



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
1803



# **Farmacovigilancia y aspectos relacionados con la seguridad de medicamentos basados en Cannabis**

**Pedro Amariles,  
Valentina Lopera y  
Valeria Silva**



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
1803



# **INTRODUCCIÓN: COMENTARIOS CONCEPTUALES CLAVES**

**Pedro Amariles,  
Valentina Lopera y  
Valeria Silva**

invimã | Te Acompaña

# | Farmacovigilancia

“La ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los **eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos**”

## Evento (acontecimiento adverso a medicamentos)

**Problema de salud adicional** que se presenta durante el tratamiento con un medicamento y existe **sospecha de relación causal** (medicamento sospechoso de causar el problema de salud adicional)

Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J. Clin Pharmacol 1992;32:897-904

The importance of pharmacovigilance. World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2002

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>



# Farmacovigilancia

**2 objetivos claves**

Establecer el perfil de seguridad

**Medicamentos**

Favorecer el uso adecuado

**Qué... por qué...**

**Cómo???**

**FARMACOSEGURIDAD:**  
FARMACOVIGILANCIA Y SEGUIMIENTO  
FARMACOTERAPÉUTICO



The importance of pharmacovigilance. World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2002

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>

# Cannabis

- El cannabis es la droga “ilícita” de mayor consumo en los países occidentales, en esencia por el aumento que genera en la sociabilidad y euforia de las personas que lo consumen.
- Adicionalmente, cada vez se dispone de más evidencia del papel terapéutico de preparados con cannabis, con la relación adecuada de los cannabinoides D9-THC (esencialmente psicoactivo) y cannabidiol-CBD (esencialmente terapéutico)

**Medicamentos-basados en cannabis**  
**Productos medicinales basados en cannabis**

# Tipos de Cannabinoides

Naturales



THC, CBD

Sintéticos



Dronabinol,  
nabilona...

Endógenos



Anandamida,  
2-AG

## Productos en el mercado

- **Dronabinol:** Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) obtenido sintéticamente
- **Sativex:** Combinación de THC y cannabidiol (CBD);
- **Epidiolex:** Solución oral de CBD (versión disponible en Colombia)



## Uso medicinal

- Los cannabinoides es una opción terapéutica en varios problemas de salud, debido sus acciones y efectos sobre el sistema endocannabinoide
- Estudios preclínicos y clínicos han mostrado que la regulación o modulación del SEC es una estrategia terapéutica para:

Dolor crónico, esclerosis múltiple, epilepsia resistente (Síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut), náuseas y vómitos debido a la quimioterapia, y la caquexia- Existe ALTA evidencia

# Aspectos claves FV y uso adecuado de productos medicinales basados en cannabis: **Aproximación**

**Pedro Amariles,  
Valentina Lopera y  
Valeria Silva**

## Premisas de seguridad

- 1 Garantizar la calidad y seguridad de los productos (BPM, BPE)
- 2 Utilización de productos (medicamentos) autorizados (“legales”)
- 3 Prescripción por un médico, Dispensación por farmacéutico
- 4 Seguimiento de los resultados alcanzados en el paciente (Seguimiento farmacoterapéutico, información y educación para la salud...): Desde la perspectiva de perfil seguridad clave: EAM (RAM) e interacciones medicamentosas

# Interacciones con Cannabis

La interacción medicamentosa es una ***modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto***, asociada a la administración previa o simultánea de ***medicamentos, fitoterapéuticos o alimentos***, así como a ***condiciones fisiológicas o patológicas*** propias del paciente

**AUMENTO DEL  
EFECTO (SEGURIDAD)**

**DISMINUCIÓN DEL EFECTO  
(INEFECTIVIDAD)**

# RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

<b>Probabilidad</b> <b>Gravedad</b>	Definida	Probable	Posible
Grave	1	1	2
Moderada	2	2	3
Leve	3	3	4
Mínima gravedad*	5*	N/A*	N/A*

