad del receptor y su cascada de señales hacia abajo por tres vías:

1. Por activación del receptor con incremento de su actividad (agonistas parciales y totales).
2. Por bloqueo del receptor los ligandos no alteran su actividad (agonista neutral)
3. Por disminución de la actividad del receptor (agonista inverso – antagonista) (41).

El acoplamiento se hace a las proteínas Gs y Gq heterotriméricas, en ciertas circunstancias, los receptores cannabinoides se acoplan primariamente a las proteínas Gi/o. Las proteínas heterotriméricas se componen de subunidades alfa, beta y gamma, y se forman con la subunidad alfa unida al difosfato de guanosina (GDP). Un agonista unido al receptor GPCR (Acoplado a proteína G) promueve un cambio conformacional en el receptor e induce una interacción del receptor con la proteína G. Esta interacción cataliza el intercambio del GDP por GTP activando la proteína G heterotrimérica causando la disociación de las unidades de la proteína G en un monómero activo G alfa – GTP y el dímero G beta-gama (41) (31).

Las subunidades activadas y disociadas interactúan con varios componentes celulares en sentido descendente para producir múltiples cascadas de señalización. Por ejemplo, las unidades G alfa i/o activadas por el receptor CB1 inhiben la actividad de la enzima adenil ciclasa (una proteína de membrana) que cataliza ATP para el segundo mensajero AMPc. Se disminuye la concentración de AMPc y por lo tanto disminuye la transcripción de genes como respuesta. Las subunidades G alfa activadas por CB1 también modulan el gen expresado en la activación de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) al tiempo que modifican la actividad de canales iónicos (41).

Las subunidades G beta-gamma inhiben la apertura de múltiples canales voltaje dependientes de calcio y activan la proteína G acoplada rectificando internamente los

canales de potasio; ambos hiperpolarizan la neurona y disminuyen la probabilidad de inducir un potencial de acción. La hiperpolarización neuronal inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores, principalmente de glutamato (excitatorio) y GABA (inhibitorio), así, el receptor CB1 produce un efecto inhibitorio sobre la función neuronal. De forma importante, el CB1 media la supresión de la acción inhibitoria de las neuronas gabaérgicas en la proyección al núcleo accumbens y bloquea la inhibición de las neuronas dopaminérgicas en ese sitio, resultando en un incremento local de dopamina y activación de la vía mesolímbica de la dopamina. Esta acción contribuye a reforzar el sistema de recompensa y el abuso asociado al uso de cannabinoides (42).

En contraste a los receptores CB1, los CB2 no son regulados por el calcio tipo Q o no son rectificadas internamente por los canales de potasio.

Hay muchas vías que pueden ser alteradas al activar los receptores cannabinoides, incluyendo de tipo celular, tisular, de subtipos de receptores, por homo o heterodimerización con otros receptores y según el ligando particular que active el receptor (42).

Adicionalmente, los CB1 promueven la conservación de energía en tejidos periféricos como en tejido adiposo, hígado, músculo, TGI, páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides y paratiroides. Los antagonistas CB1 se han estudiado como agentes terapéuticos de la obesidad. También se expresan en los testículos, útero, tubas uterinas y placenta y se ha reportado como necesario su buen funcionamiento para una reproducción exitosa, incluyendo el adecuado desarrollo neural embrionario y fetal, por ello, la exposición prenatal a la marihuana se puede relacionar con alteraciones en el desarrollo (33).

### **4.1.3 Efectos de la sustancia**

Los efectos agudos pueden ser variados e influenciados por algunas condiciones en las que se realiza el consumo, incluyendo los factores toxicocinéticos, estado emocional y estimulantes externos. Inicialmente produce un efecto estimulante como euforia, sensación de relajación, alteraciones de la percepción y en ocasiones ansiedad, se puede seguir de somnolencia y exacerbación de alucinaciones auditivas, visuales o táctiles; también se encuentra alteración de la memoria y enlentecimiento motor (38).

A nivel sistémico se pueden encontrar alteraciones cardiovasculares como incremento del gasto cardiaco, de la frecuencia cardiaca y vasodilatación, puede presentarse incremento de la presión arterial en posición decúbito con aparición de hipotensión ortostática. También puede producir broncodilatación y a nivel gastrointestinal disminución del peristaltismo.

Cuando el consumo es crónico los efectos observados hacen parte del proceso de enfermedad adictiva con síntomas de tolerancia, abuso, dependencia y abstinencia. Este cuadro enmarca las alteraciones mentales como presencia de episodios psicóticos llegando a diagnóstico de esquizofrenia, síntomas depresivos, síndrome amotivacional, trastorno de ansiedad y distimia (35).



En estudios animales se ha observado que si el hipocampo se expone al THC en la infancia o adolescencia se presentan dificultades en el aprendizaje y la memoria en ciclos vitales posteriores, estas alteraciones incluyen cambios estructurales del área afectada (43) (28).

El consumo de cannabis también ha demostrado alteraciones del funcionamiento cognitivo por el alto grado de integración y conectividad neuronal que se requieren para el desarrollo de funciones mentales superiores, cuando el consumo es recurrente, dichas habilidades pueden verse afectadas por la sustancia (43); la reducción de la espasticidad neuronal a nivel de la corteza prefrontal responsable de las funciones ejecutivas también se encuentra comprometida llegando incluso a disminución del nivel de coeficiente intelectual (28).

Cuando el consumo de cannabis se cronifica se genera disfunción cerebelosa por incremento en la expresión de marcadores neuro inflamatorios de la neuroglia; que se manifiestan con dificultades de la motricidad fina y de incoordinación en los movimientos (44). También se han descrito alteraciones de los cannabinoides sobre las motoneuronas con disminución de la potencia sináptica, resultando en síntomas como ataxia y disartria.

Por otro lado, se estudian los efectos potencialmente terapéuticos del cannabis, estudiando su beneficio en el manejo del dolor en patologías como esclerosis múltiple y casos de espasticidad o espasmos dolorosos (45) (46). Estos estudios hacen énfasis en que los efectos terapéuticos incluyen un diseño de estimulación selectiva de los receptores CB1 y CB2 según el efecto que se busque y en una intensidad que no implique sobrestimulación de los receptores; dado que se han encontrado casos en que la terapia con cannabis medicinal puede llevar conductas de abuso de la sustancia y finalmente utilizarla con fines recreativos, ello puede presentar efectos nocivos (psicoactivos) incluyendo deterioro cognitivo (47).

La planta de marihuana produce muchos fitocannabinoides farmacológicamente activos, como el cannabidiol, tetrahidrocannabivaran y cannabicromeno, que se encuentran en estudio de aplicaciones terapéuticas incluyendo la abstinencia de cannabis, inflamación, epilepsia, cáncer y esquizofrenia; la marihuana también contiene terpenoides que pueden potenciar los efectos de los fitocannabinoides, esta combinación puede disminuir la actividad del THC. Estos “cannabinoides moduladores” no psicoactivos se han detectado en los productos K2 (45).

## 4.2 Cannabis de alta potencia

El cannabis de alta potencia es un producto desarrollado con cepas de alto contenido de THC y cuya extracción se hace de la planta, el más conocido hasta el momento es el aceite de Hachís que se extrae con disolventes que son evaporados para mejorar la concentración de los cannabinoides, los solventes más frecuentemente utilizados son el gas butano y el dióxido de carbono líquido y presurizado. Una vez conseguido el extracto se expone al calor evitando la combustión, por este método, se ha encontrado disponibilidad de cannabinoides tipo THC de hasta el 60%. Este método de consumo llamado dabbing inició en países como Alemania y Estados Unidos (48).

Para poder obtener los efectos psicoactivos de la planta, la preparación del material vegetal puede incluir el calentamiento previo a la combustión, en ese proceso hay una pérdida parcial de cannabinoides; cuando se procesa por extracción con gas butano se evita la exposición al calor dejando mayor cantidad de cannabinoides disponibles en el momento del consumo.

El mecanismo habitual por el que se inhala el cannabis ha demostrado que puede generar pérdidas en la concentración de cannabinoides por la pirolisis (por destrucción en el filtro, el papel o las colillas) y por las corrientes de aire que se generan en el momento de la inhalación, mientras que con la evaporación el direccionamiento del vapor en un dispositivo cerrado, disminuye dichas pérdidas, no quedan restos, y la sustancia se evapora por completo.

La combustión del cannabis requiere temperaturas de 500-900°C, la evaporización o el dabbing requieren temperaturas más bajas, esto puede estar asociado a la conservación de terpenos, en esta modalidad las temperaturas alcanzadas están entre los 340-480°C, las altas temperaturas causan degeneración de los cannabinoides y las bajas los conservan. En una inhalación regular por combustión se calcula que se encuentra 0.5g de cannabis con THC al 15% mientras que un dab promedio de 50mg puede tener una concentración de THC de hasta 70%.

### **4.2.3 Toxicocinética y Toxicodinamia**

La concentración de cannabinoides no varía el proceso toxicocinético de la sustancia, sin embargo, si se encuentra diferencia en su concentración y en el tiempo de ventana que permita la identificación de la sustancia. Se ha encontrado que en usuarios con consumo pesado definido como más de 4 ocasiones por semana, los valores de la concentración máxima son más altos que en consumidores ocasionales; en ausencia de consumo se pueden encontrar concentraciones bajas que son similares a las encontradas en usuarios ocasionales. El tiempo de eliminación también se incrementa según la cantidad y la concentración de la sustancia ingerida, la vida media de eliminación puede sobrepasar las 41,9 horas (49).

El proceso toxicodinámico tiene las mismas características que el cannabis de baja potencia, sin embargo, si hay incremento en la frecuencia con que se consume la sustancia y en la concentración de cannabinoides se han encontrado dos factores que favorecen el desarrollo de los síntomas psicóticos: el incremento de la liberación de dopamina en la vía nigroestriatal, observado por tomografía con emisión de positrones y de forma posterior una mayor sensibilidad de los receptores de D2 y D3. Este hallazgo se ha reforzado en observación de variaciones genéticas en las que la misma hipersensibilidad favorece el desarrollo de episodios psicóticos (50).

#### 4.2.4 Efectos de la sustancia

El cannabis de alta potencia incrementa 5 veces la posibilidad de sufrir un trastorno de tipo psicótico. Esto se relaciona con el hecho de que el cannabis de alta potencia a la vez que contiene altas concentraciones de THC contiene bajas o incluso nulas concentraciones de CBD y por lo tanto el riesgo es mucho mayor. Esto se ha demostrado con experimentos en que la administración de CBD vía oral previo al consumo de THC reduce significativamente la aparición de psicosis. Así mismo se ha encontrado que los episodios psicóticos aparecen hasta con 6 años de anticipación en estos usuarios si se compara con personas que no consumen cannabis (50).

El funcionamiento cognitivo, social y neurológico se deteriora cuando hay consumo de cannabis de alta potencia, y el pronóstico tiende a mantenerse con baja funcionalidad. El cannabis de alta potencia ha demostrado alteración estructural cerebral con disminución del volumen del hipocampo y perturbación en las conexiones de la sustancia blanca con el cuerpo calloso. Esta condición se manifiesta como deterioro en la función ejecutiva, capacidad de mantener la atención y pobre capacidad verbal en tareas que no requieran el uso de memoria. Además de disminución del coeficiente intelectual de hasta 6 puntos. Estos hallazgos se consideran más severos en aquellos usuarios que inician el consumo de cannabis de alta potencia antes de los 17 años, incluyendo mayor dificultad en culminar estudios de secundaria y universitarios. Con el consumo a edades tempranas se produce degeneración del sistema endocannabinoide y a su vez impacta en otros sistemas neurotransmisores de forma negativa (50).

### 4.3 Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos se desarrollaron en la década de los 70s, en búsqueda de vías cannabinoides terapéuticas, estos estudios fueron desarrollados por Pfizer; sin embargo, en 2008 en Alemania se describieron los primeros consumos con fines recreativos, desde entonces, se han comercializado como un sustituto de la marihuana en un contexto legal, en forma de inciensos y hierbas que se pueden fumar. Se descubrió en ese entonces una sustancia con 5 componentes reportados en los CS: JWH-018, CP 47,497 y C6, C7, C8 análogos (42).

Algunos CS se han identificado como terapéuticos, aquellos que son derivados del dibenzopireno como la nabilona o dronabinol, tienen efecto antiemético y orexigénicas en la anorexia y se estudian sus efectos neuroprotectores en enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson o en la modulación de células inflamatorias(47).

Los agonistas de receptores cannabinoides son también llamados cannabimiméticos, en 2008 se detectaron dos cannabimiméticos en la sustancia Spice: ciclohexilfenol (CP 47, 497

C8) y aminoalquilindol (JWH-018). Fueron diseñados como hierbas de aromaterapia o sales de baño, se comercializan con diversos nombres Bombay Blue, Ex-ses, Experience-Chill, Ice Bud Extra Cold, Herbal Dream, Mojo, Moon Rocks, Red Magic, Space Truckin', Spice Gold Spirit, Spice Tropical Synergy, SpiceWorld y Yucatan Fire, son nombres llamativos y su costo por sobre de presentación está entre los 9-12 euros ó 10-20 dólares. Se conocen 150 cannabimiméticos aproximadamente (51).

Huffman detectó después en Spice: aminoalquilindoles, fenacetilindoles y naftoilpirolles, otros compuestos químicos cannabimiméticos incluyen: ciclohexilfenol (CP) compuesto sintetizado por Pfizer en 1970, HU sintetizado por Raphael Mechoulam y la Universidad Hebrea en 1960 y los benzoilindoles (AM) sintetizados por Alexandros Makriyannis o RCS producidos por Research Chemical Suppliers. Todas moléculas estructuralmente diferentes del 9 – delta – THC, excepto el HU-210(9).

Según el centro de monitoreo de drogas y drogas de abuso de Europa (EMCDDA), se reportó para 2012 prevalencia de consumo de CS del 5% en clubes del Reino Unido para usuarios entre 16 y 64 años, con un previo estimado entre 2010 y 2011 de 0,2% y entre 2011 y 2012 0,1%. En Frankfurt (Alemania) el promedio de uso fue del 5% entre los 15 a 18 años en 2013(52). En Francia en 2014 una encuesta global de adultos entre 18 a 64 años reveló que el 1,7% experimentaron, es más frecuente el uso en hombres menores de 35 años y el estudio ESCAPAD reportó consumo del 1,7% de adolescentes de 17 años. En USA se reportó uso de Spice en el 5,8% de adolescentes entre 14 y 18 años para 2014. Se considera que las principales razones para su uso son lograr efectos similares a los del cannabis y evadir los mecanismos de detección (43).

Se reporta que alrededor del 10% de adolescentes y adultos jóvenes los consumen, en USA en estudiantes de último año es la segunda sustancia ilícita más popular después del cannabis. En Alemania de una muestra de 80 sujetos, se encontró CS en el 56,4%, principalmente de JWH-081 (55%) y JWH-250 (47%), JWH-018 (9%) y JWH-073 (6%) (53).

El control de las drogas de diseño se ha expandido en muchos países para evitar el desarrollo de análogos de los psicoactivos. En USA se busca específicamente los componentes, la clase o familia química y las referencias de las sustancias análogas disponibles, por ejemplo, en 2009 se listaron 5 sustancias con el nombre de HU-210, 243, CP 50, 5561, Nabilona, WIN-55, 212-2 y cuatro años después se encontraron tres nuevos compuestos genéricos listados como Clase B(27).

La familia de CS es grande, entre grupos y subgrupos químicos, y es probable que aparezcan cada vez nuevas formas, sin embargo, son pocos los relacionados con la estructura química del THC.

La estructura principal es el grupo indol que incluye varios subgrupos: benzoilo, naftol, fenilacetilo, alquilo, piperazinilo, carboxilato, carboxamida, derivados del tiazolilo y naftilmetilo (54).

Muchas moléculas se caracterizan por tener un anillo insaturado de 5 miembros que incorpora un grupo pirrol (nitrógeno) fusionado a otro ciclo aromático. Los cambios para

cada compuesto pueden limitarse a la adición de un grupo metilo o un halógeno a la cadena alquilo. Por ello, la clasificación de cada compuesto puede resultar difícil. Algunos compuestos son quirales y pueden existir en dos formas de estereoisómeros (53) (54).

Los nombres comerciales se designan por clase, como JWH-XX (John W Huffmann), CP-XXX (Charles Pfizer), HU-XXX (universidad hebrea), AM-XXX (Alexandros Makriyannis), entre otros. (9).

La serie JWH incluye naftol índoles, fenilacetilo índoles, naftilmetilo, indeno y naftol pirroles.

Los productos tipo Spice se distinguen por:

- a. Variaciones en la estructura del núcleo de los cannabimiméticos.
- b. Considerables interacciones inter e intra en los lotes de las mezclas de sustancias para fumar según su cantidad.
- c. Composiciones cambiantes (con el fin de evitar la criminalización) (55).

En general los cannabimiméticos sintéticos son solubles en lípidos, no polares y típicamente consta de 20 – 26 átomos de carbono, por ello se volatilizan al ser fumados.

Los CS encontrados en Spice se clasifican en los siguientes grupos:

1. JHW incluyen 146 componentes divididos en 5 subgrupos:
  - a. Naftoilndoles son 74 compuestos como JWH – 015, 018, 019, 073, 122, 200, 210, 387, 398.
  - b. Naftilmetilindoles son 9 compuestos como JWH 175.
  - c. Naftoilpirroles son 32 compuestos como JWH 147.
  - d. Naftilmetilindenos son 3 compuestos como JWH 176.
  - e. Fenacetilindoles son 28 compuestos como JWH 203, 250, 253.
2. Ciclohexilfenoles (CP 47, 497 y sus homólogos).
3. Benzoilindoles (AM 694, 2201, 679, RCS-4).
4. Cannabinoides clásicos como HU-210.
5. Otros compuestos como WIN 55, 212-2, UR 144 y series TMCP.

UR-144 ((1-pentyl-1H-indol-3-yl) (2, 2, 3,3-tetramethylcyclopropyl) methanone), fue sintetizado por laboratorios Abbot y recientemente identificado en productos vendidos on line en Rusia. Los compuestos TMCP (TMCP-H, TMCP-018, TMCP-020, TMCP-2201, TMCP-200, TMCP-1220 y TMCP-1220-azepane), contienen 2, 2, 3,3-tetramethylcyclopropanecarbonyl en la mitad del compuesto. El TMCP-2201 (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl) methanone o también llamado XLR-11 se conoce como “Mr. Happy”, “Clown Loyal” y “Lava” cuyo metabolito se identificó en usuarios americanos de CS con falla renal (54).

