

doi: 10.30827/ars.v66i2.31894

Artículos de revisión

Identificación y caracterización de eventos adversos asociados a la utilización de Cannabis: Revisión estructurada

Identification and characterization of adverse events associated with Cannabis use:
A comprehensive review

Valeria Silva Rivera¹  0009-0004-8326-6679

Valentina Lopera¹  0000-0003-3815-2969

Pedro Amariles^{1,2}  0000-0002-3825-8045

¹ Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Medellín-Colombia

² Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada-España

Correspondencia

Pedro Amariles

pedro.amariles@udea.edu.co

Recibido: 07.11.2024

Aceptado: 18.12.2024

Publicado: 18.03.2025

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los integrantes del Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, por sus sugerencias y observaciones realizadas para mejorar la claridad y calidad de esta publicación.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el manuscrito.

Resumen

Introducción: La disponibilidad de información estructurada de eventos adversos asociados al cannabis puede contribuir a la utilización adecuada del cannabis medicinal.

Objetivo: Sintetizar y caracterizar los eventos adversos asociados a la utilización de cannabis.

Método: Revisión estructurada de eventos adversos asociados a la utilización del cannabis en PubMed, utilizando términos Mesh ("Cannabis" And ("Drug-Related Side Effects or Adverse Reactions")), en humanos, publicados en inglés o español y acceso a texto completo, hasta noviembre 1 de 2024. Dos investigadores revisaron los artículos identificados y definieron su inclusión. Adicionalmente, se incluyeron referencias de artículos consideradas de interés.

Resultados: Se identificaron 47 eventos adversos asociados al uso de cannabis, afectando principalmente el sistema nervioso central y cardiovascular, en especial desórdenes mentales, somnolencia y afecciones gastrointestinales. No se identificaron eventos adversos mortales relacionados al uso de cannabis.

Conclusiones: La utilización de cannabis se asocia con la presentación de eventos adversos, en especial en los sistemas nervioso central y cardiovascular. Es necesario más estudios orientados a identificar y caracterizar eventos adversos asociados al cannabis.

Palabras claves: Cannabis medicinal; cannabis recreacional; cannabinoides; eventos adversos; revisión estructurada.

Abstract

Introduction: Available structured information about adverse events related to cannabis can contribute to appropriate use medical cannabis.

Objective: Summarize and characterize the adverse events related to cannabis use.

Method: Comprehensive review regarding to adverse events associated to cannabis use in PubMed. Mesh terms ("Cannabis" and "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") were employed, focusing on human studies published in English or Spanish with full-text access, up to November 1, 2024. Two researchers reviewed the identified articles and reached a consensus on their inclusion. Additionally, relevant references from these articles were considered.

Results: A total of 47 adverse events associated to cannabis use were identified, mainly affecting the central nervous and cardiovascular systems, especially mental disorders, somnolence, and gastrointestinal conditions. No fatal adverse events were identified related to cannabis.

Conclusions: The use of cannabis is associated to adverse events, particularly in the central nervous and cardiovascular systems. More studies are needed to identify and characterize adverse events associated to cannabis.

Keywords: Medical cannabis; recreational cannabis; cannabinoids; adverse drug events; comprehensive review.

Puntos clave

En la actualidad, se reconocen los beneficios terapéuticos del cannabis en ciertos problemas de salud, caso del dolor crónico y trastornos neurológicos; sin embargo, la información disponible de sus efectos adversos es limitada. La variabilidad farmacológica, genera mayor complejidad en la evaluación de causalidad.

La revisión identifica 47 reacciones adversas asociadas a la utilización del cannabis. Se presenta una clasificación de estos efectos en los sistemas del cuerpo humano, especialmente en el sistema nervioso central y cardiovascular.

La identificación y caracterización de 47 eventos adversos asociados al uso de cannabis son un soporte para programas de farmacovigilancia de los medicamentos y productos a base de cannabis. Además, se muestra la necesidad del seguimiento de resultados alcanzados en los pacientes, en especial en los sistemas nervioso central y cardiovascular.