\*Rev Chilena Infectol 2021; 38 (2): 304-305

*Med Clin (Barc).* 2007;129(1):27-35

# Interacciones con Cannabis

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

06-2001 al 06-2021




93 artículos  
identificados

23 artículos  
incluidos


19 pares de interacciones

Review

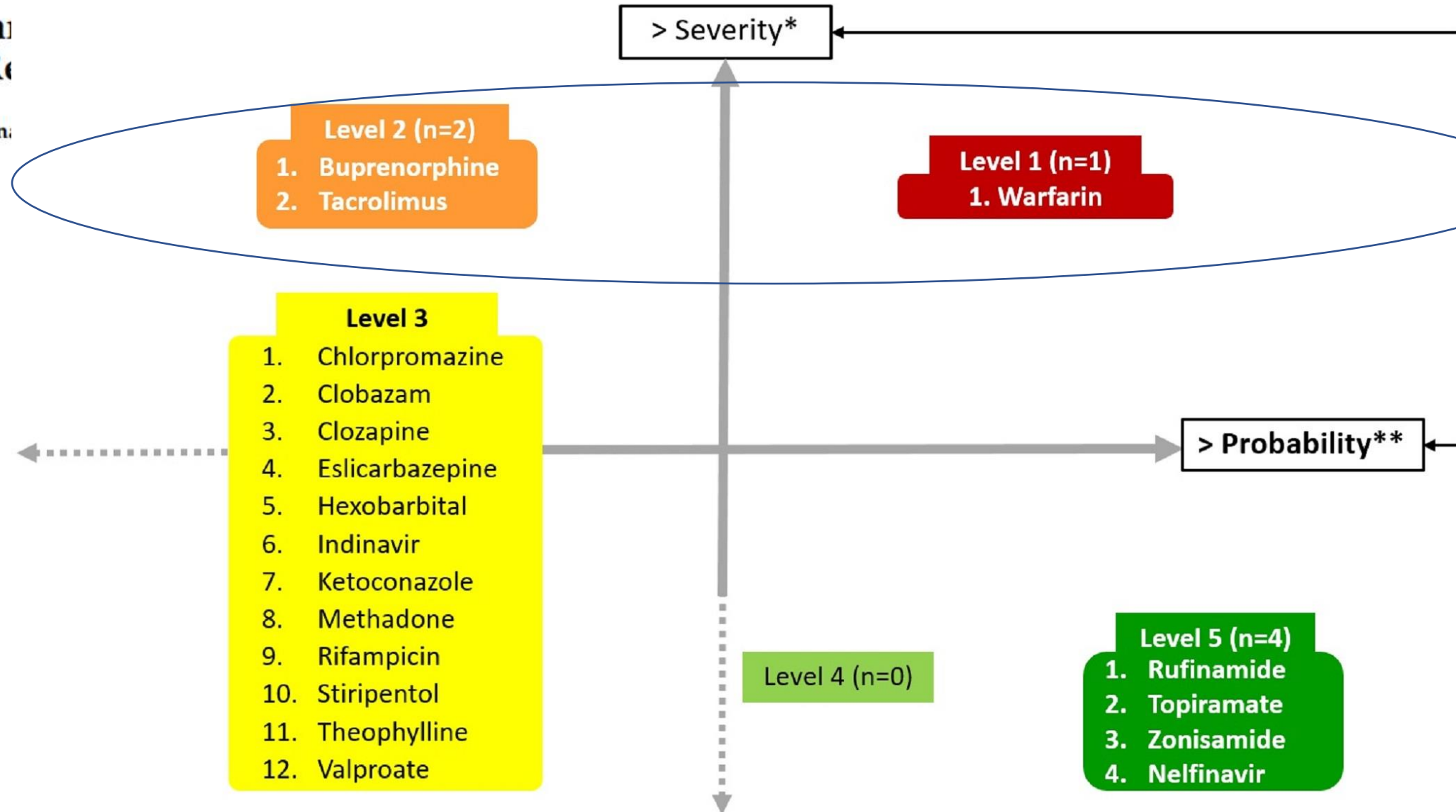
## Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review

Valentina Lopera , Adriana Rodríguez  and Pedro Amariles \* 

# Clinical Relevance of Drug-Cannabis Interactions: A Systematic Review

Valentina Lopera , Adrián Rodríguez

Clinical relevance of drug-cannabis interactions: Search PubMed (MEDLINE/PubMed using the terms drug interactions and cannabis, in humans, and from June 2011 to June 2021)



# Interacciones con Cannabis

## NIVEL 1

Warfarina

Aumento de INR con CBD y Cannabis recreativo inhalado

## NIVEL 2

Buprenorfina

Aumento de concentraciones con el uso recreativo de Cannabis

Tacrolimus

Aumento de concentraciones con el consumo de CBD

# Interacciones con Cannabis

## NIVEL 3

La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa. En casos donde la gravedad es leve, la interacción no representa daño al paciente

- Clozapina
- Metadona

- Clobazam
- Clorpromazina
- Eslicarbamazepina
- Hexobarbital
- Ketoconazol
- Rifampicina
- Estiripentol
- Teofilina
- Valproato

**Necesidad de actualización periódica**

<b>Contraindication</b>	<b>THC or CBD<sup>b</sup></b>	<b>Reason</b>
Known sensitivity	THC/ CBD	Existing sensitivity to cannabinoids
Aged <25 years <sup>c</sup>	THC	Increased risk of addiction or schizophrenia
Hepatitis C	THC/ CBD	Linked to progression of fibrosis/steatosis
Pregnant/breastfeeding	THC/ CBD	Various serious/long-term adverse effects on offspring
Personal or family history of psychosis or schizophrenia	THC <sup>d</sup>	Increased risk of earlier onset of psychosis in those already at risk of developing schizophrenia
Previous substance-abuse disorder	THC/ CBD	Increased risk of developing cannabis-use disorder

**Contraindicaciones basadas en evidencia de medicamentos basados en cannabinoides (interacciones medicamento-enfermedad)**

Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, Blockman M, D'Agnone O, Schechter D, Suárez Rodríguez LD, Yafai S, Cyr C. Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *Int J Gen Med.* 2020 Dec 1;13:1317-1333. doi: 10.2147/IJGM.S275049.