Otras sustancias identificadas incluyen:

- Amidas de ácidos grasos: oleamida, palmitamida y estearamida que pueden imitar acciones de los cannabinoides.

- Sustancias presumiblemente originarias de plantas: eugenol, eucalipto, fitosterol, timol, escualeno, periscol, ácidos grasos y ésteres (etil linoleato, ácido linoleico y ácido palmítico).
- Saborizantes como etil vainilla o acetil vainilla.
- Conservantes: benzofenona, benzil benzoato, ácido hidroxibenzoico(13).

K2 lleva el nombre de la segunda montaña más alta de la tierra, su marca original es incienso SCB-laced. Su presentación como inciensos herbales ha limitado que entren a la Federal Analogue Act de 1986 que establece que una sustancia análoga destinada a consumo humano con efectos de una sustancia controlada será tratada como ilícita, por ello la estructura molecular es cambiada con frecuencia y se desconoce la composición total y los potenciales efectos tóxicos (9).

El componente vegetal es rociado con los cannabinoides sintéticos y posteriormente secado para eliminar solventes y dejar el componente psicoactivo; la distribución desigual de las plantas puede dar lugar a puntos calientes, de manera que la dosificación es impredecible aumentando el riesgo de sobredosis (9).

### 4.3.1 Toxicocinética

Se presentan en forma de hierba que se fuma, para ello lo convierten en un cigarrillo convencional o se consume por medio de cigarrillos electrónicos, hay formas líquidas de los CS que se diluyen en cigarrillos eléctricos y es una forma más sutil de consumo, se disuelven en solventes como etanol o acetona y se esparcen sobre el material vegetal, esa mezcla facilita la evaporación del solvente dejando a los CS distribuidos en la planta, la mezcla se extiende en una capa delgada y se deja debajo de un ventilador para evaporar el solvente(56).

No se ha reportado ingestión, aunque hay casos de consumo en brownies, también se ha reportado la insuflación nasal con vaporizadores. Las dosis y concentraciones pueden variar según el mecanismo de administración y con ello la potencia puede ser diversa y fluctuante (9).

En ratones expuestos vía nasal a 50mg de JWH 018 (5.4% de CS) se encontraron niveles en sangre, cerebro, corazón, pulmón, hígado, riñón y bazo. Ratones expuestos a 20mg de “Buzz” se detectó en corazón y pulmones (57).

Ratones expuestos a 50mg de “Magic Gold” con 3.6% de JWH-018 y JWH-073 5.7%, se observó que las concentraciones se incrementan rápidamente, 20min después de la exposición la concentración en sangre fue de 88ng/ml para 018 y 134ng/ml para 073, al mismo tiempo la concentración en cerebro fue de 317ng/g para 018 y 584ng/g para 073. Después de 20 horas la concentración disminuye y se vuelve indetectable (57).

Observaciones en humanos: tras consumo de 50ug/kg de JWH 018 fumada se logró un máximo de concentración a los 5min post inhalación de 10ng/ml, pasadas 3hs los niveles séricos disminuyeron rápidamente y después de 20hs había rastros. Se considera similar a los efectos del cannabis que inicia pocos minutos post inhalación, después de 15-30 min se logra la concentración máxima e inicia descenso después de 2 a 3hs (58).

Se considera que los cannabimiméticos hacen fase I de oxidación y fase II de conjugación por glucuronidación, la monohidroxilación es la principal vía metabólica de compuestos que contienen un anillo indol en su estructura, también de los naftoilindoles, fenacetilindoles y benzoilindoles. Los metabolitos se excretan finalmente en orina, algunos son carboxilados. El JWH-018 es metabolizado y resultan al menos 9 metabolitos monohidroxilados y un metabolito carboxilado (13).

Las isoenzimas involucradas en la oxidación del JWH-018 y AM-2201 son las CYP2C9 y CYP1A2. La CYP2C9 y CYP3A4 son las involucradas en el metabolismo del THC (11).

Los cannabimiméticos pueden ser desde agonistas totales, a parciales, neutrales o antagonistas de los receptores cannabinoides, por ejemplo, los metabolitos hidroxilados de JWH-018 y JWH-073 se unen a receptores con alta o media afinidad y potencian la estimulación de proteínas G; los M1 producen marcada depresión en la actividad locomotora y bloquean el centro corporal de la temperatura en ratones considerando que son antagonistas del receptor CB1.

Los CS se han reportado como altamente metabolizados, pasan por reacciones de primera y segunda fase como hidroxilación, dealquilación, carboxilación y glucuronidación. La hidroxilación tiene lugar en la cadena alifática, el indol, el naftaleno o el anillo aromático pueden ser metabolizados por ácidos carboxílicos y después conjugados por glucuronidación. El CYP3A4 es el responsable de la mayor parte de oxidación en el metabolismo del AKB-48. También se ha sugerido que los derivados naftoilindol inhiben la enzima CYP1A (11).

Eliminación: La vida media del JWH-018 es de 41min y del JWH-073 de 44min, el declive de la concentración inicia a los 5 min, con vida media de 4 horas y detectable hasta las 25 horas siguientes al consumo (12).

### 4.3.2 Tóxicodinamia

Los principales CS estudiados tienen mayor potencia y eficacia que el THC en el CB1, especialmente porque son combinados y ello podría asociarse a las alteraciones fisiológicas y psicológicas; también estas nuevas estructuras moleculares pueden generar conformaciones diferentes del receptor CB1 alterando el tipo, número y fuerza de proteínas G acopladas y por ello varían las respuestas de señalización. El hecho que la marihuana tenga los fitocannabinoides y los terpenoides puede sugerir que es su propio mecanismo

de modulación de la respuesta. También es posible que las diferentes vías de metabolismo alteren los efectos de la sustancia.

Aunque hay más metabolitos que pasan por hidroxilaciones y carboxilaciones en diferentes puntos de la estructura, no se les conoce actividad biológica. Varios metabolitos de cannabinoides sintéticos tienen mayor afinidad, potencia y eficacia que el THC, si hay mejor acoplamiento habrá mayor respuesta en la señalización y eficacia de sus componentes (35).

Los CS interactúan con la proteína G de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, estos receptores inhiben la adenil ciclasa y activan una cascada de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) por la interacción con los subtipos de proteína G. El receptor CB1 también puede activar un tipo A de canales de potasio abriéndolos hacia adentro y bloqueando los canales de calcio, además el receptor CB1 se puede acoplar a la proteína Gs. Se considera que los CS tienen otros objetivos moleculares como los GPCR como receptores opioides, receptores muscarínicos de acetilcolina y receptores GPR55 (40) (59).

La activación de los receptores CB1 por los CS se da por una vía de señalización retrógrada. Los CB1 se encuentran en los terminales axónicos de las neuronas donde median la liberación de neurotransmisores, se expresan en varias regiones cerebrales incluyendo las implicadas en la cognición, memoria, recompensa, ansiedad, percepción de dolor, de ingesta de alimentos, temperatura y coordinación motora, es decir, en la corteza cerebral, hipocampo, ganglios basales, cerebelo, hipotálamo. También están en el SNP y en las fibras del sistema nervioso autónomo. Los CB2 se localizan en receptores linfoides como bazo, amígdalas, timo, ganglios linfáticos, células inmunes incluyendo linfocitos, macrófagos, células de la microglía, mastocitos y natural killer (60).

Los CS son potentes agonistas de los receptores CB1 y CB2, los CP47 y JWH018 administrados a ratas vía intraperitoneal inhiben la actividad locomotora con mayor duración y potencia que el THC. Dosis nasales producen hipotermia, catalepsia y disminución espontánea de la actividad locomotora (44).

El uso prolongado de cannabis de origen vegetal está asociado a supresión inmune y lo mismo puede anticiparse con el uso de Spice dado que los cannabimiméticos tienen afinidad por el CB2 y esto también puede afectar la dicha respuesta (11).

### **4.3.3 Efectos de la sustancia**

Efectos Recreacionales: relajación, calma, euforia, hilaridad, desorientación, pérdida de la inhibición y alteración de la percepción, inician pocos minutos posteriores a la inhalación y duran de 2 a 6 horas (61).



Potencial adictivo: hay reportes de tolerancia y abstinencia, con síntomas que incluyen agitación, taquicardia, irritabilidad y ansiedad, asociado a cambios del afecto. Los cuadros se consideran más severos a los producidos por THC. Hay autoreportes de tolerancia y abstinencia de usuarios de largo tiempo de Spice, el retiro de los CS fue la tercera causa de ingreso a desintoxicación en Auckland, Nueva Zelanda entre mayo de 2013 y 2014(62). Reportaron síntomas como alteraciones del sueño, pesadillas, ansiedad, craving, náusea, espasmos musculares o calambres, resfriados. En casos de suspensión de Spice Gold se reportaron síntomas de incremento del craving, inquietud, pesadillas, taquicardia de hasta 125 lpm, hipertensión hasta 180/90 mmHg. El síndrome se resolvió con una semana de tratamiento sintomático (10).

Se ha encontrado que se consume en grupos pequeños y por vía inhalatoria, en té es poco frecuente el consumo, se consiguen en internet, por amigos o familiares o en ventas directas. Se consume 1gr por vez con un máximo de 1,5gr, la duración de la intoxicación duró en promedio 93 min con una máxima de 170 minutos, el pico y el tiempo de acción es más corto comparado con el cannabis natural. La gran mayoría de usuarios consumen otras sustancias como alcohol, tabaco, bebidas energizantes, MDMA, benzodiazepinas, cocaína, LSD y el 80% cannabis natural (13).

Los CS son agonistas completos del receptor CB1, no contienen tabaco o cannabis, son nuevas sustancias psicoactivas, la mayoría se han documentado como comparables con los efectos del THC. Síntomas de euforia, risa, locuacidad, sedación, letargia, intensificación de las experiencias sensoriales, distorsiones perceptuales son descritas. Los signos físicos son hiperemia conjuntival, incremento del apetito, boca seca, incremento de la presión arterial y taquicardia con aumento de la frecuencia cardiaca del 20 a 50% en pocos minutos hasta un cuarto de hora después del consumo y duración de 3 horas, también se ha descrito un efecto broncodilatador (10).

Los efectos psicoactivos pueden notificarse 10 minutos después de fumar 0,3gr de Spice Diamond que es una mezcla de un homólogo de dimetil CP47, 497, el trans diatereómero y pequeñas cantidades de JWH018. Los síntomas se pueden resolver en 6 horas (42).

Efectos Somáticos: de la intoxicación aguda, incluye dilatación pupilar, enrojecimiento conjuntival, náusea, vómito, disartria, respiración corta, hipertensión, taquicardia hasta 180lpm, dolor torácico, espasmos musculares, sudoración y palidez de la piel (63).

Efectos Cardiovasculares: taquicardia, taquiarritmia, cardiotoxicidad, infarto de miocardio, prolongación del QTc y torsades de punta, también se ha reportado bradicardia aunque es menos frecuente, igual que hiper o hipotensión (64).

Efectos Pulmonares: se han obtenido reportes como infiltraciones pulmonares y neumonía que han requerido manejo incluso con lavado broncoalveolar (10).

Efectos Gastrointestinales: síndrome hiperemético (65).

Efectos Nefrotóxicos: falla renal aguda con síntomas como vómito, dolor en flanco, dolor abdominal, incremento de creatinina y rabdomiolisis (66).

Efectos Dermatológicos: oscurecimiento periorbital, mejillas sonrojadas, envejecimiento, presencia de canas, pérdida de cabello y acné (10).

Efectos Neurológicos: temblor, ataxia, nistatmo, fasciculaciones, hipertonía, hiperreflexia e hiperextensión. Somnolencia, midriasis, movimientos oculares involuntarios, bradilalia. A nivel de SNC agitación, fallas de consciencia y de memoria, confusión, hemorragia cerebral tipo isquemia y embolia, convulsiones y compromiso cognitivo (JWH 018, 122, 210 y AM 2201) (67).

Efectos Psiquiátricos: depresión, manía, insomnio, hiperactividad, agitación, irritabilidad, inquietud, ansiedad, crisis de pánico, deterioro cognitivo y fallas de memoria de corto plazo; paranoia, flash backs, ideación suicida. Se han reportado casos de automutilación con uso de Black Diamond, por quemadura de extremidades superiores que requirieron amputación del miembro derecho y otros procedimientos con transferencia de dedos por pérdida de dígitos. La catatonía también se ha descrito en dos pacientes sin antecedentes de psicosis. Estas preparaciones no contienen cannabidiol por lo que pueden ser más propensas a la psicosis que el cannabis. Otros síntomas como delirium, paranoia, alucinaciones auditivas, desorganización de la conducta, lenguaje irrelevante o incoherente, despersonalización y episodios disociativos también son descritos. Se ha observado que quienes tengan una patología mental previa son vulnerables o más susceptibles a los síntomas psicóticos (68).

En 2013, cuatro muertes se asociaron al consumo de F-PB-22 en USA, una al finalizar 2014, dos en Rusia, un caso de ataque cardíaco por abuso de K2 en combinación con alcohol. Puede considerarse una sustancia que contribuye a causas de muerte (69).

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general**

Comparar los efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares producidos por el consumo de cannabis de alta potencia con cannabis de baja potencia en una población de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá y hacer revisión literaria de los efectos de los cannabinoides sintéticos.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Determinar por medio de entrevista clínica semiestructurada condiciones psicopatológicas y antecedentes de la población de estudio.
- Determinar el patrón de consumo en términos de tipo, tiempo y consecuencias por medio del instrumento ASSIST.
- Determinar los cambios de la conducta por la aplicación de la escala CBCL en los menores de edad y aplicación de escala de funcionamiento GAF en los mayores de edad.
- Establecer las diferencias significativas entre las alteraciones neuropsiquiátricas y cardiovasculares entre usuarios de cannabis de baja potencia Vs cannabis de alta potencia con los instrumentos ya mencionados.
- Realizar la comparación de los efectos encontrados con el producto de mayor efecto psicoactivo de la escala de cannabis (sintético) a partir de la revisión literaria.

## 6. Metodología y Resultados

Es un estudio observacional analítico de corte transversal que se realizó en dos grupos de usuarios de cannabis, de la ciudad de Bogotá y en las instituciones participantes a través de información obtenida por medio de entrevista clínica psiquiátrica semiestructurada y aplicación de instrumentos definidos, la información se recolectó en un solo momento.

### 6.1 Obtención de la información

La entrevista clínica inicia con la caracterización sociodemográfica de la persona, seguido de información específica del tipo de cannabis utilizado, condiciones de patrón de consumo, policonsumo y efectos asociados. Esta información se reunió con el fin de hacer un diagnóstico de los efectos clínicos y toxicológicos de la sustancia en estudio. La evaluación se realizó posterior al proceso de intoxicación con el objetivo de evitar intervenciones durante alteraciones del afecto o en presencia de síntomas psicóticos que podrían distorsionar la información recolectada.

La fase de obtención de la información tomó un tiempo de tres meses, en cada valoración se incluyó aplicación de entrevista con diagnóstico multiaxial de 5 ejes, aplicación o revisión de instrumento ASSIST y en un caso de menor de edad se solicitó a familiar diligenciamiento de escala CBCL.

### 6.2 Muestreo

Se calculó un tamaño de 58 individuos (29 en cada grupo) teniendo en cuenta un nivel alfa de 0,025, un poder de 0,8, un delta de 40% (30% de alteraciones neuropsiquiátricas en el grupo de cannabis de baja potencia vs 70% en el grupo de cannabis de alta potencia).

Se calcularon muestras para el otro desenlace (alteraciones cardiovasculares), sin embargo, el grupo de alteraciones neuropsiquiátricas obtuvo el valor más grande. StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP.

### 6.3 Grupos de Estudio

Se planteó un estudio multicéntrico en el que participaron tres instituciones:

1. Clínica Nuestra Señora de la Paz, programa de atención en conductas adictivas REDES (15 pacientes para cada grupo)
2. Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente Hospital Santa Clara, Centro de atención en drogodependencias (9 pacientes para cada grupo).
3. Fundación Libérate (5 pacientes para cada grupo).

En cada institución se considera como criterio de ingreso que el paciente se encuentra en estabilidad clínica si hay patología dual, sin síndrome de abstinencia y con capacidad de juicio conservado para la aplicación de los instrumentos. Estos mismos criterios hicieron parte de la evaluación inicial para participar del estudio. Se realizó una intervención inicial de grupo para invitar a los usuarios a ingresar y se seleccionaron según la principal sustancia de uso problemático, en este caso cannabis.

El estudio fue presentado y avalado por los comités de ética de las instituciones participantes y previamente por el mismo comité de la Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina y Departamento de Toxicología.

Teniendo en cuenta que el cannabis de alta potencia y sintético son de reciente aparición entre la población y aún muchos usuarios de cannabis lo desconocen, se ingresaron todos los pacientes que refirieron en entrevista su consumo y aceptaron la participación en la investigación.

### 6.4 Análisis estadístico

Debido a la naturaleza del estudio, de características analíticas y con la mayoría de variables planteadas de tipo cualitativo, se realizó un análisis con medidas tipo distribución de frecuencias con prueba Chi<sup>2</sup> para obtener el valor de p y determinar si hay o no significancia estadística.

Para las variables cuantitativas, en el análisis inicial de contraste de normalidad de datos con el Test de Shapiro Wilk se encontró que tienen distribución anormal, dada por valores de p menores al valor alfa o de significancia (rechazando la hipótesis de normalidad), de manera que se aplicó prueba no paramétrica de Rangos de Wilcoxon.