Introducción

El cannabis es una planta que se ha utilizado durante cinco milenios con fines espirituales, medicinales y recreativos⁽¹⁾. En su composición se han identificado aproximadamente 140 cannabinoides, entre los cuales se destacan el delta-9 -tetrahidrocannabinol (THC), conocido por sus efectos psicoactivos, y el Cannabidiol (CBD), asociado a efectos benéficos en los sistemas biológicos⁽²⁾. A diferencia del THC, el CBD no actúa como agonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CBR1), lo que explica el menor riesgo de efectos psicoactivos⁽³⁾.

El cannabis pertenece a la familia Cannabaceae y se encuentra disponible en la mayor parte del mundo, debido a que puede crecer en diversos climas⁽⁴⁾. Se reconoce fácilmente por la disposición característica de sus hojas; siendo la *Cannabis sativa* y la *Cannabis indica* las dos variantes botánicas más comunes. Desde la década de 1970, la planta ha sufrido una hibridación y cruzamiento selectivos, generando una diversidad significativa y la presencia de cepas escasamente caracterizadas. Por tanto, existe una circulación amplia de variedades de cannabis⁽⁴⁾.

De forma general, cada vez se dispone de mayor información de los beneficios terapéuticos de los cannabinoides en ciertos problemas de salud⁽⁵⁾. En este contexto, el cannabis medicinal hace referencia al uso de productos o medicamentos basados en cannabis en el tratamiento de enfermedades o para aliviar síntomas, en diversas preparaciones, por ejemplo, en productos vegetales o aceites en extractos manufacturados, y por diferentes vías de administración, por ejemplo, inhalada, vaporizada u oral⁽³⁾. En este contexto, en las últimas 2-3 décadas se han producido avances científicos significativos que avalan el uso de productos derivados del cannabis en el tratamiento de la epilepsia, el dolor crónico y diversas afecciones neurológicas y mentales⁽³⁾. Para el año 2022, se estimó que unos 192 millones de personas (3,9% de la población mundial) consumió *Cannabis sativa* con fines médicos y/o recreativos⁽³⁾. Dato que señala la importancia del cannabis como una de las sustancias más utilizadas globalmente, tanto con fines medicinal como recreacional⁽³⁾.

Aunque el cannabis se ha utilizado desde la antigüedad, la regulación con fines medicinales data del siglo XX y puede variar entre regiones y países. Por ejemplo, en Estados Unidos de América, la Food and Drugs Administration (FDA, por sus iniciales en inglés) ha aprobado la Nabilona, el CBD y el Dronabinol para uso médico⁽⁴⁾. Adicionalmente, para el 2022, Estados Unidos de América, Canadá, Reino Unido, Australia y la mayoría de los países miembros de la Unión Europea habían autorizado el acceso a una gama de productos de CBD sin prescripción médica⁽³⁾.

De forma general, se dispone de estudios y revisiones de los cannabinoides focalizados en establecer la eficacia⁽⁶⁾. Los resultados de la evaluación de la seguridad de los productos a base de cannabis son controvertidos, entre otras causas, por la confusión con el uso recreativo, los diferentes diseños de estudio, al igual que las indicaciones, dosificación, composición y vías de administración⁽⁶⁾.

La dosis empleada de THC, las limitaciones en el conocimiento de las múltiples composiciones químicas del cannabis, los posibles contaminantes químicos asociados al cultivo y la extracción-preparación de productos, son factores de riesgo para la seguridad y salud de los usuarios de productos de cannabis⁽⁴⁾. Estos efectos frecuentemente son ignorados, debido a los beneficios como la reducción de ansiedad mejora del sueño, alivio del dolor y disminución de náuseas⁽⁴⁾.

Adicionalmente, la legalización del uso médico y recreativo también se ha asociado con una disminución de las percepciones de riesgo del cannabis y un aumento del uso médico en adultos⁽⁷⁾. Sin embargo, la profesión médica mantiene sus reservas con el uso terapéutico del cannabis, debido a la probabilidad de eventos adversos asociados a la utilización de este tipo de productos⁽⁸⁾. A lo que se suma que, en esencia, la información disponible de eventos adversos asociados al uso del cannabis⁽⁷⁾, podría ser de mayor utilidad si es sintetizada y organizada por sistemas; por tanto, el objetivo de esta revisión fue identificar, sintetizar y caracterizar la información disponible sobre los eventos adversos asociados a la utilización del cannabis.