# Efectos adversos asociados con la utilización de cannabis

## Psychodelic effects

- ❖ Euphoria
- ❖ Hyperactivity
- ❖ Hallucinations



## Gastrointestinal system

- ❖ Mouth dryness
- ❖ Anorexia
- ❖ Nausea



## Central nervous system

- ❖ Tiredness
- ❖ Drowsiness
- ❖ Dizziness
- ❖ Fatigue
- ❖ Headache
- ❖ Migraine



## Musculoskeletal system

- ❖ Myalgia
- ❖ Muscle weakness

# Reacciones adversas (problemas de seguridad)

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Hasta 06-2023

43 artículos identificados

33 artículos incluidos  
(referencias de artículos  
incluidos)

Silva V, Lopera V, Amariles P. Identificación y caracterización de los eventos adversos asociados a la utilización del Cannabis: Revisión sistemática. **Por publicar**

# Reacciones adversas

## Sistema nervioso central

- Eventos psicóticos,
- Esquizofrenia,
- Alucinaciones,
- Cefalea
- Disminución de la concentración,
- Somnolencia, confusión

Estas reacciones se podrían ver exacerbadas por la interacción por Buprenorfina

RAM Buprenorfina:  
Agitación, ansiedad, confusión, mareo, alucinaciones, entre otras

# Reacciones adversas

## Sistema respiratorio

- Deterioro funcional de los macrófagos alveolares y neumonía
- Disnea
- Sibilancias y asma

Estas reacciones se podrían ver exacerbadas por la interacción por metadona

RAM Metadona: Disnea, depresión respiratoria

# Reacciones adversas

## Sistema cardiovascular

- Hipertensión,
- Vasoespasmo coronario
- Aumento de la agregación plaquetaria
- Aumento troponinas (isquemia)
- Taquicardia
- Vasculopatías