### 6.4.1 Variables de Estudio

Tabla 1. Variables de Estudio

CUALITATIVAS		CUANTITATIVAS	
NOMINAL	ORDINAL	DISCRETA	CONTÍNUA
Sexo	Escolaridad	Tiempo desde el primer consumo en meses	Costo de 1gr de cannabis
Estado Civil	Tiempo de inicio del efecto psicoactivo	Puntaje GAF	Cantidad consumida por inhalación
Ocupación	Tiempo de duración del efecto	Puntaje ASSIST	Frecuencia cardíaca
Tipo de Cannabis	Patrón de consumo		Frecuencia respiratoria
Presentación de cannabis	Nivel de riesgo por ASSIST		Temperatura
Vía de ingreso			PAS
Delirios			PAD
Trastorno del pensamiento			PAM
Alucinaciones visuales			
Alucinaciones auditivas			
Agitación			
Agresión			
Cambios afectivos			
Taquicardia			
Cefalea			
Temblor			
Vértigo			
Nicotina			
Alcohol			
Cocaína			
Inhalantes			
Drogas de diseño			
Otras SPA			
Antecedente personal de enfermedad mental			
Antecedente familiar de enfermedad mental			
Antecedente personal de enfermedad cardíaca			

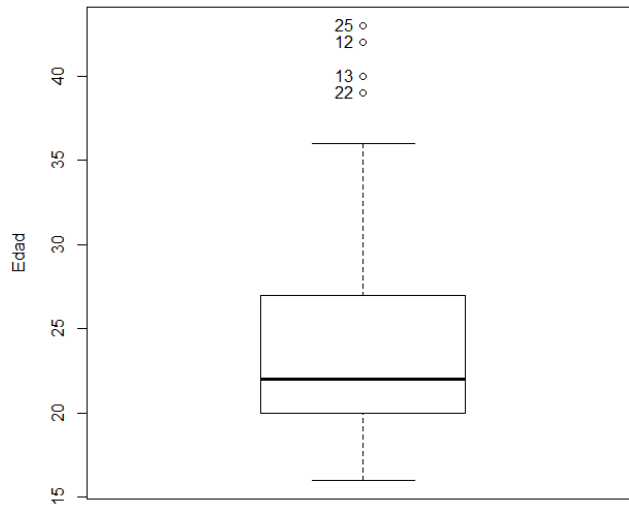
Antecedente familiar de enfermedad cardiaca			
EKG			
Alteraciones cardiovasculares			
Alteraciones neuropsiquiátricas			

*Fuente: propia (Entrevista e instrumentos aplicados)*

Las variables fueron analizadas con el programa StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP. Se distribuyeron inicialmente como cualitativas y cuantitativas.

La edad de los pacientes se encontró entre 16 y 43 años, un menor de edad y 57 pacientes mayores de edad, con una media de 24,06 y desviación estándar de 6,42 años. Con el correspondiente diagrama de cajas:

Ilustración 1. Distribución de Edad



*Fuente: propia*

### 6.4.2 Variables Cualitativas

El primer grupo de variables es el de la descripción sociodemográfica de los participantes, en todas las variables de esta parte de la entrevista se encontró similitud

en las características de los grupos, información que es corroborada por valores de p que no demuestran significancia ni diferencia estadística.

Tabla 2. Variables Sociodemográficas

<b>Variables Sociodemográficas</b>				
	<b>BP</b>	<b>AP</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>				0,368
Femenino	6 (20,69)	9 (31,03)	15 (25,86)	
Masculino	23 (79,31)	20 (68,97)	43 (74,14)	
<b>Escolaridad</b>				0,753
Primaria	11 (37,93)	11 (37,93)	22 (37,93)	
Secundaria	15 (51,72)	15 (51,72)	30 (51,72)	
Técnico	3 (10,34)	2 (6,90)	5 (8,62)	
Profesional	0 (0,0)	1 (3,45)	1 (1,72)	
<b>Estado Civil</b>				0,355
Soltero	29 (100,0)	27 (93,10)	56 (96,55)	
Casado	0 (0,0)	1 (3,45)	1 (1,72)	
Unión libre	0 (0,0)	1 (3,45)	1 (1,72)	
<b>Ocupación</b>				0,132
Desempleado	17 (58,62)	11 (37,93)	28 (48,28)	
Empleado	7 (24,14)	7 (24,14)	14 (24,14)	
Estudiante	5 (17,24)	7 (24,14)	12 (20,69)	
Independiente	0 (0,0)	4 (6,90)	4 (6,90)	

*BP: Baja potencia. AP: Alta potencia*

*Fuente: propia (Entrevista clínica)*

La siguiente tabla evalúa la caracterización de la sustancia, como se planteó desde el inicio del estudio hay dos grupos, uno con reporte de consumo de cannabis de baja potencia, definido como cannabis regular “corinto, cafucha, cripky”, y el segundo grupo con reporte de consumo de cannabis de alta potencia definido como consumo de cera de cannabis “wax” o como aceite utilizado en vaporizadores. El total del grupo de cannabis de baja potencia reportaron la forma física de la sustancia como material vegetal, igual que tres pacientes del grupo de cannabis de alta potencia, en cuyo grupo además se reportaron dos casos de presentación líquida y el 82% reportó consumo en forma de cera. Respecto a la vía de ingreso, el 89% del total de la población reportó vía inhalatoria y el 11% vía oral en alimentos o bebidas. Finalmente se encontró que en esta población de estudio el 96% de quienes consumen cannabis de baja potencia tienen patrón de dependencia, mientras que en el grupo de cannabis de alta potencia se encuentra la mayor parte con consumo recreativo, en segundo lugar, dependencia y en tercer lugar uso abusivo de la sustancia.



Tabla 3. Caracterización de Cannabis

<b>Caracterización de Cannabis</b>				<b>Valor p</b>
<b>Tipo de Cannabis**</b>	<b>BP</b>	<b>AP</b>	<b>Total</b>	<b>0,0005</b>
Baja Potencia	29 (100,0)	0 (0,0)	29 (50,0)	
Alta Potencia	0 (0,0)	29 (100,0)	29 (50,0)	
<b>Presentación**</b>				<b>0,0005</b>
Cera	0 (0,0)	24 (82,76)	24 (41,38)	
Vegetal	29 (100,0)	3 (10,34)	32 (55,17)	
Líquido	0 (0,0)	2 (6,90)	2 (3,45)	
<b>Vía de Ingreso</b>				<b>0,085</b>
Inhalatoria	24 (82,76)	28 (96,55)	52 (89,66)	
Oral	5 (17,24)	1 (3,45)	6 (10,34)	
<b>Patrón de Consumo**</b>				<b>0,0005</b>
Recreativo	0 (0,0)	12 (41,38)	12 (20,69)	
Abuso	1 (3,45)	7 (24,14)	8 (13,79)	
Dependencia	28 (96,55)	10 (34,48)	38 (65,52)	

BP: Baja potencia. AP: Alta potencia

Fuente: propia (Entrevista clínica)

Los resultados encontrados de los efectos reportados por los usuarios de cannabis demuestran una importante diferencia entre consumir cannabis de baja o alta potencia, las alteraciones de tipo psicótico como la presencia de delirios y alucinaciones predominaron con el cannabis de alta potencia, igual que trastornos del pensamiento de curso y de contenido. Los trastornos del afecto priman en el uso de cannabis de baja potencia. Los síntomas que se reportaron por los usuarios y que son de funcionamiento cardiovascular (taquicardia, cefalea y vértigo) tienen un incremento significativo de su aparición con el cannabis de alta potencia.

Tabla 4. Efectos reportados

<b>Efectos</b>	<b>BP</b>	<b>AP</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
<b>Delirios**</b>				<b>0,001</b>
No	28 (96,55)	18 (62,07)	46 (79,31)	
Si	1 (3,45)	11 (37,93)	12 (20,69)	
<b>Trastorno Pensamiento**</b>				<b>0,006</b>
No	15 (51,72)	5 (17,24)	20 (34,48)	
Si	14 (48,28)	24 (82,76)	38 (65,52)	
<b>Alucinaciones Visuales**</b>				<b>0,019</b>
No	27 (93,10)	20 (68,97)	47 (81,03)	
Si	2 (6,90)	9 (31,03)	11 (18,97)	

<b>Alucinaciones Auditivas**</b>				<b>0,002</b>
No	27 (93,10)	17 (58,62)	44 (75,86)	
Si	2 (6,90)	12 (41,38)	14 (24,14)	
<b>Agitación</b>				0,07
No	27 (93,10)	22 (75,86)	49 (84,48)	
Si	2 (6,90)	7 (24,14)	9 (15,52)	
<b>Auto/Hetero Agres</b>				0,553
No	27 (93,10)	28 (96,55)	55 (94,83)	
Si	2 (6,90)	1 (3,45)	3 (5,17)	
<b>Cambios Afectivos**</b>				<b>0,011</b>
No	1 (3,45)	8 (27,59)	9 (15,52)	
Si	28 (96,55)	21 (72,41)	49 (84,48)	
<b>Taquicardia**</b>				<b>0,002</b>
No	29 (100,0)	21 (72,41)	50 (86,21)	
Si	0 (0,0)	8 (27,59)	8 (13,79)	
<b>Cefalea**</b>				<b>0,0005</b>
No	29 (100,0)	18 (62,07)	47 (81,03)	
Si	0 (0,0)	11 (37,93)	11 (18,97)	
<b>Temblor</b>				1
No	27 (93,10)	27 (93,10)	54 (93,10)	
Si	2 (6,90)	2 (6,90)	4 (6,90)	
<b>Vértigo**</b>				<b>0,003</b>
No	28 (96,55)	19 (65,52)	47 (81,03)	
Si	1 (3,45)	10 (34,48)	11 (18,97)	

BP: Baja potencia. AP: Alta potencia

Fuente: propia (Entrevista clínica)

En Colombia la mayoría de los usuarios con consumo de sustancias ejercen el policonsumo, se aclara que los efectos previamente mencionados se indagaron en consumos exclusivos de los dos tipos de cannabis, no cuando se encontraban en consumo concomitante ni bajo efectos de otras sustancias. En la siguiente tabla se observa que la mayor parte de la población con consumo de cannabis de alta potencia tiene uso concomitante de cocaína, drogas de diseño y Otras SPA que incluye benzodiacepinas, yahé, hongos, entre otros reportados por los usuarios; y no hay relación significativa con el uso de nicotina, alcohol ni inhalantes.

Tabla 5. Relación con policonsumo

Policonsumo	BP	AP	Total	Valor p
<b>Nicotina</b>				0,185
No	14 (48,28)	19 (65,52)	33 (56,90)	

Si	15 (51,72)	10 (34,48)	25 (43,10)	
<b>Alcohol</b>				<b>0,078</b>
No	5 (17,24)	11 (37,93)	16 (27,59)	
Si	24 (82,76)	18 (62,07)	42 (72,41)	
<b>Cocaína**</b>				<b>0,043</b>
No	12 (41,38)	5 (17,24)	17 (29,31)	
Si	17 (58,62)	24 (82,76)	41 (70,69)	
<b>Inhalantes</b>				<b>0,43</b>
No	17 (58,62)	14 (48,28)	31 (53,45)	
Si	12 (41,38)	15 (51,72)	27 (46,55)	
<b>Drogas de diseño**</b>				<b>0,0005</b>
No	25 (86,21)	4 (13,79)	29 (50,0)	
Si	4 (13,79)	25 (86,21)	29 (50,0)	
<b>Otras SPA**</b>				<b>0,005</b>
No	27 (93,10)	18 (62,07)	45 (77,59)	
Si	2 (6,90)	11 (37,93)	13 (22,41)	

BP: Baja potencia. AP: Alta potencia

Fuente: propia (Entrevista clínica)

Finalmente, con las variables cualitativas se determinó que tener antecedente personal o familiar de enfermedad mental o cardiaca no tiene influencia en los efectos percibidos por el uso de cualquier tipo de cannabis.

Tabla 6. Antecedentes

	<b>BP</b>	<b>AP</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
<b>Ant Personales de Enfermedad mental</b>				<b>0,487</b>
No	23 (79,31)	25 (86,21)	48 (82,76)	
Si	6 (20,69)	4 (13,79)	10 (17,24)	
<b>Ant Familiares de Enfermedad mental</b>				<b>0,588</b>
No	19 (65,52)	17 (58,62)	36 (62,07)	
Si	10 (34,48)	12 (41,38)	22 (37,93)	
<b>Ant Personales de Enfermedad cardiaca</b>				<b>0,322</b>
No	28 (96,55)	28 (96,55)	56 (98,25)	
Si	0,00 (0,00)	1 (3,45)	1 (1,75)	
<b>Ant Familiares de Enfermedad cardiaca</b>				<b>0,389</b>
No	27 (93,10)	25 (86,21)	52 (89,66)	

Si	2 (6,90)	4 (13,79)	6 (10,34)	
----	----------	-----------	-----------	--

BP: Baja potencia. AP: Alta potencia

Fuente: propia (Entrevista clínica)

### 6.4.3 Variables Cuantitativas

Una vez realizada la prueba de comparación de normalidad y definiendo que la distribución de los valores es anormal, se decidió hacer análisis con prueba no paramétrica y con medianas observando los rangos intercuartílicos como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 7. Variables Cuantitativas

Variables Cuantitativas	BP	AP	Total	Valor p
<b>Costo**</b>	1000 (1000-1000)	20000 (15000-30000)	2000 (1000-20000)	<b>0,0005</b>
<b>Cantidad por consumo (gr)**</b>	1 (1-2)	0,5 (0,5-1)	1 (0,5-1)	<b>0,0005</b>
<b>Tiempo desde el primer consumo (meses)**</b>	84 (60-108)	22 (7-24)	36 (18-84)	<b>0,0005</b>
<b>Frec Cardiaca**</b>	78 (68-89)	90 (79-92)	83 (75-91)	<b>0,0144</b>
<b>Frec Respiratoria**</b>	18 (16-20)	20 (18-21)	19 (17-20)	<b>0,0156</b>
<b>Temperatura</b>	37,1 (36,8-37,2)	37,2 (37-37,4)	37,15 (36,8-37,3)	0,1353
<b>PAS</b>	114 (105-120)	117 (110-125)	115 (110-123)	0,1213
<b>PAD</b>	78 (71-87)	80 (79-87)	80 (75-87)	0,198
<b>PAM</b>	91,3 (85-95,3)	93,6 (90-99,6)	92,15 (86,6-96,6)	0,2528
<b>GAF</b>	70 (65-75)	70 (70-75)	70 (65-75)	0,4966
<b>ASSIST</b>	28 (26-30)	28 (26-30)	28 (26-30)	0,9314

BP: Baja potencia. AP: Alta potencia

Fuente: propia (Entrevista clínica)

Las variables que demuestran significancia estadística entre los dos grupos son: el costo de la sustancia, el cannabis de baja potencia, en su mayoría tipo crippy se encuentra en valores bajos como 1000 pesos por gramo, mientras que el cannabis de alta potencia tiene una mediana de 20000 pesos por la misma cantidad, en la situación de consumo, es reconocido por los pacientes que una inhalación de cannabis de alta potencia puede equivaler a 5 o más inhalaciones de cannabis de baja potencia, de

manera que el gasto y el costo podrían resultar equiparables, la diferencia radica en la potencia de los efectos psicoactivos. Además, se confirma esta referencia al encontrar que por vez de consumo se utiliza el doble de sustancia si el cannabis es de baja potencia. El tiempo de evolución de la patología adictiva también demuestra una diferencia significativa teniendo en cuenta que el cannabis regular se utiliza hace muchos años y el cannabis de alta potencia registró una mediana de uso de 22 meses, con rango entre 7 y 24 meses, demostrando que es una sustancia de reciente aparición y que está en vía de popularizarse generando ya varios casos de dependencia. Respecto a las constantes vitales, se encontró diferencia estadísticamente significativa en frecuencia cardíaca y respiratoria que fueron más elevadas en los usuarios de cannabis de alta potencia, información que se corresponde con lo reportado en la literatura. Las variables de temperatura y tensión arterial fueron similares en los dos grupos sin encontrar afectación con la variedad de cannabis que se consuma.

Las pruebas estadísticas GAF y ASSIST no demostraron importancia estadística, esto se debe a que son herramientas que definen la generalidad del patrón de adicción y la falta de especificidad sobre la sustancia de estudio anuló su utilidad. Igual interpretación de resultado se dio en la escala CBCL que se aplicó al menor de edad, en la que se demostró la presencia de alteraciones de la conducta, pero enfocada en el policonsumo y no logra hacer dicha evaluación por una sola sustancia.

Finalmente se hizo análisis de dos muestras de cannabis de alta potencia, una en matriz cera y una muestra en matriz aceite para vaporizar. Estas muestras fueron obtenidas por convenio de la Universidad Nacional de Colombia con Policía Nacional; la procedencia es de la ciudad de Bogotá, fueron entregadas voluntariamente por usuarios al Grupo de Prevención de Consumo de Sustancias Psicoactivas de PONAL y sirvieron como fuente de estudio para esta investigación, demostrando el tipo de sustancias que circulan entre la población y la problemática actual a la que se enfrenta la sociedad.

## 7. Consideraciones éticas

- Se respetaron todas las consideraciones éticas de la Resolución 8430 de 1993 (70):
  - Respeto por su dignidad y la protección de sus derechos para mantener el bienestar.
- Categorías en que está el estudio: (Artículo 11)
  - b. Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: ... **pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto...**
- Con los participantes se siguieron los siguientes pasos:
  - Explicación del objetivo y procedimiento a participante y acudientes en lenguaje claro y evaluando que haya adecuada comprensión.
  - Se explicó que no hay efectos negativos sobre los participantes.
- Para los participantes menores de edad:
  - Consentimiento: firmado por los padres o acudientes.
  - Asentimiento: desde los 14 años se considera neurológicamente que hay capacidad de entendimiento para toma de decisiones y pueden firmar el documento si así lo deciden.
- El generar empatía en el momento de explicar el procedimiento disminuye los sesgos de información y garantiza la confidencialidad.
- Se mantuvieron siempre actividades y actitudes que permitieron el cumplimiento de los principios de la bioética: No maleficencia, Beneficencia, Autonomía y Justicia.
- Beneficios de su participación:
  - Aplicación de pruebas diagnósticas objetivas que permitan hacer el mejor direccionamiento posible del tratamiento (como sugerencia al equipo tratante).
  - Recibieron psicoeducación efectiva a las sustancias de abuso involucradas en cada caso, en muchos casos los usuarios conocen el nombre común y desconocen los posibles contenidos de un tóxico, esta situación facilita que haya baja percepción de riesgo.
  - Contribuir al desarrollo del conocimiento científico.
- Consentimiento informado:
  - Será realizado en base a las directrices del artículo 15 de la resolución 8430: El Consentimiento Informado deberá presentar la siguiente información, la cual será explicada, en forma completa y clara al sujeto de investigación o, en su defecto, a su representante legal, en tal forma que puedan comprenderla.
    - Debe ser redactado y explicado con información comprensible.