Métodos

Obtención de los datos.

Se realizó una revisión estructurada de la literatura sobre los eventos adversos asociados a la utilización del cannabis en PubMed, utilizando términos Mesh (“Cannabis” y “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”).

Criterios de inclusión: Se incluyó todo tipo de artículos con información sobre eventos adversos en humanos, asociados a la utilización del cannabis con fines recreativos o medicinales, publicados en inglés o español, con acceso a texto completo, sin límites en fecha inicial de su publicación y hasta noviembre de 2024.

Criterios de exclusión: (a) Estudios sin relación con eventos adversos del cannabis; (b) estudios sin asociación clara del evento adverso con el cannabis, (c) estudios in-vitro o en animales; (d) estudios sin información específica de los eventos adversos, (e) estudios con información de eventos adversos sin el soporte científico adecuado (no se puede determinar que los eventos adversos descritos sean exclusivamente atribuibles al uso de cannabis), (f) estudios relacionados con cannabis sintéticos, (g) estudios con efectos benéficos del cannabis.

Registro de la información.

Siguiendo la metodología PRISMA⁽⁹⁾, dos revisores evaluaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes basados en los criterios de elegibilidad definidos. Si el resumen cumplía con los criterios de inclusión, se leyó y analizó el texto completo y, con ello, se definió su inclusión o no en la revisión. Las diferencias en las opiniones de los revisores se resolvieron, por consenso con la participación de un tercer revisor. Además, se incluyeron referencias relevantes de los artículos incluidos. La información se registró en un archivo en Microsoft Excel® con los siguientes ítems:

- **Información general:** nombre del primer autor, año de publicación, país, título del artículo, tipo de estudio (reporte de caso, observacional descriptivo, observacional analítico, intervención -estudio clínico), decisión de inclusión (incluido o se excluido) y observaciones.
- **Información específica:** cantidad de pacientes, características del o de los pacientes (sexo, edad, características clínicas), tipo de uso del cannabis (recreativo o medicinal), descripción de los eventos adversos, sistemas u órganos afectados y observaciones o comentarios.

Además, los eventos adversos identificados se clasificaron acorde con el tipo de estudio en el que lo soporta (revisiones sistemáticas, estudios clínicos, estudios analíticos, reportes de casos y revisión narrativa), acorde con el sistema (órgano) afectado y la frecuencia reportada.

Presentación de datos

La información identificada en esta revisión estructurada, relacionada con los eventos adversos asociados a la utilización del cannabis, se presenta con un enfoque sintético y narrativo en texto, tablas y figuras.

Resultados

Artículos incluidos en la revisión

Se identificaron 49 artículos, de los cuales se excluyó uno por no tener texto completo disponible, y 34 por no estar relacionados con el objetivo de la revisión o por criterios de exclusión. Además, en las referencias de los 14 artículos incluidos por la búsqueda^(6,7,10-21), se identificaron 22 relacionados y con información objetivo de la revisión^(1,4,22-41), de las cuales la referencia 1 y 4 se habían utilizado en la introducción. Por tanto, los resultados de esta revisión se soportan en 36 publicaciones (figura 1)⁽⁹⁾.

En la revisión, se identificaron 47 eventos adversos, en la tabla 1 se detallan los sistemas (órganos) y los principales eventos adversos identificados; además, en la figura 2 se ilustran los sistemas afectados, los eventos asociados a la utilización de cannabis, acorde con el tipo de estudio que lo soporta. Por su parte, en la tabla 2 se especifica la frecuencia de aparición de los eventos adversos por cada sistema afectado.