# Reacciones adversas

## Ojos

- Midriasis
- Conjuntivitis

## Oído

- Tinnitus
- Vértigo

# Reacciones adversas

## Boca

- Trastorno de la mucosa oral, dolor oral

## Nariz

- Prurito y congestión

# Reacciones adversas

## Sistema gastrointestinal

- **Nauseas, vómito,**
- **Diarrea,**
- **Anorexia**

Estas reacciones se podrían ver exacerbadas por la interacción por metadona

RAM Metadona: Nauseas, vómito, constipación

## Sistema renal

- **Dificultad para orinar**



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
1803

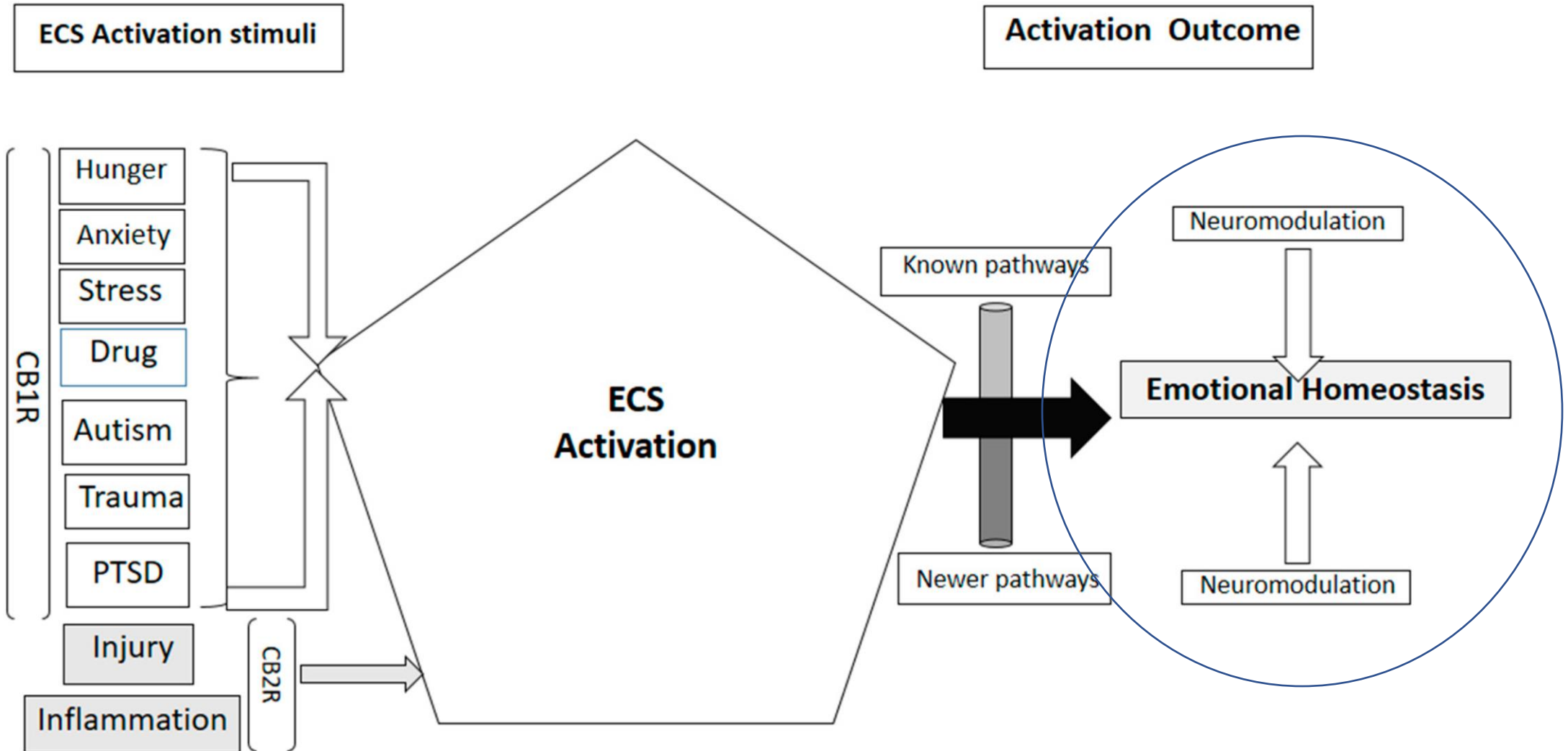


PROMOCIÓN & PREVENCIÓN  
FARMACÉUTICA  
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

## **Comentarios finales**

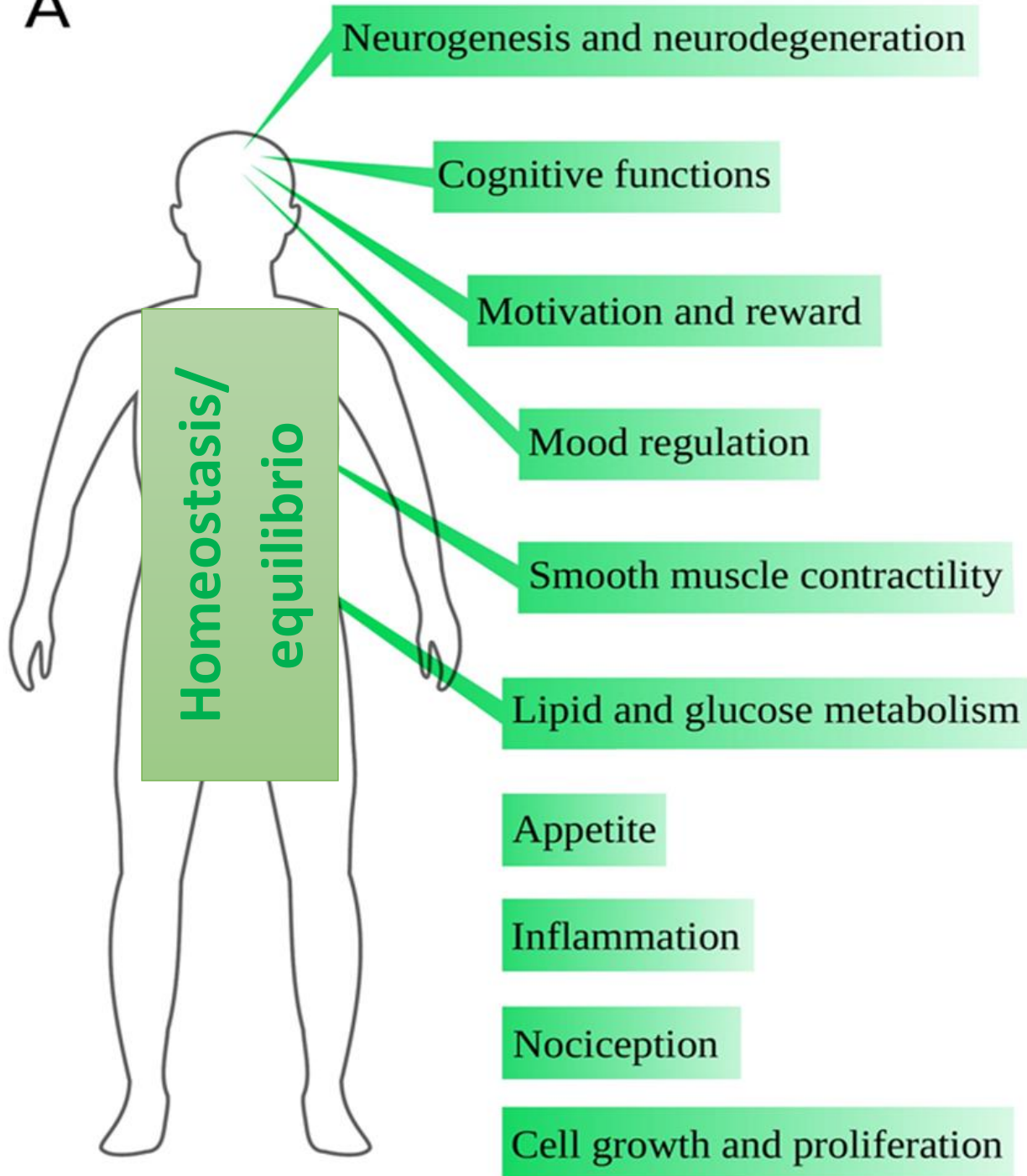
**Pedro Amariles,  
Valentina Lopera y  
Valeria Silva**