- Debe incluir la justificación y los objetivos de la investigación.
  - Se explicarán los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, también las molestias o los riesgos esperados, los beneficios que puedan obtenerse, los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
  - Se mantendrá la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda además de la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.
  - Se explicará la garantía de la confidencialidad.
- En el caso de menores de edad: Capítulo III, cumpliendo con lo establecido:
    - Obtención del consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor.
    - Parágrafo primero. Cuando el riesgo sea mínimo:
      - a)** La intervención o procedimiento deberá representar para el menor o el discapacitado una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual situación médica, psicológica, social o educacional.
      - b)** La intervención o procedimiento deberá tener alta probabilidad de obtener resultados positivos o conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o del discapacitado que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos

Este protocolo está basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki) (71). Velando siempre por buscar los beneficios para el paciente y favorecer el cumplimiento de sus derechos. Esta investigación siendo de riesgo mínimo ha evaluado que el cumplimiento de los objetivos supera en beneficio el riesgo y cuyos resultados pueden ser aplicados a la población en general.

Así mismo, este protocolo aplicará los Principios de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS (72) basados en el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia. El consentimiento informado es siempre voluntario y con la comprensión adecuada del propósito, procedimientos y demás alcances del proyecto de investigación.

## **8. Grupo de investigación**

Grupo de Investigación reconocido por la División de Investigaciones de la Universidad y/o COLCIENCIAS al que se adscribe el proyecto: Grupo de Sustancias Psicoactivas.

Línea de investigación: Línea 2.- Alteraciones neuropsiquiátricas y en los procesos Psicológicos básicos relacionados con el consumo crónico de sustancias psicoactivas.



## 9. Discusión

El cannabis es la sustancia ilícita que más se consume en el mundo, la concepción de ser menos tóxica por su origen natural hace referencia principalmente a los efectos respiratorios, sin embargo, se minimizan los efectos neuropsiquiátricos que ya se documentan. El cannabis puede generar alteraciones del afecto, del comportamiento y llevar a episodios psicóticos. En esta evolución influyen factores externos como el tipo de cannabis consumido y el patrón de consumo, dado por la frecuencia y cantidad que se ingiere de la sustancia; por otro lado, están los factores de susceptibilidad biológica que incluyen antecedentes individuales y familiares de enfermedad mental, o la presencia de polimorfismos genéticos que alteran las vías metabólicas del cannabis y dan lugar a cambios en los procesos toxicocinéticos de disponibilidad, distribución y excreción de la sustancia. También se tienen en cuenta factores ambientales relacionados con las características de dieta y actividad física que pueden modificar la cinética por ser el cannabis una sustancia liposoluble que se acumula en tejido adiposo. De esta manera, el conocimiento del comportamiento toxicológico del cannabis permite dilucidar sus efectos en varios sistemas corporales. La barrera hematoencefálica es de características liposolubles y facilita el paso de sustancias que comparten esta propiedad, si bien la concentración de cannabis que pasa es del 10% de la disponible en compartimiento hemático, la estimulación que se logra del sistema endocannabinoide induce los efectos neuropsiquiátricos en el sistema nervioso central.

El sistema endocannabinoide se compone de dos tipos de receptores, CB1 y CB2, los primeros se encuentran ubicados principalmente en el sistema nervioso central y su activación se produce cuando el metabolito del cannabis se ubica en el receptor post sináptico; este sistema tiene un mecanismo de información retrógrado, es decir, la estimulación se hace en la neurona postsináptica y la liberación del endocannabinoide se da desde la neurona presináptica. La liberación de los endocannabinoides estimula diferentes áreas cerebrales generando efectos diferenciados; los efectos se pueden agrupar en los tipos físico y mental:

**Efectos físicos:** incremento del apetito, hipersomnio, cambios en el deseo sexual, cambios en la percepción del dolor, hiperémesis, temblor, contracción muscular, episodios convulsivos, taquicardia, arritmias y taquipnea.

**Efectos mentales:** dificultades en la planificación de actividades, sensación de gratificación, en algunos casos presencia de ansiedad o temor, alteración de las funciones cognitivas y de integración sensorial generando cambios en la sensopercepción; a mediano plazo, deterioro en la capacidad de aprendizaje y memoria.

De manera que el cannabis genera una serie de cambios que comprometen el funcionamiento integral de una persona.

En la actualidad la oferta de cannabis es amplia, es posible encontrarla como psicoactivo en sus variedades más naturales, continuando con los productos vegetales híbridos que buscan incrementar la cantidad de THC para mejorar los efectos psicoactivos, seguidos por el cannabis de alta potencia en donde la concentración se establece sobre las preparaciones que no solo incrementen la cantidad del metabolito sino también que su disponibilidad sea mayor al momento de ingerirlo. Finalmente, los cannabinoides sintéticos que, aunque son productos químicos, comparten el mecanismo de acción (de donde proviene su nombre), y sus efectos son similares a los generados por la planta de cannabis pero más potentes.

Es decir, la sociedad tiene un abanico de ofertas de cannabis para su consumo, hay variedad en el origen de la muestra, la presentación y la vía de consumo, de manera que se pueda favorecer el acceso de formas discretas y así evitar la fiscalización. Una de las aristas problemáticas de estas situaciones dadas es que la forma conocida como crippy es la de mayor oferta (según refieren los usuarios que participaron de la investigación), lo que significa que los nuevos consumidores desde el inicio de la experiencia acceden a sustancias de alta potencia (THC > 15%) instaurando problemáticas de consumo más severas. Por lo general la conducta adictiva se establece de forma progresiva, se inicia con consumo experimental, luego habitual y finalmente se llega a la dependencia, sin embargo, varios de los pacientes entrevistados manifestaron consumos de alta frecuencia (mayor a 4 veces por semana) desde la experimentación, situación que se corresponde con la capacidad adictiva mayor, asociado a la concentración de la sustancia que se ingiere.

Con la rápida instauración de los cuadros es frecuente observar síntomas y síndromes de abstinencia que son de mayor severidad, que requieren manejo por servicios de urgencias y alteración cardiovascular durante la intoxicación aguda. En años pasados no era usual la consulta de usuarios de cannabis al servicio médico ya que los efectos no generaban dicha necesidad.

El fenómeno de tolerancia, definida como la necesidad de incrementar la dosis de forma progresiva para lograr los efectos de gratificación ya alcanzados, está pasando de ser un fenómeno individual a un fenómeno social, no solo por la oferta general de la sustancia que cada vez es más alta en términos de capacidad psicoactiva, sino porque factores como el policonsumo y el deseo de experimentación se dan en población más joven, teniendo en cuenta que la epidemiología parte de los 12 años, pero los reportes de caso de usuarios menores de ese límite se hace frecuente en la consulta. La población de esta investigación incluyó una menor de edad de 16 años y la media de la población fue de 24 años, con desviación estándar de 6, esto incluye no solo menores de edad, sino que se corresponde con el rango de edad que más reporta consumo en los estudios nacionales que está entre los 18 y los 24 años.

En todos los estudios nacionales e internacionales se ha concluido que la prevalencia del consumo de cannabis es mayor en hombres que en mujeres, y en general se observa el mismo patrón con la mayoría de las sustancias, exceptuando las benzodiazepinas, en donde la proporción se invierte. En esta investigación se encontró que hay mayor cantidad de mujeres que consumen cannabis de alta potencia si se compara con los hombres y la relación se invierte en el cannabis de baja potencia, sin embargo, no fue una variable de valor significativo para establecer mayor relación con un sexo o con otro.

En la caracterización general de la población prima el bajo nivel académico, se encontró que la mayor parte del grupo observado tenía estudios terminados entre primaria y secundaria, este dato que por sí solo no demostró significancia estadística para relacionarse con el uso de uno u otro tipo de cannabis, podría relacionarse con el tiempo de consumo, los usuarios de cannabis de baja potencia reportaron mediana de tiempo de consumo de 84 meses (7 años), si se tiene en cuenta que la edad de inicio de consumo se encuentra principalmente en la adolescencia, se considera que el daño neurológico es de mayor impacto por falta de madurez del sistema nervioso y esta condición puede influir en no lograr el cumplimiento de objetivos académicos, así como mantenerse desempleado (como se ubicaron la mayor parte de la población estudiada 48%) y con estado civil solteros que llamativamente se encontró en el 96% del grupo, si se tiene en cuenta que establecer una relación de pareja implica el requerimiento de factores emocionales que son alterados por el cannabis, puede relacionarse esta condición con el uso de la sustancia.

La presentación de la sustancia determina el tipo de efectos que se producen, el cannabis de baja potencia hasta el momento se ha presentado solo en material vegetal para ser ingerido a través de la combustión, este material incluye varias partes de la planta de cannabis, desde las flores hasta las hojas y tallo. Teniendo en cuenta que en las flores se encuentran principalmente los tricomas glandulares que contienen la mayor cantidad de fitocannabinoides incluyendo el THC y que la proporción de esta sustancia es menor en hojas y tallos, se pueden encontrar diferentes concentraciones de material vegetal para el consumo, de las proporciones de estas partes de la planta depende lo que los usuarios llaman "calidad" haciendo referencia al potencial psicoactivo. Las nuevas presentaciones en cera y en aceite de cannabis se diferencian no solo en la forma, sino en la exclusividad de usar material de alto contenido de THC para su procesamiento, esto favorece la mayor concentración del mismo, en las muestras analizadas de estas últimas presentaciones se encontró concentración de THC de 61,07% y 1,26% de CBD en la cera de cannabis, en el aceite los hallazgos fueron de 51,70% de THC y 0,0% de CBD. Esta evidencia se corresponde con el reporte literario en que hay una relación directamente proporcional entre la concentración de THC con la presencia de síntomas psicóticos, y en estas mismas muestras una baja concentración de CBD.

El cannabis de alta potencia, representado principalmente por el "wax" y el aceite para vaporizador tienen además una característica diferente en el mecanismo de ingreso, estas dos presentaciones no pasan por proceso de combustión, son expuestas a calor para lograr la vaporización de la sustancia y con ello obtener vapores de cannabis con más disponibilidad del metabolito psicoactivo, lo que se relaciona con que el tiempo de inicio de los efectos sea más rápido que con el cannabis de baja potencia pero también que la duración sea menor, de manera que aunque los efectos son más potentes, se pueden requerir más dosis para mantener el mismo tiempo de intoxicación. Este nuevo mecanismo de consumo está reforzado por otros factores como el que se desarrolla con instrumentos cerrados (envases de vidrio y vaporizadores), favoreciendo que no haya interferencia de factores externos como las corrientes de aire y no se permita la pérdida de los vapores de la sustancia.

El patrón de consumo encontrado fue de dependencia para la gran mayoría del grupo de cannabis de baja potencia (96.55%), este dato está relacionado con el antecedente de consumo de varios años de evolución de la patología adictiva. El cannabis de alta potencia tiene una historia de tiempo de consumo de 5 años en el caso más antiguo de los pacientes

que participaron de esta investigación, la mediana de uso fue de 22 meses, se trata de una forma de consumo reciente, la mayoría de los casos habían ejercido uso recreativo de la sustancia (41,38%) y en segundo lugar se encontró dependencia a la misma (34,48%). La dependencia en estos casos se podría relacionar con síndromes de abstinencia más severos y de difícil manejo, en esta investigación los pacientes no manifestaron haber requerido proceso de desintoxicación intramural por esta sustancia, sin embargo, es una sustancia que se encuentra en la población y que puede requerir manejo de urgencia en futuros casos.

El cannabis regular o de baja potencia genera efectos que alteran principalmente el estado de ánimo, ya sea que actúe como depresor o como estimulante, según la especie de cannabis que se consuma. El pico de efectos gratificantes que dura entre 10 a 30 minutos permite en los usuarios favorecer el cumplimiento de actividades de rutina diaria o simplemente garantizar el estado de satisfacción que se busca, los síntomas siguientes a ese pico que son de características depresoras por somnolencia, enlentecimiento y dificultad para concentrarse e inducen al usuario a repetir la dosis de manera que se empieza a estructurar la conducta adictiva, así, la sustancia ya es requerida para actividades de rutina y también para cumplir actividades fisiológicas como mejorar el sueño y el patrón de alimentación.

En esta investigación se encontraron alteraciones afectivas en el 96% de los pacientes que usaron cannabis de baja potencia y en el 72% de pacientes que utilizaron cannabis de alta potencia, la relación fue inversa en los síntomas psicóticos, los delirios se encontraron en el 37% de los usuarios de cannabis de alta potencia y en el 3% para los que usaron cannabis de baja potencia. Los trastornos del pensamiento dados por el curso de esta variable fueron mayores en los pacientes de uso de alta potencia versus los de baja potencia (82% Vs 48%), así mismo las alteraciones de la sensopercepción manifestadas como alucinaciones visuales y auditivas fueron más frecuentes en quienes usaron sustancia de alta potencia. Estos hallazgos se correlacionan con los reportes de la literatura en los que se confirma la relación directa entre el uso de ese tipo de cannabis y el desarrollo de síntomas psicóticos, haciendo referencia no solo a una observación transversal sino con hallazgos a largo plazo de mayor riesgo de desarrollo de patologías mental de tipo psicótico y crónicas y edad de inicio más temprana (50).

Las alteraciones de la conducta tipo agitación, auto y heteroagresión fueron de baja incidencia para los dos grupos, este tipo de conductas se han reportado con mayor frecuencia cuando hay uso de cannabinoides sintéticos, en esta investigación no se encontraron usuarios que reportaran el uso de dicha sustancia.

Los efectos que se definieron como cardiovasculares y según lo reportado por los participantes como taquicardia, cefalea y vértigo se presentaron casi exclusivamente en el grupo de cannabis de alta potencia:

Tabla 8. Efectos cardiovasculares

	<b>BP</b>	<b>AP</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Valor p</b>
<b>Taquicardia**</b>				<b>0,002</b>
No	29 (100,0)	21 (72,41)	50 (86,21)	
Si	0 (0,0)	8 (27,59)	8 (13,79)	

<b>Cefalea**</b>				<b>0,0005</b>
No	29 (100,0)	18 (62,07)	47 (81,03)	
Si	0 (0,0)	11 (37,93)	11 (18,97)	
<b>Vértigo**</b>				<b>0,003</b>
No	28 (96,55)	19 (65,52)	47 (81,03)	
Si	1 (3,45)	10 (34,48)	11 (18,97)	

*BP: Baja potencia. AP: Alta potencia*

*Fuente: propia (Entrevista clínica)*

Este hallazgo demuestra el impacto de la sustancia en el sistema cardiovascular y se relaciona con la concentración del componente psicoactivo, el cannabis de alta potencia se caracteriza por tener tiempos más largos de eliminación asociados a un proceso metabólico más lento; el cannabis es una sustancia que tiene afinidad por la barrera hematoencefálica y la mayor cantidad de cannabinoides disponibles pueden explicar la presencia de estos síntomas.

La población en Colombia ejerce en su mayoría el policonsumo de sustancias, si bien los efectos que anteriormente se reportan fueron indagados en consumos exclusivos de cannabis, es inevitable que se encuentre asociación con otras sustancias, las que demostraron tener importancia estadística en asociación al cannabis de alta potencia fueron la cocaína, las drogas de diseño y otras sustancias psicoactivas en las que se incluyen benzodiazepinas, hongos, peyote, salvia. Esta relación puede considerarse por el tipo de población que a nivel económico puede acceder al cannabis de alta potencia que es de mayor costo que el de baja potencia (mediana de 1000 pesos colombianos en cannabis de baja potencia y mediana de 20000 pesos colombianos para cannabis de alta potencia).

Finalmente, los instrumentos aplicados no demostraron ser útiles en la evaluación de una sustancia en específico, la escala de funcionamiento global GAF (Global Assessment of Functioning) cuyo puntaje va de 1 a 100, (entre mayor puntuación mejor funcionamiento), para los dos grupos observados se obtuvo una mediana de 70 en el funcionamiento general al momento de la evaluación. El instrumento ASSIST que hace una evaluación del policonsumo, incluyendo variables como el tiempo requerido para la conducta adictiva, los intentos de suspenderlo y el impacto que se ha generado en las actividades básicas hace una evaluación por sustancia, en este caso se utilizó el puntaje exclusivo de cannabis, el instrumento no hace diferenciación por el tipo de cannabis y debido a que el grupo de cannabis de baja potencia en su totalidad cursa con patrón de dependencia, igual que casi la mitad del grupo de alta potencia, en todos los casos el resultado fue de problemática severa indicando manejo de internación.

Los antecedentes de enfermedad mental y cardiovascular a nivel personal y familiar no fueron representativos como factor de riesgo para el consumo de estas sustancias.

Los cannabinoides sintéticos no tienen relación con el origen vegetal del cannabis y su nombre se debe al mecanismo de acción. El estudio de estas sustancias ha demostrado que su interacción es potencialmente más severa si se compara con sus dos homólogos (cannabinoides endógenos y fitocannabinoides). Mientras que el cannabis natural tiene un

agonismo parcial por los receptores CB1, el compuesto sintético hace sinergia total, de manera que esta estimulación se verá reflejada en efectos clínicos más potentes. Otra diferencia importante en este caso es la estimulación que hacen los cannabinoides sintéticos por los receptores CB2, a diferencia del cannabis natural cuya incidencia sobre ese receptor es mínima; los receptores CB2 se encuentran ubicados principalmente en el sistema inmunológico, por ello, tienen mayor acción sobre otros órganos diferentes al sistema nervioso central causando consecuencias más diversas.

El impacto de los cannabinoides sintéticos deriva de su disponibilidad en el sistema endocannabinoide y como se mencionó en la mayor afinidad a los receptores CB1 y CB2, con mayor desestructuración del funcionamiento químico en el sistema nervioso central que se manifiesta en la severidad de los síntomas, entre mayor es la concentración de cannabinoides mayor es la alteración mental. En el cannabis de baja potencia predominan las alteraciones de tipo afectivo que varían de la euforia al síndrome amotivacional y el enlentecimiento psicomotor; en el cannabis de alta potencia predominan los síntomas psicóticos y con el cannabis sintético se encuentran síntomas psicóticos asociados a agitación severa con auto y heteroagresión, En la siguiente tabla se hace la comparación de los efectos de las diferentes potencias de cannabis y se observa que entre mayor sea la concentración de THC y efecto psicoactivo mayor es la presencia de alteraciones cardiovasculares, mentales y funcionales.

Tabla 9. Comparación de efectos según potencia del cannabis

<b>Efectos de la sustancia</b>	<b>Cannabis de baja potencia</b>	<b>Cannabis de alta potencia</b>	<b>Cannabinoides sintéticos</b>
<b>Generales</b>	Relajación, ansiedad, enlentecimiento psicomotor, dilatación pupilar, enrojecimiento facial	Inquietud, ansiedad, dilatación pupilar.	Relajación, calma, euforia, hilaridad, desorientación, pérdida de la inhibición
<b>Sistema cardiovascular</b>	Incremento del gasto cardiaco y frecuencia cardiaca  Vasodilatación	Taquicardia  Taquipnea	Taquicardia, taquiarritmia, prolongación del QTc y torsades de punta  Infarto agudo de miocardio
<b>Sistema neurológico</b>	Descoordinación  Relajación muscular  Alteraciones de la motricidad fina	Cefalea  Vértigo	Apoplejía  Convulsión  Encefalopatía severa  Accidente cerebrovascular

<b>Síntomas psiquiátricos</b>	Síndrome amotivacional Trastornos afectivos Deterioro cognitivo	Alucinaciones auditivas y visuales Episodio psicótico agudo Deterioro cognitivo Disminución de funciones ejecutivas Hipoprosexia Amnesia	Agitación Alucinaciones visuales Hetero/ Autoagresión Crisis de pánico Delirios paranoides
<b>Otros síntomas</b>	Analgésico Broncodilatación Disminución del peristaltismo intestinal		Falla hepática fulminante Falla renal Disrupción endocrina Neumonía Síndrome hiperemético

*Fuente: el autor.*

Esta investigación contempla el espectro cannábico al que la población está expuesta, iniciando con el cannabis de baja potencia, que es la presentación que tiene mayor antigüedad, seguido de las formas híbridas tipo cripky que son las de mayor oferta en el momento y siguiendo con el cannabis de alta potencia que cruza una barrera desde el cripky cuando su concentración de THC sobrepasa el 15% hasta las formas en cera y aceite que llegan a concentraciones de 60%, finalmente los cannabinoides sintéticos se han introducido al país como lo alertó el sistema de alertas tempranas del observatorio de drogas de Colombia en mayo de 2018, son sustancias que generan efectos más severos e incluso fatales que requieren de la observación clínica para poder facilitar la identificación.

## 10. Conclusiones

1. El cannabis es la sustancia ilícita que más se consume en el mundo, igual que en Colombia y en la ciudad de Bogotá, las diferentes concentraciones del metabolito activo THC generan efectos clínicos diferentes cuya severidad es proporcional a la cantidad del mismo.
2. En Colombia se encuentran disponibles varias formas de cannabis para facilitar la comercialización y el consumo, la tolerancia generada en el proceso de la adicción ha llevado a los usuarios a incrementar la potencia en preparaciones y presentaciones que incrementen el potencial psicoactivo.
3. Se debe hacer distinción entre los usos medicinales y el uso adictivo, el cannabis medicinal se basa en el estudio de metabolitos no psicoactivos como el CBD, el cannabis de estudio en esta investigación basa sus efectos en el THC que se ha modificado en la preparación y en la modalidad de ingesta y este hallazgo ha demostrado con la literatura el alto grado de toxicidad.
4. El cannabis modificado por insumos y procesos químicos se considera una droga de diseño de grado variable de toxicidad.
5. El cannabis de alta potencia genera principalmente efectos psicóticos mientras que el cannabis de baja potencia tiene como principal consecuencia las alteraciones del afecto. Las alteraciones mentales encontradas confirman el proceso de adicción en que el usuario busca mayores concentraciones y efectos cuando desarrolla tolerancia; esto puede llevar a casos incluso de envenenamiento según la preparación de la sustancia.
6. Entre mayor sea la frecuencia de consumo de cannabis de alta potencia se incrementa el riesgo de desarrollar patologías mentales crónicas de predominio psicótico y su tiempo de aparición se da en edades más tempranas. Los estándares internacionales deben diferenciar el uso controlado si se habla de cannabis medicinal, del uso problemático, abuso o dependencia para no llegar a normalizar el cannabis y en el uso de nuevas presentaciones caer en patologías crónicas.
7. Históricamente el cannabis no es una sustancia que se encuentre entre los indicadores de consulta de los servicios de urgencias, las nuevas modalidades producen síntomas que ponen en riesgo la salud y la vida del usuario y requieren manejo multidisciplinario en el sistema de salud; por lo tanto se hace necesario la socialización de estos cuadros para identificarlos y explorarlos en pacientes con síndromes inusuales como estados de psicosis y agitación de difícil manejo.
8. El efecto de tolerancia causado por las sustancias psicoactivas no se limita en la actualidad al proceso neurobiológico que se da por la exposición, es un fenómeno que está trascendiendo al contexto social, si se tiene en cuenta que la principal oferta de cannabis ya puede contener concentraciones de THC que lo cataloguen como de alta potencia, esto implica que el riesgo de la exposición puede traer



- mayores complicaciones en la patología adictiva y síndromes de abstinencia.
9. Los efectos clínicos son directamente proporcionales a la concentración de THC de la sustancia consumida, en esta investigación no se encontró relación de los efectos con las características sociodemográficas de los participantes ni con sus antecedentes de enfermedad mental o cardiovascular, sin embargo, la literatura si confirma que el desarrollo de estas patologías es mayor y se requiere hacer un seguimiento longitudinal para establecer ese comportamiento en la población colombiana.
  10. Los instrumentos utilizados no diferencian el tipo de cannabis, hasta ahora las herramientas consideran todos los tipos de cannabis como una sola sustancia, por lo tanto, no fueron efectivos para establecer diferencias en los efectos observados, se recomienda que en las entrevistas clínicas se inicie la exploración de tipo de cannabis utilizado y sus efectos de forma específica.
  11. Los métodos analíticos en el estudio de cannabis permiten en su mayoría el reporte cualitativo, los métodos de identificación como la cromatografía de gases permite la diferenciación de los componentes cannabinoides y se espera que sea de mayor uso y acceso para establecer el tipo, la potencia de cannabis que se consume y diferenciar entre el cannabis psicoactivo y el cannabis medicinal.
  12. Las diferencias toxicológicas del cannabis de alta potencia con el de baja potencia se encuentran cuando hay consumo pesado del primero y se mantiene en el tiempo, la potencia de los efectos radica principalmente en la concentración de cannabinoides disponibles por inhalación que es mayor con la técnica de evaporación si se compara con la combustión.
  13. La forma de administración de la sustancia marca una diferencia fundamental en la disponibilidad de cannabinoides que se liberan a la vía respiratoria y de ello depende el efecto, esto se puede diferenciar por dos mecanismos, por mayor ocupación de los receptores como en el caso de cannabis de alta potencia o por mayor acoplamiento como sucede con el cannabis sintético. En cualquiera de los dos casos el riesgo de dependencia es alto.
  14. Información que puede llevar a sospechar el uso de cannabis de alta potencia: el costo está muy por encima del cannabis regular, por lo tanto, la relación de policonsumo será con sustancias de alto costo y de efectos principalmente psicóticos, finalmente es una sustancia de relativa reciente aparición si se compara con el cannabis de baja potencia.

## 11. Recomendaciones

1. Hacer la divulgación de los diferentes tipos de cannabis que existen disponibles en Colombia en el momento, reconociendo que cada uno puede tener efectos diferentes que requieran atención por los servicios de urgencias y manejo por equipo multidisciplinario.
2. Desarrollar estrategias de prevención universal, poblacional y selectiva con estas nuevas sustancias que alerten de los riesgos, así su presentación sea aparentemente inofensiva como el caso del aceite para vaporizar, que por ausencia del aroma característica puede favorecer el acercamiento a la sustancia.
3. Publicar desde diferentes áreas los riesgos, como se ha realizado con este trabajo con socialización en el Observatorio de Drogas de Colombia, diferentes ambientes de salud (Hospital Militar, Hospital San Rafael de Pasto), Agroexpo en un contexto que requiere diferenciar las propiedades y usos de cannabis medicinal y cannabis psicoactivo y Asociaciones de Psiquiatría en Congreso Mundial y Congreso Nacional.
4. El personal clínico desde el primer nivel de atención debe conocer y diferenciar los efectos clínicos de las diferentes sustancias psicoactivas, manejar, remitir y solicitar el manejo competente y multidisciplinario.
5. Se requiere el desarrollo de técnicas analíticas más específicas para el estudio de estas sustancias, se debe diferenciar los cannabinoides presentes en una muestra y no limitarse a las pruebas de inmunoensayo que pueden generar falsos positivos o falsos negativos según el momento de la toma de muestra y los procesos toxicológicos por lo que haya pasado la sustancia.
6. Los instrumentos clínicos de la actualidad no tienen sensibilidad ni especificidad para estudiar cannabis de alta, de baja potencia o sintéticos. Clínicamente son sustancias diferentes que requieren instrumentos individualizados en su estudio, teniendo en cuenta que los riesgos son diferentes en los efectos agudos y en el pronóstico del desarrollo de enfermedades mentales.

# A. Anexo: Instrumento ASSIST

Instrumento ASSIST (73), tomado de La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias de la Organización Mundial de la Salud

## Apéndice A

### La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST v3.1)

Nombre del trabajador clínico	<input type="text"/>	Clínica	<input type="text"/>
Identificación o nombre del usuario	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>

#### Introducción (léasela al usuario o adapte a las circunstancias locales)\*

Las siguientes preguntas se refieren a su experiencia sobre el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias a lo largo de la vida y en los últimos tres meses. Estas sustancias se pueden fumar, ingerir, inhalar o inyectar (muestre la tarjeta de respuestas).

Algunas de estas sustancias pueden ser recetadas por un médico (como las anfetaminas, los sedantes, los analgésicos). Para esta entrevista, no se registrarán las medicinas **que han sido recetadas** por su médico. Sin embargo, si ha tomado esas medicinas por **otros** motivos que los recetados, o las ha tomado más a menudo o en dosis más altas que las recetadas, dígamelo.

Aunque también nos interesa conocer las diferentes drogas ilícitas que ha consumido, tenga la seguridad de que esa información será estrictamente confidencial.

Antes de hacer las preguntas, entregue al usuario la tarjeta de respuestas.

#### PREGUNTA 1 | A lo largo de la vida, ¿cuál de las siguientes sustancias ha consumido alguna vez? (solo las que consumió sin receta médica)

a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	No	Sí
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	No	Sí
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	No	Sí
d Cocaína (coca, crack, etc.)	No	Sí
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	No	Sí
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	No	Sí
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	No	Sí
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	No	Sí
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	No	Sí
j Otras, especifique: _____	No	Sí

Si todas las respuestas fueron negativas pregunte: "¿Ni siquiera cuando estaba en la escuela?"

Si la respuesta es negativa para todas las preguntas, detenga la entrevista.

Si la respuesta es afirmativa a cualquiera de estas preguntas, haga la pregunta 2 para cada sustancia que se haya consumido alguna vez.

\* El ASSIST V3.1 debe utilizarse como 'filtro' para fines clínicos. Para fines de investigación, utilice la versión anterior ASSIST V3.0.

<b>PREGUNTA 2   En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia ha consumido las sustancias que mencionó (primera droga, segunda droga, etc.)?</b>	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	2	3	4	6
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	2	3	4	6
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	2	3	4	6
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	2	3	4	6
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	2	3	4	6
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	2	3	4	6
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	2	3	4	6
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	2	3	4	6
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	2	3	4	6
j Otras, especifique: _____	0	2	3	4	6

Si la respuesta es "Nunca" a todas las secciones de la pregunta 2, pase a la pregunta 6.

Si se ha consumido alguna sustancia de la pregunta 2 en los últimos tres meses, continúe con las preguntas 3, 4 y 5 para cada sustancia consumida.

<b>PREGUNTA 3   En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia ha sentido un fuerte deseo o ansias de consumir (primera droga, segunda droga, etc.)?</b>	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	3	4	5	6
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	3	4	5	6
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	3	4	5	6
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	3	4	5	6
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	3	4	5	6
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	3	4	5	6
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	3	4	5	6
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	3	4	5	6
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	3	4	5	6
j Otras, especifique: _____	0	3	4	5	6

<b>PREGUNTA 4   En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia el consumo de (primera droga, segunda droga, etc.) le ha causado problemas de salud, sociales, legales o económicos?</b>	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	4	5	6	7
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	4	5	6	7
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	4	5	6	7
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	4	5	6	7
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	4	5	6	7
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	4	5	6	7
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	4	5	6	7
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	4	5	6	7
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	4	5	6	7
j Otras, especifique: _____	0	4	5	6	7

<b>PREGUNTA 5   En los últimos tres meses, ¿con qué frecuencia dejó de hacer lo que habitualmente se esperaba de usted por el consumo de (primera droga, segunda droga, etc.)?</b>	Nunca	Una o dos veces	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente o casi diariamente
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)					
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	5	6	7	8
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	5	6	7	8
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	5	6	7	8
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	5	6	7	8
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	5	6	7	8
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	5	6	7	8
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	5	6	7	8
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	5	6	7	8
j Otras, especifique: _____	0	4	5	6	7
Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).					

<b>PREGUNTA 6   ¿Un amigo, un familiar o alguien más alguna vez ha mostrado preocupación por sus hábitos de consumo de (primera droga, segunda droga, etc.)?</b>	No, nunca	Sí, en los últimos 3 meses	Sí, pero no en los últimos 3 meses
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	6	3
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	6	3
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	6	3
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	6	3
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	6	3
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	6	3
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	6	3
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	6	3
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	6	3
j Otras, especifique: _____	0	6	3
Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).			

<b>PREGUNTA 7   ¿Ha intentado alguna vez reducir o eliminar el consumo de (primera droga, segunda droga) y no lo ha logrado?</b>	No, nunca	Sí, en los últimos 3 meses	Sí, pero no en los últimos 3 meses
a Tabaco (cigarrillos, tabaco de mascar, puros, etc.)	0	6	3
b Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, licores, etc.)	0	6	3
c Cannabis (marihuana, mota, hierba, hachís, etc.)	0	6	3
d Cocaína (coca, crack, etc.)	0	6	3
e Estimulantes de tipo anfetamina (speed, anfetaminas, éxtasis, etc.)	0	6	3
f Inhalantes (óxido nitroso, pegamento, gasolina, solvente para pintura, etc.)	0	6	3
g Sedantes o pastillas para dormir (diazepam, alprazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.)	0	6	3
h Alucinógenos (LSD, ácidos, hongos, ketamina, etc.)	0	6	3
i Opiáceos (heroína, morfina, metadona, buprenorfina, codeína, etc.)	0	6	3
j Otras, especifique: _____	0	6	3
Haga las preguntas 6 y 7 para todas las sustancias usadas alguna vez (es decir, las mencionadas en la pregunta 1).			

PREGUNTA 8   ¿Alguna vez ha consumido alguna droga por vía inyectada? (solo las que consumió sin receta médica)	No, nunca	Sí, en los últimos 3 meses	Sí, pero no en los últimos 3 meses
(Marque la casilla correspondiente)			

**NOTA IMPORTANTE**

A los usuarios que se han inyectado drogas en los últimos tres meses se les debe preguntar acerca de sus hábitos de inyección durante este período para determinar sus niveles de riesgo y el mejor curso de intervención.





## B. Anexo: Escala CBCL

Escala CBCL (74), tomado de International Epidemiology of Child and Adolescent Psychopathology II: Integration and Applications of Dimensional Findings From 44 Societies

### IDENTIFICACION DEL PACIENTE:

**Nombres y apellidos:** \_\_\_\_\_ **Sexo:**  
\_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_ **H.C:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_ **Hora:**  
\_\_\_\_\_

### LISTADO DE SINTOMAS PEDIATRICOS

A continuación hay una lista de detalles que describen niños y los jóvenes. Cuando alguna de estas conductas se pueda aplicar a su hijo, bien sea ahora o durante los últimos seis meses dibuje un círculo: alrededor del número 2 si es cierto SIEMPRE o GENERALMENTE; alrededor del número 1 si es cierto ALGUNAS VECES. Si la conducta en cuestión **NO** se puede aplicar a su hijo, dibuje un círculo alrededor del cero

Por favor responda todos los puntos tan bien como le sea posible, y aún si le parece que algunas de ellas aparentemente no se aplican su hijo.