# Representación esquemática de estímulos que pueden activar el SEC



Bhatia-Dey N, Heinbockel T. Endocannabinoid-Mediated Neuromodulation in the Olfactory Bulb: Functional and Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 19;21(8):2850. doi: 10.3390/ijms21082850.

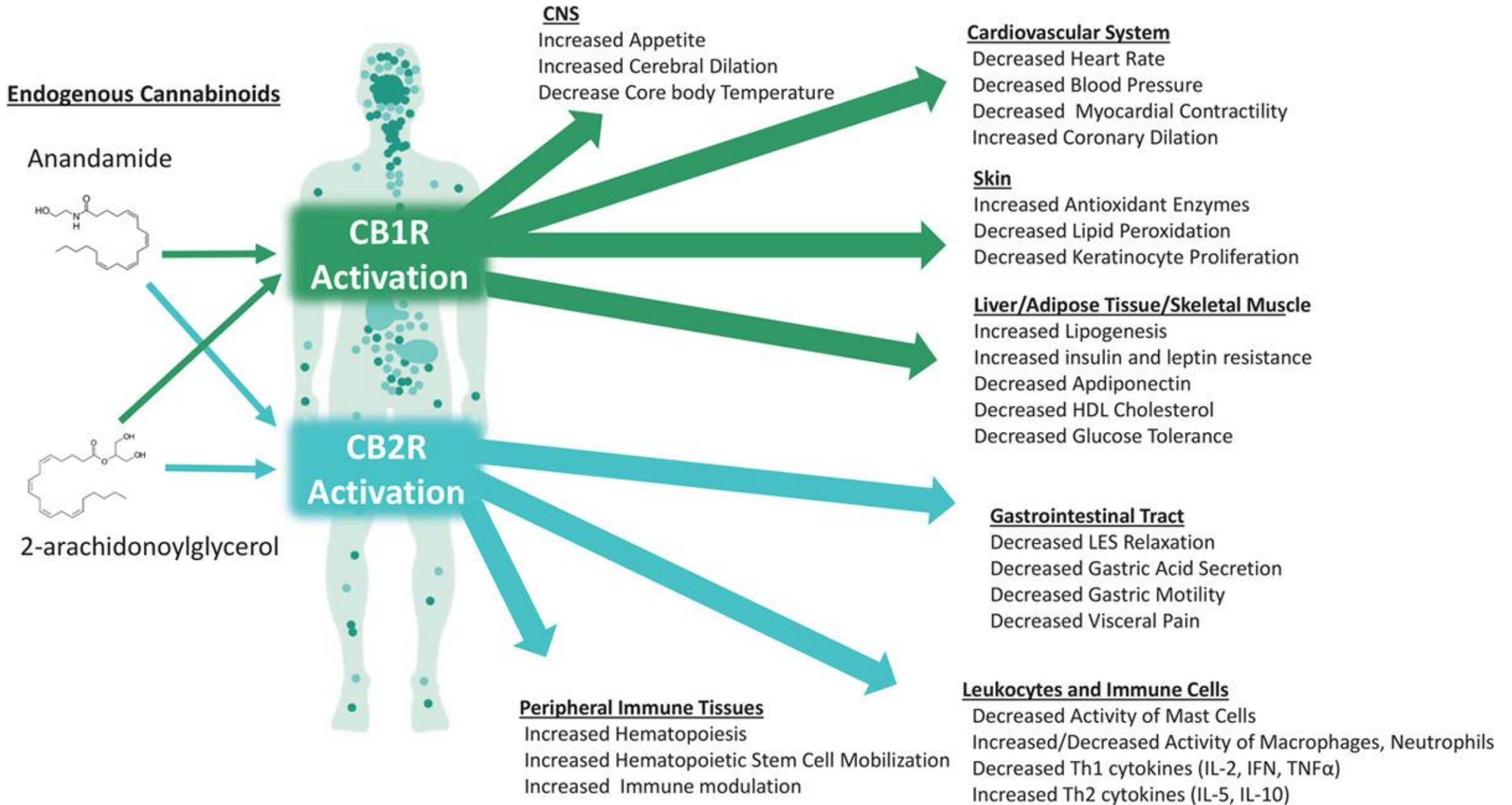
A



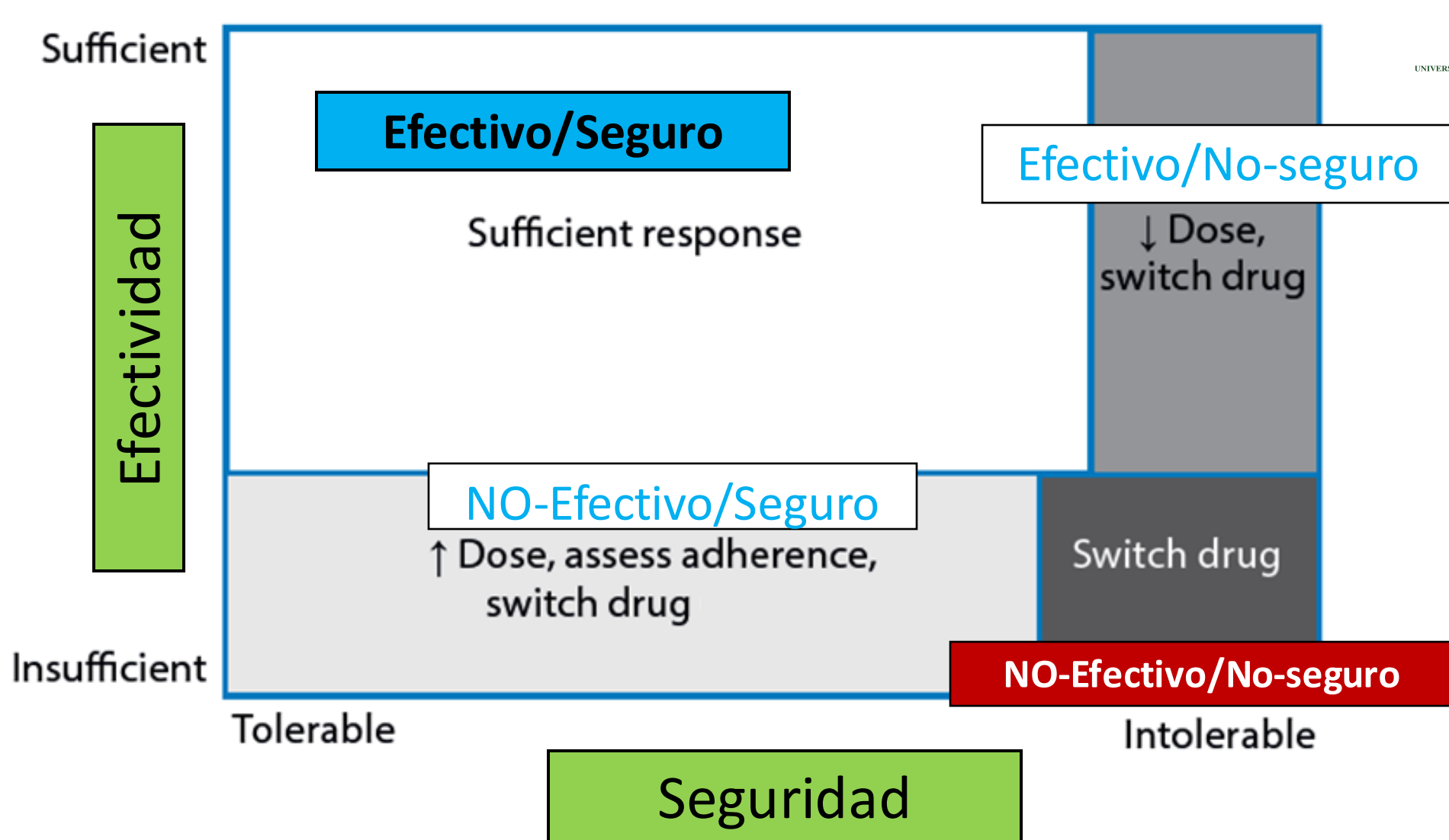
## Procesos y funciones fisiológicas en las que participa el SEC

Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol.* 2020;50(5):359-382. doi: 10.1080/10408444.2020.1762539.

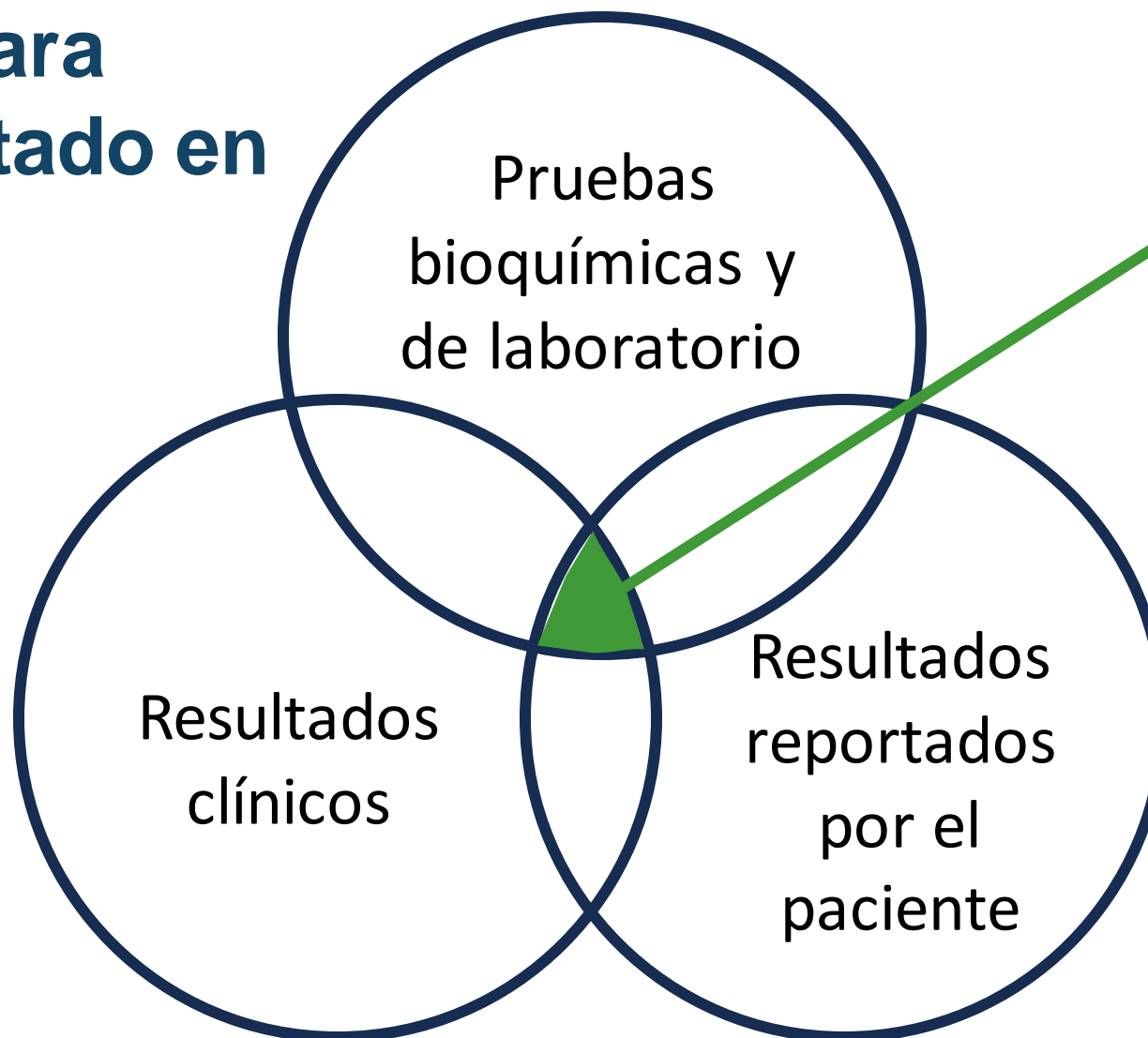
# Efectos de los endocannabinoides: homeóstasis