- 0 1 2 1. Actúa como un niño más pequeño
- 0 1 2 2. Sufre de Alergias (descríbalas) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 3. Discute mucho
- 0 1 2 4. Sufre de asma
- 0 1 2 5. Se comporta como si fuera del sexo opuesto
- 0 1 2 6. Hace deposiciones fuera del baño
- 0 1 2 7. Fanfarronea, alardea
- 0 1 2 8. No se puede concentrar, no puede poner atención por mucho tiempo.
- 0 1 2 9. No puede dejar de pensar en ciertas cosas; Obsesiones (Describa)  
\_\_\_\_\_

- 0 1 2 10. No se puede quedar quieto, está desasosegado, hiperactivo
- 0 1 2 11. Se apega a los adultos o es muy dependiente
- 0 1 2 12. Se queja de soledad
- 0 1 2 13. Parece confuso, como perdido
- 0 1 2 14. Lloro mucho
- 0 1 2 15. Es cruel con los animales
- 0 1 2 16. Es cruel con los demás, intimidador desagradable
- 0 1 2 17. Sueña despierto o parece perdido en sus  
Pensamientos
- 0 1 2 18. Se hace daño deliberadamente o intenta suicidarse
- 0 1 2 19. Exige mucha atención
- 0 1 2 20. Destruye las cosas que le pertenecen.
- 0 1 2 21. Destruye las cosas que le pertenecen a los miembros de su familia o a otros
- 0 1 2 22. Es desobediente en la casa
- 0 1 2 23. Es desobediente en el colegio
- 0 1 2 24. No come bien
- 0 1 2 25. No se lleva bien con otros niños
- 0 1 2 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal
- 0 1 2 27. Se pone celoso con facilidad
- 0 1 2 28. Come o bebe cosas que no son comida (No incluye dulces) (Describa)  
\_\_\_\_\_
- 0 1 2 29. Teme a ciertos animales, situaciones o lugares, diferentes del colegio  
(Describa) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 31. Teme que pueda pensar o hacer algo malo
- 0 1 2 32. Piensa que debe ser perfecto/a.
- 0 1 2 33. Siente que nadie lo quiere o se queja de que nadie lo quiere
- 0 1 2 34. Siente que los otros quieren hacerle daño

- 0 1 2 35. Se siente inútil o inferior
- 0 1 2 36. Se hace daño con frecuencia, es propenso a sufrir  
Accidentes
- 0 1 2 37. Se involucra en muchas peleas
- 0 1 2 38. Lo / la molestan mucho
- 0 1 2 39. Anda con otros que se meten en problemas
- 0 1 2 40. Oye ruidos o voces que no están allí (describa)
- 0 1 2 41. Es impulsivo o actúa sin pensar
- 0 1 2 42. Preferiría estar solo/ a que con otros
- 0 1 2 43. Miente o hace trampas
- 0 1 2 44. Se muerde las uñas
- 0 1 2 45. Es nervioso/a, muy excitable, tenso/a
- 0 1 2 46. Presenta movimientos nerviosos o tics (describa)
- 0 1 2 47. Tiene pesadillas
- 0 1 2 48. Los otros niños no lo/a quieren
- 0 1 2 49. Sufre de estreñimiento, es constipado.
- 0 1 2 50. Es demasiado temeroso/a o ansioso/a
- 0 1 2 51. Sufre de mareos
- 0 1 2 52. Se siente demasiado culpable
- 0 1 2 53. Come en exceso
- 0 1 2 54. Se siente demasiado cansado/a
- 0 1 2 55. Tiene sobrepeso
- 0 1 2 56. Tiene problemas físicos cuya causa médica es desconocida:
- a. Dolores persistentes o punzadas (No dolores de cabeza)
- b. Dolores de cabeza
- c. Nauseas, se siente enfermo

- d. Problemas en los ojos (Describa) \_\_\_\_\_
- e. Brote u otros problemas en la piel
- f. Dolores de estómago o cólicos
- g. Vómito
- h. Otros (Describa) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 57. Ataca / agrede a la gente físicamente
- 0 1 2 58. Se hurga la nariz, la piel u otras partes del cuerpo  
(Describa)\_\_\_\_\_
- 0 1 2 59. Juega con sus partes sexuales en público
- 0 1 2 60. Juega demasiado con sus genitales
- 0 1 2 61. Su trabajo escolar es pobre
- 0 1 2 62. Es descoordinado/a o torpe
- 0 1 2 63. Prefiere estar con niños mayores
- 0 1 2 64. Prefiere estar con niños menores
- 0 1 2 65. Se niega a hablar
- 0 1 2 66. Repite ciertos actos una y otra vez.      Compulsiones      (Describa)  
\_\_\_\_\_
- 0 1 2 67. Se escapa de su casa
- 0 1 2 68. Grita mucho
- 0 1 2 69. Le gusta guardar secretos, es reservado/a, se guarda  
Las cosas para él/ella
- 0 1 2 70. Ve cosas que no están allí      (describe)  
\_\_\_\_\_
- 0 1 2 71. Es inseguro, se avergüenza con facilidad
- 0 1 2 72. Inicia incendios
- 0 1 2 73. Tiene problemas sexuales      (Describa)  
\_\_\_\_\_
- 0 1 2 74. Le gusta payasear, llamar la atención

- 0 1 2 75. Es tímido/a
- 0 1 2 76. Duerme menos que la mayoría de los niños
- 0 1 2 77. Duerme más que la mayoría de los niños en el día  
y/o en la noche (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 78. Se unta o juega con las heces
- 0 1 2 79. Tiene un problema de habla (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 80. Se queda mirando a un punto fijo
- 0 1 2 81. Roba en su casa
- 0 1 2 82. Roba fuera de su casa
- 0 1 2 83. Guarda cosas que no necesita (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 84. Se comporta de manera extraña (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 85. Tiene ideas extrañas (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 86. Es terco, mal humorado/a o irritable
- 0 1 2 87. Tiene cambios súbitos de humor o de sentimientos
- 0 1 2 88. Se enfurruña con frecuencia
- 0 1 2 89. Es suspicaz
- 0 1 2 90. Dice grosería, usa lenguaje obsceno
- 0 1 2 91. Habla de matarse
- 0 1 2 92. Habla o camina dormido (Describe) \_\_\_\_\_
- 0 1 2 93. Habla demasiado
- 0 1 2 94. Toma mucho del pelo
- 0 1 2 95. Tiene rabietas, se encoleriza con facilidad
- 0 1 2 96. Piensa demasiado en el sexo
- 0 1 2 97. Amenaza a la gente
- 0 1 2 98. Se chupa el dedo
- 0 1 2 99. Se preocupa demasiado por la limpieza o el orden

0 1 2 100. Se le dificulta dormirse (Describa)

---

0 1 2 101. Es haragán, se vuela del colegio

0 1 2 102. Es hipoactivo, se mueve con lentitud, le falta energía

0 1 2 103. Infeliz, triste o deprimido

0 1 2 104. Habla más duro de lo normal

0 1 2 105. Consume alcohol o drogas sin propósitos médicos (describa)

---

0 1 2 106. Vandalismo

0 1 2 107. Se moja en el pantalón durante el día

0 1 2 108. Moja la cama

0 1 2 109. Se queja, gime

0 1 2 110. Desea ser del sexo opuesto

0 1 2 111. Es retraído/a, no se involucra con los demás

0 1 2 112. Se preocupa

113. Por favor describa aquí cualquier otro problema de su hijo tenga y que no aparezca en la lista anterior \_\_\_\_\_

Por favor asegúrese de haber contestado todos los puntos.

**SUBRAYE** todos los puntos que en especial lo preocupen.

## C. Anexo: Consentimiento Informado

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	 ORDEN HOSPITALARIA DE SAN JUAN DE DIOS <b>Clínica de Nuestra Señora de la Paz</b> <small>BOGOTÁ - COLOMBIA</small>	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION DE PACIENTES EN TRABAJOS DE INVESTIGACION</b>
 Liberate	 Secretaría de Salud Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.	

**Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019**

### IDENTIFICACION DEL PARTICIPANTE:

Nombres y apellidos: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 H.C: \_\_\_\_\_ Convenio: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

#### 1. INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre: Elizabeth del Carmen Arteaga Silva

Cargo: Psiquiatra especialista en adicciones – Candidata a Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia.  
Teléfono: 3016419411

Correo electrónico: [earteaga@unal.edu.co](mailto:earteaga@unal.edu.co)

Nombre: Miguel Cote Menéndez

Cargo: Psiquiatra - Director de Departamento de Toxicología – Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: [mcotem@unal.edu.co](mailto:mcotem@unal.edu.co)

#### 2. INFORMACIÓN RELACIONADA A LA INVESTIGACIÓN

Lo estamos invitando a participar a usted en un estudio de investigación que se realizará en personas que deseen informar sobre el consumo de cannabis natural (de alta y baja potencia) y cannabis sintético, cuyo propósito es describir los efectos y poder definir las diferencias entre esas sustancias. Esta información será recolectada mediante 1 entrevista cuya duración aproximada será de 90 minutos, realizada por los responsables de la investigación y tendrá lugar en el centro regular de atención del paciente, este tiempo implica la entrevista clínica, la aplicación de los instrumentos y una intervención de psicoeducación. El beneficio que usted obtendrá en la participación de este estudio es recibir atención por expertos en la problemática del consumo de sustancias y la realización de un diagnóstico que permita dirigir la mejor opción de tratamiento. No se lograrán beneficios económicos por participar en este estudio.

#### 3. RIESGOS Y BENEFICIOS

Por tratarse de un estudio con fines académicos y científicos no hay una compensación económica por participar.

#### 4. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Este estudio se sujeta a la normatividad nacional e internacional en cuanto a estudios biomédicos, así como a las normas éticas del tratamiento de la información, por lo que garantizamos la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos. Se acoge a la resolución 8430 de 1993 definiendo que se trata de una investigación que representa riesgo mínimo para los participantes y a quienes se le respetará el derecho a la confidencialidad.

#### 5. AUTONOMIA PARA EL ABANDONO DEL ESTUDIO

En caso de que usted considere retirarse del estudio en cualquier momento antes de la redacción final del documento de tesis, no hay consecuencias de retirarse, no aceptar participar o no ser tenido en cuenta en el análisis de datos; usted tiene derecho a seguir gozando de los servicios que presta su institución de salud. Así mismo, tiene derecho a realizar las preguntas que estime convenientes.

 <p>UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA</p> 	 <p>ORDEN HOSPITALARIA DE SAN JUAN DE DIOS <b>Clínica de Nuestra Señora de la Paz</b> BOGOTÁ, COLOMBIA</p>  <p>Secretaría de Salud Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.</p>	<p><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION DE PACIENTES EN TRABAJOS DE INVESTIGACION</b></p>
---	---	--

**6. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Usted como participante tiene derecho de decidir si participa o no del estudio, es decir, su participación es voluntaria, por tal razón si usted decide no participar del estudio se garantiza que no perderá derechos ni se cambiará el manejo que tiene actualmente en la institución.

**7. A QUIÉN DIRIGIRSE EN CASO DE TENER PREGUNTAS**

Usted puede resolver las preguntas que considere necesarias en cualquier momento de la investigación. Para esto puede dirigirse a los investigadores principales, tal como aparecen en el inicio de este documento.

Participante

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos completo de la persona que explicó el consentimiento informado

Firma \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Testigo

Firma \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_



## D. Anexo: Asentimiento



**Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético.  
Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de  
14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019**

<b>IDENTIFICACION DEL PARTICIPANTE:</b>		
Nombres y apellidos: _____	Sexo: _____	Edad: _____
H.C: _____	Convenio: _____	
Fecha: _____	Hora: _____	
<b>IDENTIFICACIÓN DEL ACUDIENTE O REPRESENTANTE LEGAL:</b>		
Nombres y apellidos: _____		
Identificación: CC __ TI__ Numero: _____ expedida en: _____		
Parentesco con el participante: _____		

### 1. INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre: Elizabeth del Carmen Arteaga Silva

Cargo: Psiquiatra especialista en adicciones – Candidata a Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia.  
Teléfono: 3016419411

Correo electrónico: [earteaga@unal.edu.co](mailto:earteaga@unal.edu.co)

Nombre: Miguel Cote Menéndez

Cargo: Psiquiatra - Director de Departamento de Toxicología – Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: [mcotem@unal.edu.co](mailto:mcotem@unal.edu.co)

### 2. INFORMACIÓN RELACIONADA A LA INVESTIGACIÓN

Lo estamos invitando a participar a usted en un estudio de investigación que se realizará en personas que deseen informar sobre el consumo de cannabis natural (de alta y baja potencia) y cannabis sintético, cuyo propósito es describir los efectos y poder definir las diferencias entre esas dos sustancias. Esta información será recolectada mediante 1 entrevista cuya duración aproximada será de 90 minutos, realizada por los responsables de la investigación y tendrá lugar en el centro regular de atención del paciente, este tiempo implica la entrevista clínica, la aplicación de los instrumentos y una intervención de psicoeducación. El beneficio que usted obtendrá en la participación de este estudio es recibir atención por expertos en la problemática del consumo de sustancias y la realización de un diagnóstico que permita dirigir la mejor opción de tratamiento. No se lograrán beneficios económicos por participar en este estudio.

### 3. RIESGOS Y BENEFICIOS

Por tratarse de un estudio con fines académicos y científicos no hay una compensación económica por participar.

### 4. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Este estudio se sujeta a la normatividad nacional e internacional en cuanto a estudios biomédicos, así como a las normas éticas del tratamiento de la información, por lo que garantizamos la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos. Se acoge a la resolución 8430 de 1993 definiendo que se trata de una investigación que representa riesgo mínimo para los participantes y a quienes se les respetará el derecho a la confidencialidad.



**5. AUTONOMIA PARA EL ABANDONO DEL ESTUDIO**

En caso de que usted considere retirarse del estudio en cualquier momento antes de la redacción final del documento de tesis, no hay consecuencias de retirarse, no aceptar participar o no ser tenido en cuenta en el análisis de datos; usted tiene derecho a seguir gozando de los servicios que presta su institución de salud. Así mismo, tiene derecho a realizar las preguntas que estime convenientes.

**6. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Usted como participante tiene derecho de decidir si participa o no del estudio, es decir, su participación es voluntaria, por tal razón si usted decide no participar del estudio se garantiza que no perderá derechos ni se cambiará el manejo que tiene actualmente en la institución.

**7. A QUIÉN DIRIGIRSE EN CASO DE TENER PREGUNTAS**

Usted puede resolver las preguntas que considere necesarias en cualquier momento de la investigación. Para esto puede dirigirse a los investigadores principales, tal como aparecen en el inicio de este documento.

**8. ASENTIMIENTO INFORMADO**

Te estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se realizará en adolescentes usuarios de cannabis natural (de alta y baja potencia) y sintético, cuyo propósito es definir los efectos que estas sustancias producen en el cuerpo, incluyendo síntomas o malestar físico y/o psicológico, cambios en sus emociones y en la conducta.

Tu participación consistirá en responder preguntas sobre cómo te sientes en las condiciones de estudio.

Si aceptas participar y no tienes dudas de la metodología puedes firmar en seguida:

Nombre y apellidos (Menor de edad)

CC \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos (Representante legal)

CC \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos completo de la persona que explicó el consentimiento informado

Firma \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Testigo

Firma \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## E. Anexo: Análisis de muestras de cannabis

### Muestra #1: Aceite de cannabis para vaporización

Proceso **GESTIÓN DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS FARMACÉUTICO - LAFUN**  
Subproceso **GESTIÓN OPERATIVA**  
Título **CERTIFICADO DE ANÁLISIS**



NÚMERO DE CERTIFICADO	VERSIÓN	NÚMERO DE ANÁLISIS
779-2019	1.0	779-2019
NOMBRE DE LA MUESTRA		FECHA DE RECEPCIÓN DE LA MUESTRA
Aceite de Cannabis.		18-07-2019
DATOS DEL FABRICANTE		LOTE
Elizabeth Arteaga Silva.		N.E.
DATOS DEL CLIENTE (NOMBRE Y DIRECCIÓN)		FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ANÁLISIS
Elizabeth Arteaga Silva Carrera 12# 160-50 T3 AP 504 .Bogotá.		19-07-2019
FECHA DE VENCIMIENTO		FECHA DEL INFORME Y CERTIFICADO
N.E.		22 -07-2019

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:					
Un cargador de vaporizador con contenido de cannabis.					
MÉTODO	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	CONCEPTO	
LAFUN	Análisis Cuantitativo de Cannabinoides (THC, CBD, CBN) por GC-FID en material vegetal, y extractos	N.A	% CBD	N.A	
					0,0
			% THC		51,70
			% CBN	1,49	

#### OBSERVACIONES

1. El resultado para cada fitocanabinoide se expresa en porcentaje y corresponde al promedio de las tres repeticiones para cada muestra.
2. El porcentaje hace referencia a miligramos del fitocanabinoide encontrados en 100 miligramos de muestra.

LOS ANTERIORES RESULTADOS CORRESPONDEN ÚNICAMENTE A LA MUESTRA RECIBIDA Y ANALIZADA.  
Se prohíbe la reproducción parcial o total de este informe sin aprobación escrita de la Universidad Nacional de Colombia.

  
**MARY TRUJILLO GONZÁLEZ**  
Coordinadora de Laboratorio  
LAFUN  
Departamento de Farmacia

22/07/2019 7:20:08 a. m. Page 1 / 1

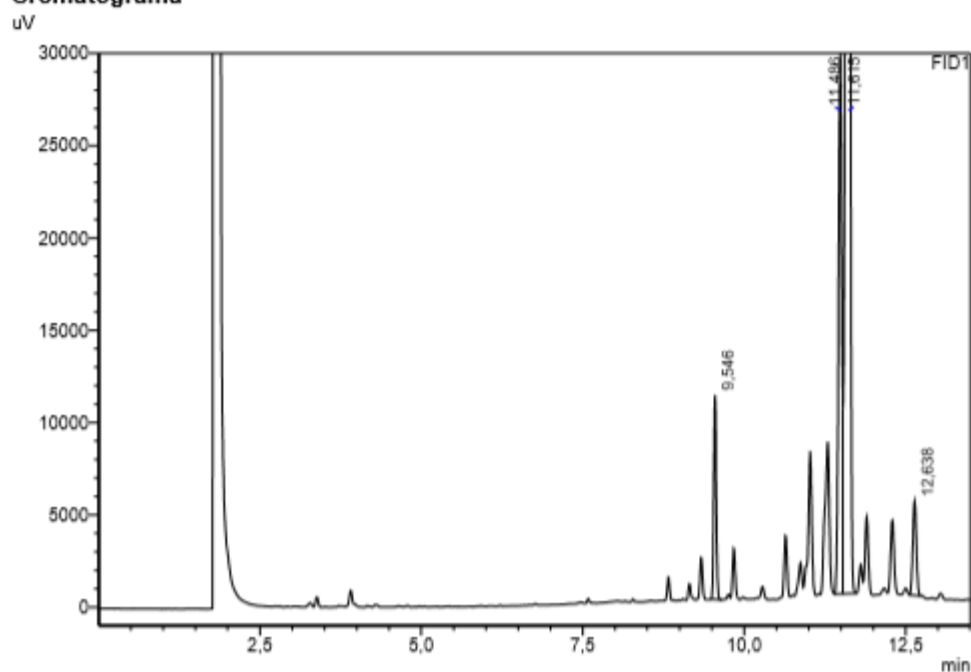


# Reporte LAFUN

## Información de la muestra

Sample Name	: 779-2019m1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: 779-2019m1	Acquired by	: Alvaro Sierra
Data Filename	: 19-07-2019_55.gcd	Processed by	: Alvaro Sierra
Method Filename	: Marihuana_2_Split10.gcm		
Batch Filename	: 19-07-2019.gcb		
Vial #	: 39		
Injection Volume	: 1 uL		
Date Acquired	: 20/07/2019 3:22:50		
Date Processed	: 20/07/2019 3:36:24		

## Cromatograma



## Tabla de Picos

Peak#	Name	Ret. Time	Area	Area Ratio
1	Tetracosano	9.546	30029	1.00000
2		11.486	106314	0
3	THC	11.615	677173	22.5507
4	CBN	12.638	19613	0.653140
Total			833129	

Tailing Factor	Resolution(USP)	Capacity Factor(k')	Separation Factor
1.060	--	--	--
--	20.231	0.203	--
--	1.193	0.217	1.066
1.023	9.446	0.324	1.495

## Muestra #2: Cera de cannabis

Proceso **GESTIÓN DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS FARMACÉUTICO - LAFUN**  
 Subproceso **GESTIÓN OPERATIVA**  
 Título **CERTIFICADO DE ANÁLISIS**



<b>NÚMERO DE CERTIFICADO</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>NÚMERO DE ANÁLISIS</b>
778-2019	1.0	778-2019
<b>NOMBRE DE LA MUESTRA</b>		<b>FECHA DE RECEPCIÓN DE LA MUESTRA</b>
Cera de Cannabis.		18-07-2019
<b>DATOS DEL FABRICANTE</b>		<b>LOTE</b>
Elizabeth Arteaga Silva.		N.E.
<b>DATOS DEL CLIENTE (NOMBRE Y DIRECCIÓN)</b>		<b>FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ANÁLISIS</b>
Elizabeth Arteaga Silva Carrera 12# 160-50 T3 AP 504 .Bogotá.		19-07-2019
<b>FECHA DE VENCIMIENTO</b>		<b>FECHA DEL INFORME Y CERTIFICADO</b>
N.E.		22 -07-2019

<b>DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:</b> Cera de cannabis, adherida en papel.				
MÉTODO	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	CONCEPTO
LAFUN	Análisis Cuantitativo de Cannabinoides (THC, CBD, CBN) por GC-FID en material vegetal, y extractos	N.A	% CBD	N.A
			1,26	
			% THC	
% CBN	1,08			

## OBSERVACIONES

1. El resultado para cada fitocanabinoide se expresa en porcentaje y corresponde al promedio de las tres repeticiones para cada muestra.
2. El porcentaje hace referencia a miligramos del fitocanabinoide encontrados en 100 miligramos de muestra.

LOS ANTERIORES RESULTADOS CORRESPONDEN ÚNICAMENTE A LA MUESTRA RECIBIDA Y ANALIZADA.  
 Se prohíbe la reproducción parcial o total de este informe sin aprobación escrita de la Universidad Nacional de Colombia.

  
**MARY TRUJILLO GONZÁLEZ**  
 Coordinadora de Laboratorio  
 LAFUN  
 Departamento de Farmacia



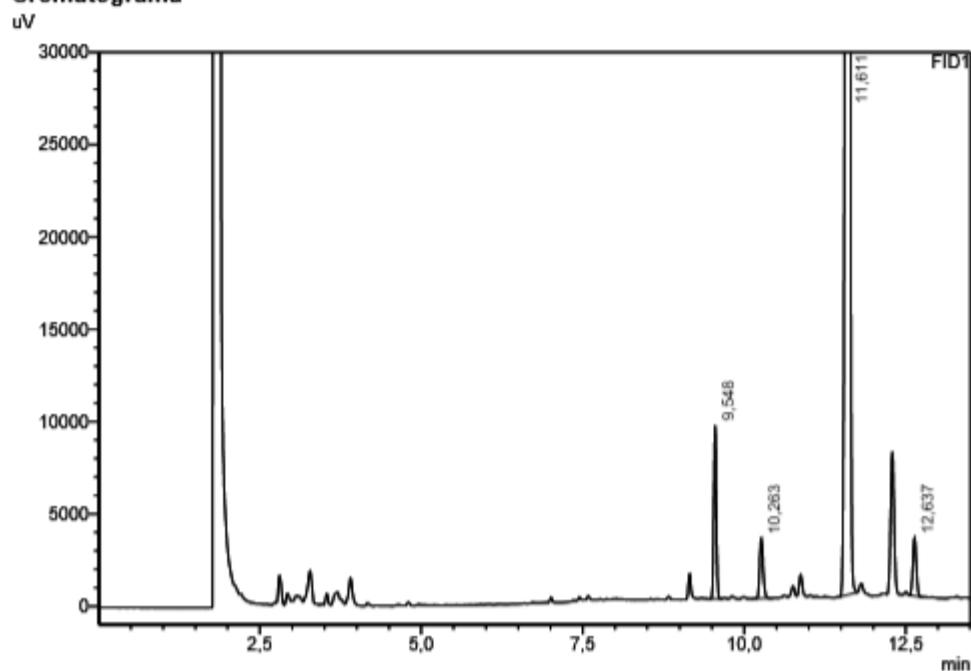
# Reporte LAFUN

## Información de la muestra

Sample Name : 778-2019m1  
 Sample ID : 778-2019m1  
 Data Filename : 19-07-2019\_51.gcd  
 Method Filename : Marihuana\_2\_Split10.gcm  
 Batch Filename : 19-07-2019.gcb  
 Vial # : 36  
 Injection Volume : 1 uL  
 Date Acquired : 20/07/2019 2:16:59  
 Date Processed : 20/07/2019 2:30:32

Sample Type : Unknown  
 Acquired by : Alvaro Sierra  
 Processed by : Alvaro Sierra

## Cromatograma



## Tabla de Picos


FID1

Peak#	Name	Ret. Time	Area	Area Ratio
1	Tetracosano	9.548	25783	1.00000
2	CBD	10.263	12298	0.476970
3	THC	11.611	852195	25.2957
4	CBN	12.637	11739	0.455319
Total			702015	

Tailing Factor	Resolution(USP)	Capacity Factor(k')	Separation Factor
1.038	--	--	--
1.185	7.495	0.075	--
0.817	12.567	0.216	2.885
1.057	9.565	0.323	1.498

## F. Anexo: Comité de ética Facultad de Medicina UNAL

Vicerrectoría de Investigación y Extensión  
Facultad de Medicina  
Barría Bogotá



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

Comité de Ética

ACTA DE EVALUACIÓN, N°. 001-004  
Fecha: 30 de enero de 2020

Nombre completo del proyecto: "ESPECTRO CANNABICO: CANNABIS DE BAJA POTENCIA, Y SINTÉTICO. DIFERENCIACIÓN DE EFECTOS CLÍNICOS Y REVISIÓN LITERARIA ESTUDIO REALIZADO EN USUARIOS DE 14 A 43 AÑOS DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ EN EL AÑO 2019".

Versión número: 02

Sometido por la estudiante Elizabeth del Carmen Arteaga Silva

Dirigido por el profesor Miguel Cota Menéndez

Presentado por la profesora Alba Isabel Rodríguez Pulido, Coordinadora Académica

Departamento o Sección Maestría en Toxicología de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 30 de enero de 2020

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizada mediante resolución 008 (Acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de Investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Censo de presentación del proyecto generado por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jueces o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo.
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación.
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerita).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

1	Arteaga Díaz Clara Eugenia	Perseonada Dpto. de Morfología
2	Camargo Mendoza Maryluz	Departamento de la Comunicación Humana
3	Díaz Cruz Luz Amparo	Departamento de Obstetricia y Ginecología
4	Quarta Gutiérrez Liz Marcela	Asesora Jurídica Facultad de Medicina
5	Bueñas Gómez Zulma Janeth	Departamento de Ciencias Fisiológicas
6	Guerrero Fonseca Carlos Arturo	Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas
7	Parrá Finedá Mario Orlando	Departamento de Obstetricia y Ginecología

[Página 1 de 2]  
Elaboró: Anaconda Pineda.

Av. Carrera 30 # 45-03 - Ciudad Universitaria  
Edificio 471, Medicina  
(+57 1) 3143000 Ext: 15167  
Bogotá, D. C., Colombia  
etic@unal.edu.co / etic@post.unal.edu.co

Proyecto  
cultural y colectivo  
de salud

**3. El Comité consideró que el presente estudio:**

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

**4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:**

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

**5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:**

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación Problemas Imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité

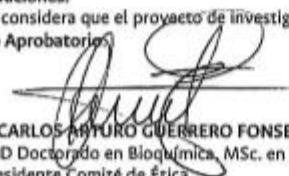
**6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.**

**7. El Investigador principal deberá:**

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA) excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética), de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

**8. Observaciones:**

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite Concepto Aprobatorio.



Nombre: CARLOS ASTURO GUERRERO FONSECA  
 Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana  
 Cargo: Presidente Comité de Ética



## G. Anexo: Comité de ética Clínica Nuestra Señora de la Paz



ORDEN HOSPITALARIA DE SAN JUAN DE DIOS

**Clínica de Nuestra Señora de la Paz**

BOGOTÁ, COLOMBIA

Clínica de Nuestra Señora de la Paz

Avenida Centenario Calle 13 No. 68 F - 25 | Bogotá, D.C. | Colombia

Teléfono: +57 1 292 1277

<http://www.cilapaz.com.co>

Bogotá, enero 31 de 2020

Señores  
Departamento de Toxicología  
Universidad Nacional de Colombia

Cordial saludo,

A través de la presente, la subdirección Científica, certifica que el proyecto de investigación *"Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019"* fue presentado ante el comité de ética en investigación de la Clínica de Nuestra Señora de la Paz en sesión ordinaria realizada el 24 de abril del 2019 por Elizabeth Arteaga Silva, siendo este aprobado por el comité.

Así mismo, certifica que la Clínica de Nuestra Señora de la Paz a través del programa de REDES, participó con un total de 15 pacientes con consumo de cannabis de alta potencia y 15 pacientes con consumo de baja potencia.

El presente certificado se expide por solicitud de la interesada.

Cordialmente

**ALEXIE VALLEJO SILVA**  
SUBDIRECTOR CIENTIFICO

## H. Anexo: Comité de ética Subred Oriente Hospital Santa Clara

Bogotá D.C., marzo 04 de 2020  
CEL 016/20

Doctora  
ELIZABETH DEL CARMEN ARTEAGA SILVA  
Estudiante de Maestría en Toxicología  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
Ciudad.

Ref: "Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión de literatura, estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019"

Reciba un cordial saludo:

En atención al sometimiento de la enmienda al proyecto de la referencia y una vez cumplidas la solicitudes hechas, me permito informarle que la misma fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y consta en el acta 281 del 17 de febrero de 2020.

El Comité de Ética en Investigación está integrado por 7 miembros y el quórum reglamentario es de 5 integrantes.

Los integrantes del Comité que participaron en esta aprobación son:

Dra. Ana María Granada Copete	Presidente - Médico Internista, Magíster en Bioética
Dr. Álvaro Valbuena Barrera	Secretario. Md, Anestesiólogo, MSc, Bioética
Dra. Ofelia Guevara Gómez	Miembro Activo - Representante del Área Administrativa. Abogada del Área de Talento Humano



SUBRED INTEGRADA DE SERVICIOS  
DE SALUD CENTRO ORIENTE E.S.E

Dr. Carlos Enrique Awad García

Representante del Comité de Investigación

Sr. Antonio de Jesús Ruiz Guillén  
Usuarios

Miembro Activo, Delegado de la Asociación de

Atentamente,

ANA MARÍA GRANADA COPETE

Presidente

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Unidad de Servicios de Salud Santa Clara

Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.

Elaboró: Yenny Elizabeth Catamo C - Apoyo Administrativo  
Revisó: Alvaro Valbuena - Secretario CEI

# I. Anexo: Autorización Fundación Libérate



**Teléfono:**  
680 6910 – 685 4670

**Dirección:**  
Transversal 77 No. 166-40 Bogotá

**Email:**  
fundacionliberate@fundacionliberate.org.co

Bogotá, febrero 03 de 2020

Señores  
Departamento de Toxicología  
Universidad Nacional de Colombia

*Ref. Certificado*

Reciban un cordial y caluroso saludo,

A través de la presente, la Dirección General certifica que el proyecto de investigación "Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión literaria estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019" fue presentado por Elizabeth Arteaga Silva ante el comité clínico el día 02 de mayo del año 2019, recibiendo aprobación.

Así mismo, la Fundación Libérate, participó con un total de 5 pacientes con consumo de cannabis de alta potencia y 5 pacientes con consumo de baja potencia.

Se expide el presente certificado por solicitud de la interesada.

Cordialmente,

Martha Cecilia Suescún Camacho  
Directora General  
Fundación Libérate

## J. Anexo: Artículo entregado para publicación



**REVISTA COLOMBIANA DE  
PSIQUIATRÍA**





[INICIO](#) • [CERRAR SESIÓN](#) • [AYUDA](#) • [INSCRIBIRSE](#) • [ACTUALIZAR MIS DATOS](#) • [ACERCA DE LA REVISTA](#)

[MENÚ PRINCIPAL](#) • [CONTACTO](#) • [ENVIAR UN MANUSCRITO](#) • [INSTRUCCIONES A LOS AUTORES](#) • [REGLAS DE PROTEC](#)

Función: Autor

Nombre de usuario: earteaga

Español ▼

**Revisiones del autor que se están procesando Elizabeth Arteaga Silva, M.D. - MSc**

Mostrar 10 resultados por página.

Action ▲	Número del manuscrito ▲▼	Título ▲▼	Fecha de inicio del envío ▲▼	Fecha de estado ▲▼	Estado actual ▲▼
<a href="#">Ver manuscrito</a> <a href="#">Respuesta del autor</a> <a href="#">Enviar Correo Electrónico</a>	RCP-D-19-00031R1	DIFERENCIACIÓN TOXICOLÓGICA Y CLÍNICA DE CANNABIS NATURAL Vs CANNABIS SINTÉTICO TOXICOLOGICAL AND CLINICAL DIFFERENTIATION OF NATURAL CANNABIS Vs SYNTHETIC CANNABIS	19/06/2019	16/03/2020	Evaluaciones Entregadas

Mostrar 10 resultados por página.

## K. Anexo: Publicación de poster en el Congreso Mundial de Psiquiatría



This is to certify that

**Elizabeth del Carmen Arteaga Silva**

Presented the abstract entitled:

**EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA Y PSICOPATOLÓGICA DE LAS  
NUEVAS DROGAS PSICOACTIVAS: CANNABINOIDES  
SINTÉTICOS**

At

**The 18<sup>th</sup> WPA World Congress of Psychiatry**  
Mexico City, Mexico  
27-30 September, 2018

Professor Helen Herman  
President WPA

Professor Norman Sartorius  
Scientific Committee Chair

Professor Aldo Suarez-Mendoza  
Organising Committee Chair

# L. Anexo: Presentación de simposio en el Congreso Nacional de Psiquiatría

**Título de la Presentación Individual:** Toxicología de Cannabis Natural Vs Cannabis Sintético.

## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA ACP

Afiliada a la Asociación Mundial de Psiquiatría WPA  
Miembro de la Asociación Psiquiátrica de América Latina APAL

Correo electrónico: [acp@psiquiatria.org.co](mailto:acp@psiquiatria.org.co)  
Carrera 18 No. 84-87 Oficina 403  
Bogotá, D.C. Colombia

Teléfonos: (57) (1) 256 1148 – 9277546  
NIT: 860.016.790-0

[www.psiquiatria.org.co](http://www.psiquiatria.org.co)



Junta Directiva  
2018 - 2019

ACP 002-19

Presidente  
Henry García Moncaleano  
Bogotá

Bogotá DC, 18 de enero de 2019

Vicepresidente  
Astrid Isabel Arrieta Malhães  
Barranquilla

La Asociación Colombiana de Psiquiatría –ACP

Tesorero  
José Manuel Santacruz  
Bogotá

**Certifica que:**

Secretario  
Carlos Iván Molina Bula  
Bogotá

La doctora Elizabeth Arteaga Silva identificada con cédula de ciudadanía N° 39.178.005, presentó el día 01 de noviembre de 2018 el simposio "**Aportes de la toxicología al estudio de las adicciones**" en el marco del LVII Congreso Colombiano de Psiquiatría, realizado en el Centro de Convenciones Las Américas de la ciudad de Cartagena del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2018.

Vocales  
Jaidar Barros  
Carolina Páez Chaparro  
Bucaramanga

Liliana Patricia Betancourt  
Bogotá

José Francisco Cepeda  
Medellín

Juan Carlos Rojas  
Andrea Dhera Ospina  
Cali

Cordialmente,

Representante de Programas  
de Postgrados de Psiquiatría  
Rodrigo N. Córdoba R.  
Bogotá

**Lucía Paternina Benavides**  
Director Administrativo

Representante Nacional de  
Residentes  
Diego Francisco Vargas  
Bogotá

## M. Anexo: Presentación de investigación en programa Bioprospección de Cannabis



**11 al 21**  
de julio

Salón 7  
Borde activo

### PROGRAMACIÓN

#### Bioprospección de Cannabis: Avances y retos desde la academia

17 de julio 10 a.m. - 5 p.m.

Más información de Agroexpo



Docente	Charla	Hora	Facultad
Jorge Ariel Martínez Ramírez	Control de calidad y análisis de derivados del Cannabis	10:00-10:30	Ciencias
Yoshie Adriana Hata Uribe	Usos medicinales de la Cannabis	10:30-11:00	Ciencias
Alejandro Chaparro Giraldo - Juan David Romero Betancour	Fitomejoramiento en Cannabis y derechos de obtentor	11:00-11:30	Ciencias
Fabio Ancizar Aristizabal Gutiérrez	Oportunidades y retos del desarrollo de productos farmacéuticos y asociados con base en cannabis.	11:30-12:00	Ciencias
Fabián Parada Alfonso - Willian Fernando Garzón Méndez	Saquémosle el jugo al Cannabis	12:00-12:30	Ciencias- Fiscalía General de la Nación
Jaime Fernando González Mantilla - Arlette Del Pilar Gómez Vega	Evaluación del efecto antioxidante del fitocannabinoides cannabidiol (CBD) post-exposición aguda al insecticida clorpirifós en encéfalo de goldfish (Carassius auratus)	14:00-14:30	Medicina veterinaria y zootecnia
William Giovanni Quevedo Buitrago	Usos terapéuticos de Fitocannabinoides	14:30-15:00	Medicina
Diana Marcela Pava Garzón	Riesgos toxicológicos del uso del cannabis de alta potencia	15:00-15:30	Medicina
Elizabeth del Carmen Arteaga Silva	Espectro cannabico: Efectos observados con el cannabis de alta potencia comparados con cannabis de baja potencia y sintético en usuarios de 14 a 40 años en la ciudad de Bogotá	15:30-16:00	Medicina
Jairo Leonardo Cuervo Andrade	Aspectos técnicos en el cultivo de Cannabis	16:00-16:30	Ciencias Agrarias
Lady Yasmin Valero	Mitos y realidades en la química, extracción y aplicaciones del Cannabis	16:30-17:00	Ciencias



## **N. Anexo: Presentación de investigación en el Sistema de Alertas Tempranas – ODC**

**Título de la Presentación:** Espectro Cannábico: Efectos observados con el consumo de cannabis de alta potencia comparados con consumo de cannabis de baja potencia y sintético.