# Efectividad y seguridad de un fármaco



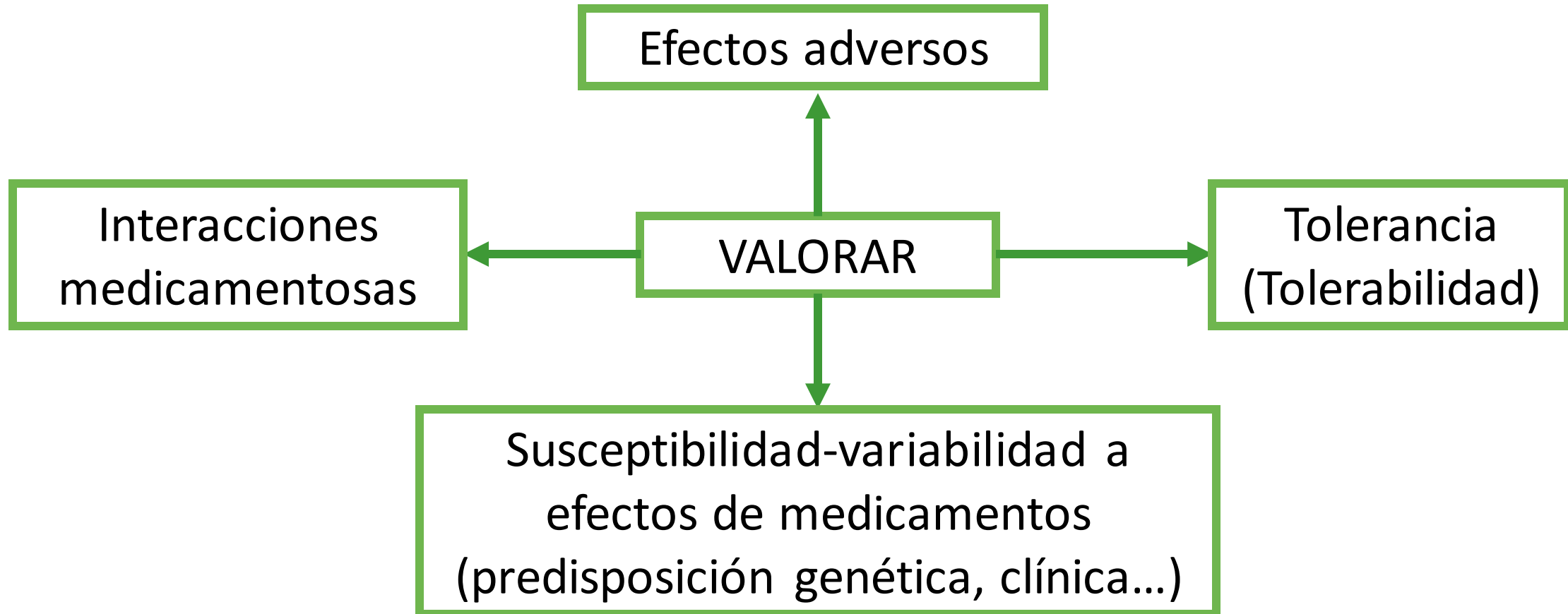
# Indicadores para medir el resultado en salud



La integración de los 3 enfoques permite una evaluación de efectividad mas amplia

Ettleson MD, Papaleontiou M.. Evaluating health outcomes in the treatment of hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1026262

# Indicadores de seguridad



## High quality evidence

- ❖ Pain (neuropathic pain):  $\Delta^9$ -THC
- ❖ Multiple sclerosis (spasticity):  $\Delta^9$ -THC
- ❖ Epilepsy: CBD
- ❖ Cancer (palliative treatments):  $\Delta^9$ -THC
- ❖ Weight loss ( AIDS):  $\Delta^9$ -THC



## CANNABINOIDS

## Moderate-low quality evidence

- ❖ Parkinson's disease
- ❖ Alzheimer's disease
- ❖ Huntington's disease
- ❖ Addictions
- ❖ Glaucoma
- ❖ Post-traumatic stress syndrome
- ❖ Tourette syndrome:  $\Delta^9$ -THC
- ❖ Anxiety: CBD
- ❖ Cancer:  $\Delta^9$ -THC, CBD

Relación riesgos/beneficios: Esencia del tratamiento

Alteraciones mentales psicóticas,  
convulsiones, somnolencia,  
mareo, confusión, náuseas,  
vómito, hipertensión.

**RIESGOS**

ALIVIO DEL  
DOLOR EN  
CÁNCER

Los cannabinoides (fito y sintéticos)  
podrían controlar el dolor en pacientes  
con cáncer (dolor en cáncer).

**BENEFICIOS**

Evidencia?

Häuser W, et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2023 ;6(6):CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD014915.pub2

## Comentarios finales (1)

- Efecto a largo plazo en poblaciones vulnerables (adultos mayores, pacientes con cáncer, VIH/SIDA, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos)
- Necesidad de *datos científicos sobre efectividad, seguridad y calidad de productos con cannabis o derivados (CBD)*
- Necesidad de más investigaciones para establecer factores que aumentan el riesgo de mayor prevalencia y magnitud de los EAM



## Consideraciones finales (2)

“Por lo expuesto, se puede establecer la existencia de evidencia **de una asociación fuerte entre el uso de cannabis recreativo y la aparición de psicosis y de esquizofrenia**, la cual se soporta en resultados de publicaciones con **análisis de datos epidemiológicos, series de casos y revisiones sistemáticas de estudios observacionales**”



**GRACIAS**

@Pedro\_AmarilesM

inVimö | Te Acompaña