Entrega de material de propuesta para emitir Alerta Temprana de Modalidades de Cannabis.

Acompañamiento de la Dra. Diana Pava – Codirectora de Tesis



Bogotá D.C., 13 de diciembre de 2019

MJD-CER19-0001472-3320

### CERTIFICACIÓN

En el marco del Sistema de Alertas Tempranas del Observatorio de Drogas, el pasado el día 19 de julio de 2019, se llevó a cabo la presentación del proyecto de tesis "Espectro Cannábico, comparación de efectos en usuarios de cannabis de alta potencia vs baja potencia"; por parte de la doctora Elizabeth Arteaga candidata a magíster en Toxicología.

Durante la presentación participó el equipo de la Subdirección Estratégica y Análisis de la Dirección de Política de Drogas y Actividades Relacionadas, del Ministerio de Justicia y del Derecho, incluido el equipo a cargo del Sistema de Alertas Tempranas.

La información compartida fue muy relevante y se alinea con los objetivos del Sistema de Alertas Tempranas relacionados con el monitoreo de sustancias psicoactivas desde el enfoque de salud pública.

La presente constancia se emite por solicitud de la interesada, dra. Elizabeth Arteaga para el Departamento de Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia.

Saludos cordiales,

Firmado digitalmente por:  
FRANCISCO SOTOMAYOR GARCIA  
Subdirector De Estratégica Y De Análisis del Ministerio de  
Justicia y del Derecho  
Fecha: 2019.12.13 11:43:07 -05:00

Subdirector de Estratégica y de Análisis

Elaboró: Jenny Fagua  
Revisó y aprobó: Francisco Sotomayor

<http://www.minjusticia.gov.co/Publico/FindIndexWeb?red=VmDmKDgVFmVpdhEz%2BpC48jBITAMUse%2BfTccWJEVOPM%3D&cod=x77c7KzSR0k0wnWFKGwCA%3D%3D>

## O. Anexo: Publicación de Alerta por el SAT con material de esta investigación



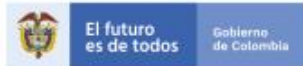
Fecha actualización: 12272019

### ALERTA INFORMATIVA SOBRE EFECTOS EN SALUD DE ALGUNAS VARIETADES DE CANNABIS



Fuente: Equipo SAT Colombia 2019

P



Fecha actualización: 12272019

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/results.aspx?k=vapeo&scope=Todos>



Fuente: Equipo SAT Colombia 2019

## P. Anexo: Publicación en página web de Policía Nacional



**Cañamo**

**Efectos asociados al uso de cannabis: regular, de alta potencia y sintético.**

El cannabis es la sustancia psicoactiva ilícita más consumida en el mundo y en Colombia, se conoce desde hace varios siglos y en los últimos años se han realizado modificaciones para potenciar los efectos psicoactivos, se conocen en el momento tres tipos de cannabis:

**Cannabis de baja potencia, Cannabis de alta potencia y Cannabis sintético.**



**Cannabis**

Los dos primeros son derivados de la planta de cáñamo, se diferencian por la cantidad de cannabinoides disponibles en el consumo. El cannabis de baja potencia es el que contiene hasta el 15% de THC con bajos contenidos de cannabidiol, el cannabis de alta potencia es aquel que contiene concentraciones mayores a 16% de THC.

**EFFECTOS DE CANNABIS DE BAJA POTENCIA:**  
 Produce efectos principalmente de relajación y euforia, por lo general no se producen alteraciones de la percepción ni síntomas psicóticos. Otro efecto del cannabis es el deterioro en las tareas de seguimiento, análisis, planeación y toma de decisiones, se incrementa la probabilidad de cometer errores en actividades de rutina y se omiten límites, esto puede generar conductas impulsivas, intrusivas y repetitivas.

**EFFECTOS DE CANNABIS DE ALTA POTENCIA:**  
 Alteración de la función ejecutiva y del control motor, puede amplificar y acelerar el deterioro cognitivo. El consumo mayor de cannabinoides también se asocia con la aparición de episodios psicóticos y de agitación severos y de difícil manejo.

**Cannabis sintético**



Sustancia de origen artificial, no se deriva de la planta de cannabis, pero es una sustancia que actúa sobre los mismos receptores de cannabinoides como lo hace el cannabis de origen natural, de ahí su nombre. Esta sustancia tiene una afinidad alta sobre el sistema endocannabinoide y por lo tanto sus efectos son mucho más potentes: agitación, taquicardia, irritabilidad y ansiedad, asociado a cambios del afecto.



**EFFECTOS SOMÁTICOS:**  
 Dilatación pupilar, enrojecimiento conjuntival, náusea, vómito, disartria, respiración corta, hipertensión, taquicardia, dolor torácico, espasmos musculares, sudoración y palidez de la piel.



**EFFECTOS PSIQUIÁTRICOS:**  
 Depresión, manía, insomnio, hiperactividad, agitación, irritabilidad, inquietud, ansiedad, crisis de pánico, deterioro cognitivo y fallas de memoria de corto plazo; paranoia, flash backs, ideación suicida. Otros síntomas como delirium, alucinaciones auditivas, desorganización de la conducta, lenguaje irrelevante o incoherente, despersonalización y episodios disociativos también son descritos

Elizabeth Arteaga Silva	M.D. Psiquiatra - FLUNC Máster Sc. en Prevención y Tto de Conductas Adictivas - UV (C) Magíster en Toxicología - UNAL D. Sc. en Manejo de Conductas Adictivas - MAU	Diana Pava Garzón	Médico Magíster en Toxicología - UNAL Asesor CIENA DIRAN Policía Nacional
-------------------------	--	-------------------	--

## Q. Anexo: Presentación en II simposio regional de Salud Mental

**Título de la Presentación:** Espectro Cannábico: Nuevas Modalidades, Identificación, Riesgos y Prevención.

ORDEN HOSPITALARIA DE SAN JUAN DE DIOS  
**Hospital San Rafael de Pasto**  
 PASTO | COLOMBIA

Certifica que:

Elizabeth Arteaga

C.C.  
 39,178,005

Participó en calidad de Ponente en el II Simposio Regional en Salud Mental: Abordaje y Nuevos Retos en la Prevención del Consumo de Sustancias Psicoactivas, con una intensidad horaria de 7 horas. Realizado en Pasto (N), el 17 de octubre de 2019, en el auditorio San Francisco de Asís de la Universidad Cesmag.

  
 Fray Raúl Osés O.  
 Superior Local HSRP

  
 Fray Próspero Arciniegas  
 Rector Universidad Cesmag

  
 Dr. Germán Villacis C.  
 Director General HSRP

San Juan de Pasto, 17 de octubre de 2019

ORDEN HOSPITALARIA DE **San Juan de Dios**  
 PROVINCIA COLOMBIANA

UNIVERSIDAD **CESMAG**

## R. Anexo: Presentación de la investigación en Simposio Neuropsiquiatría de Cannabinoides

**Título de la presentación:** Espectro cannábico: cannabis de baja potencia, de alta potencia y sintético. Diferenciación de efectos clínicos y revisión Literaria. Estudio realizado en usuarios de 14 a 43 años de la ciudad de Bogotá en el año 2019.

Acompañamiento por el Dr. William Quevedo – Médico especialista en adicciones y Magister en Toxicología. Docente de la Universidad Nacional.







## 12. Referencias Bibliográficas

1. Medina-Mora ME, Real T, Villatoro J, Natera G. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos?. *Salud Publica Mex* 2013; 55(1):67–73.
2. UNODC, OEA, Bogotá AM de. Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá, D.C. 2016. 2016.
3. Telles Mosquera J, Cote Menendez M. Efectos Toxicológicos y Neuropsiquiátricos Producidos por Consumo de Cocaína. *Rev.fac.med.unal.* 2005; 53(1):10–26.
4. Escobar E, Berrouet MC GM. Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Rev Colomb Psiquiat.* 2009; 38(1): 126-142.
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica toxicología y análisis de cannabis y sus derivados. 2015; 23.
6. John M. Stogner, PhD1 and Bryan Lee Miller, PhD2 The Dabbing Dilemma: A Call for Research on Butane Hash Oil and Other Alternate Forms of Cannabis Use
7. Kalk NJ, Boyd A, Strang J, Finch E. Spice and all things nasty: The challenge of synthetic cannabinoids. *BMJ.* 2016; 355:2015–6.
8. Grueza RA. Agrawal A, Krauss MJ HC. Marijuana use disorders and conduct problems declined among teens from 2002–2013. *BROWN Univ CHILD Adolesc Psychopharmacol Updat.* 2016; 55(6):439–40.
9. Brents LK, Prather PL. The K2/Spice Phenomenon: Emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev.* 2014; 46(1):72–85.
10. Karila L, Benyamina A, Blecha L, Cottencin O, Billieux J. The Synthetic Cannabinoids Phenomenon. *Curr Pharm Des.* 2017; 22(00):1–6.
11. William E. Fantegrossia, Jeffery H. Morana, c, Anna Radomska-Pandyab and PLP. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to  $\Delta^9$ -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci.* 2015; 97(1):45–54.
12. Hervás ES. Synthetic cannabinoids: characteristics, use and clinical implications. *Arch Psychiatry Psychother.* 2017; 2:42–8.
13. Zawilska JB, Wojcieszak J. Spice/K2 drugs-more than innocent substitutes for marijuana. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17:509–25.

14. Sheikh CE IA, Lukšič M DE, Ferstenberg ADEF R, Culpepper-Morgan JA, Sheikh I. SPICE/K2 Synthetic Marijuana-Induced Toxic Hepatitis Treated with N-Acetylcysteine. *Am J Case Rep* 2014; 15:584–8.
15. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Scott Burgin W. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana “spice.” *Neurology*. 2013; 81(24):2090–3.
16. Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev*. 2013; 32(2):141–6.
17. Keyes KM, Rutherford C, Hamilton A, Palamar JJ. Age, period, and cohort effects in synthetic cannabinoid use among US adolescents, 2011–2015 HHS Public Access. *Drug Alcohol Depend*. 2016; 166:159–67.
18. Medina C, Viceministro De Política Criminal R, Restaurativa J, Rodríguez R, Director De Política De Drogas P, Relacionadas A, et al. Reporte de drogas de Colombia 2017. 2017.
19. Informe técnico de la caracterización química, taxonómica y de mercado de la marihuana producida y consumida en el país. Unodoc – MinJusticia – Fiscalía General de la Nación – Policía Nacional. 2015
20. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Secretaría de Seguridad Multidimensional (SSM), Organización de los Estados Americanos (OEA). Informe sobre el consumo de drogas en las Américas 2019
21. Drogas observatorio nacional de. Reporte de drogas de colombia 2016. 2016; 2:1–207.
22. Marta Di Forti, Diego Quattrone, Tom P Freeman, Giada Tripoli, The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. 2019
23. Tom P. Freeman<sup>1, 2</sup>, Peggy van der Pol<sup>3</sup>, Wil Kuijpers<sup>4</sup>, Jeroen Wisselink<sup>4</sup>, Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands
24. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – Synthetic cannabinoids in Europe 2017. <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>
25. Casadiego Mesa AF, Lastra Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev la Fac Med*. 2015; 63(3):501–10.
26. Ministerio de Justicia de Colombia, UNODC. III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria de Colombia, 2016.
27. Division DEA, Division C. Lists of: Scheduling Actions Controlled Substances Regulated Chemicals July 2018 Foreword.
28. Longo DL, Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014; 23370(5):2219–27.

29. Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. A survey of synthetic cannabinoid consumption by current cannabis users. *Subst Abus.* 2014; 35(2):184–9.
30. Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. *Trends Pharmacol Sci.* 2017; 38(3):257–76.
31. The pharmacological properties of cannabis. Istok Nahtigal, MSc, Alexia Blake, MSc, Andrew Hand, MSc
32. Youssef F, Irving A. From cannabis to the endocannabinoid system: refocussing attention on potential clinical benefits. *West Indian Med J* 2012; 61(3):264–70.
33. Sun X, Dey SK. Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequences. *Life Sci.* 2014; 97(1):72–7.
34. Navarro G, Varani K, Reyes-Resina I, de Medina VS, Rivas-Santisteban R, Callado CSC, et al. Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1-CB2 heteroreceptor complexes. *Front Pharmacol.* 2018; 9(JUN):1–14.
35. Ramón PCJ, Simón I, Bárbara D, Fernández L, Li R. Brief review on the pharmacology of cannabinoids. *MEDISAN.* 2017; 21(3).
36. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006; 147(SUPPL. 1):163–71.
37. Hua T, Vemuri K, Pu M, Qu L, Han GW, Wu Y, et al. Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1. *Cell.* 2016; 167:750–62.
38. Abanades S. Farmacología clínica del cannabis. *Dolor.* 2005; 20:187–98.
39. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(3):737–53.
40. Drugs PON. Synthetic cannabinoids in Europe. 2017.
41. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev.* 2014; 26(1):54–76.
42. Debruyne D, Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Subst Abuse Rehabil* 2015; 6:113–29.
43. Tamosiunas G, Pagano E. An introduction to the pharmacological and therapeutic profile of marijuana *Medicina y sociedad. Arch Med Interna.* 2013; 35(3):113–6.
44. Cutando L, Maldonado R, Ozaita A. Microglial activation underlies cerebellar deficits produced by repeated cannabis exposure. *J Clin Invest* 2013; 123(7):2816–31.
45. Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse? *Mol Interv.* 2011; 11(1):36–51.

46. García LM, Morales JET, Figueredo YN, Montalbán M, Suárez HRC. Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. *Rev Cuba Farm.* 2007; 1–11.
47. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82:1556–63.
48. (Marianne Hädenera, Sina Vietenb,c , Wolfgang Weinmanna, \*, Hellmut Mahlerc) A preliminary investigation of lung availability of cannabinoids by smoking marijuana or dabbing BHO and decarboxylation rate of THC- and CBD-acids
49. Stefan W. Toennes1,\*, Johannes G. Ramaekers2, Eef L. Theunissen2. Comparison of Cannabinoid Pharmacokinetic Properties in Occasional and Heavy Users Smoking a Marijuana or Placebo Joint
50. Robin M. Murray, Harriet Quigley, Diego Quattrone, Amir Englund, Marta Di Forti. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis
51. Dolengevich-Segal H, Rodríguez-Salgado B, Gómez-Arnau J, Sánchez-Mateos D. An approach to the new psychoactive drugs phenomenon. *Salud Ment.* 2017; 71(2):71–82.
52. Cottencin O, Rolland B, Karila L. New Designer Drugs (Synthetic Cannabinoids and Synthetic Cathinones): Review of Literature. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(25):4106–11.
53. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. “Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* 2017; 376(3):235–42.
54. Shevyrin V, Melkozerov V, Endres GW, Shafran Y, Morzherin Y. On a New Cannabinoid Classification System: A Sight on the Illegal Market of Novel Psychoactive Substances. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;
55. University of Washington. Spice and K2 (Synthetic Marijuana). *Alcohol Drug Abus Inst* 2013; 7:1–2.
56. Davies BB, Bayard C, Larson SJ, Zarwell LW, Mitchell RA. Retrospective analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine of individuals suspected of driving impaired. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(2):89–96.
57. Samano KL, Poklis JL, Lichtman AH, Poklis A. Development of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of CP-47,497, CP-47,497-C8 and JWH-250 in mouse brain. *J Anal Toxicol.* 2014; 38:307–14.
58. Diao X, Huestis MA. Approaches, Challenges, and Advances in Metabolism of New Synthetic Cannabinoids and Identification of Optimal Urinary Marker Metabolites.

- Clin Pharmacol Ther. 2017; 101(2):239–53.
59. Sachdev S, Vemuri K, Banister SD, Longworth M, Santiago M, Makriyannis A, et al. In vitro determination of the CB1 efficacy of illicit synthetic cannabinoids. *Prepr Serv Biol.* 2018; 6544:1–27.
  60. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2012; 39(2):234–43.
  61. Evren C, Bozkurt M. Synthetic cannabinoids: Crisis of the decade. *Dusunen Adam.* 2013; 26(1):1–11.
  62. Gamage TF, Farquhar CE, Lefever TW, Marusich JA, Kevin RC, Mcgregor IS, et al. Molecular and behavioral pharmacological characterization of abused synthetic cannabinoids MMB- and MDMB-FUBINACA, MN-18, NNEI, CUMYL-PICA, and 5-fluoro-CUMYL-PICA Vol. 365, *Jpet.* 2018. 1-39
  63. Hohmann N, Mikus G, Czock D. Wirkungen und risiken neuartiger psychoaktiver substanzen: Fehldeklaration und verkauf als “badesalze”, “spice” und “forschungskemikalien.” *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(9):139–47.
  64. Atik SU, Dedeoğlu R, Varol F, Çam H, Eroğlu AG, Saltık L. Bonzai kullanımına bağlı kalp ve damar sistemi yan etkileri: İki olgu sunumu. *Turk Pediatr Ars.* 2015; 50(1):61–4.
  65. Darmani NA, Zhong W. Endo- Phyto- and Synthetic-Cannabinoids and the Cannabinoid-Induced Hyperemesis Syndrome. *Gastro Open J.* 2017; 1:S1–8.
  66. Dawson DA. Synthetic Cannabinoids, Organic Cannabinoids, the Endocannabinoid System, and their Relationship to Obesity, Diabetes, and Depression. *Mol Biol* 2018; 07(04):10–3. A
  67. Pierre JM. Cannabis, synthetic cannabinoids, and psychosis risk: What the evidence says. *Curr Psychiatr.* 2011; 10(9):49–58.
  68. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry.* 2016; 15(3):195–204.
  69. Riederer A, Campleman S, Carlson R, Boyer E, Manini A, Wax P BJ. Acute Poisonings from Synthetic Cannabinoids — 50 U.S. Toxicology Investigators Consortium Registry Sites, 2010–2015. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(27):692–5.
  70. Ministerio de Salud. Resolución Número 8430 de 1993 (Octubre 4).
  71. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas.
  72. Organización Panamericana de la Salud. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:

Documento de las Américas.

73. OMS. La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST). Oms. 2011. 73 p.
74. CBCL/6-18 -Competence Scale Scores for Girls 6-11.