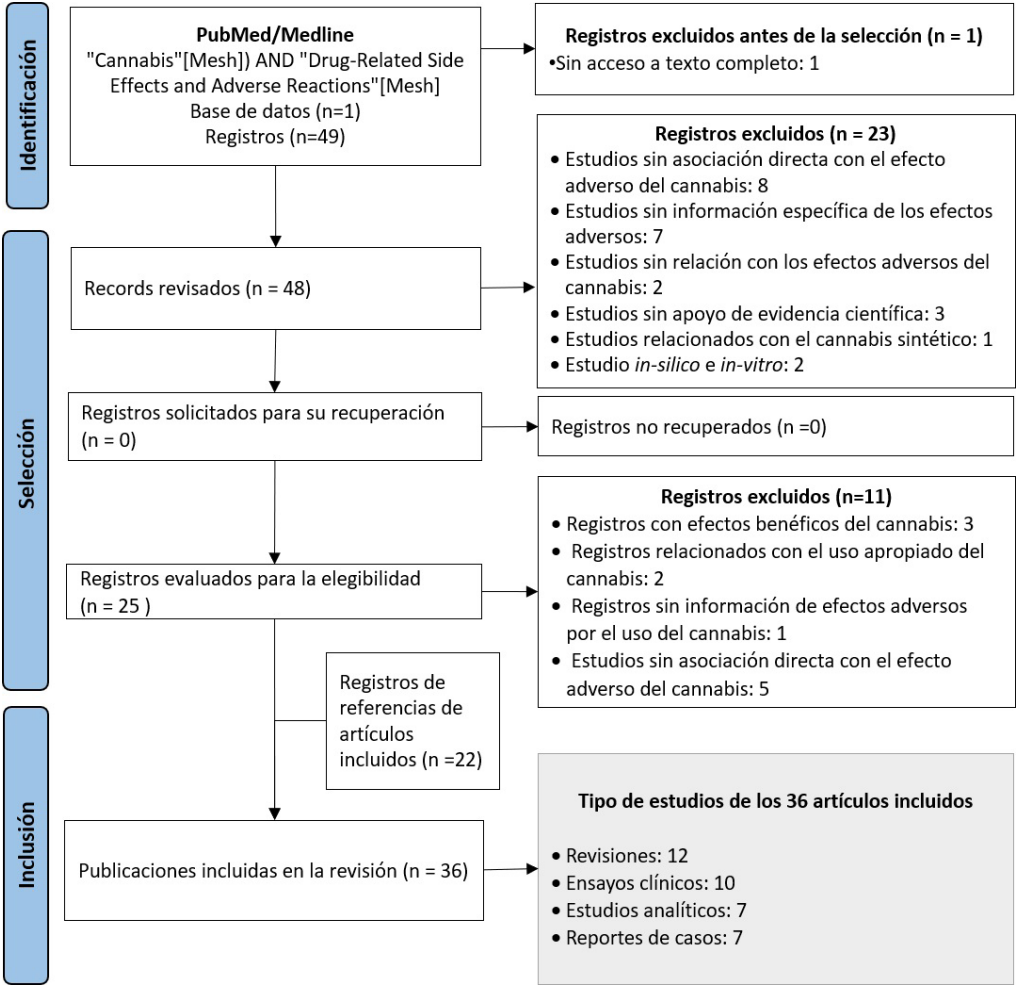


Figura 1. Diagrama PRISMA (Preferred report for systematic review and meta-analysis)⁽⁹⁾.

Tabla 1. Eventos adversos asociados con la utilización de cannabis en diversos sistemas (órganos).

Sistema afectado	Eventos adversos	Comentarios
Sistema nervioso central	Alteraciones mentales: Pensamientos disociativos o trastornos de la percepción ⁽⁷⁾ , alucinaciones ^(10,11,20) , delirios ⁽¹¹⁾ , pensamientos acelerados ⁽¹¹⁾ , aislamiento social ⁽¹¹⁾ , sensación de euforia ⁽¹²⁾ y esquizofrenia ^(11,22,23,24,25)	Estudios epidemiológicos han demostrado que el uso del cannabis está asociado con un aumento en la probabilidad de desarrollar cuadros psicóticos similares a la esquizofrenia. Este riesgo varía según la dosis y frecuencia del uso, así como la edad y factores genéticos, incluyendo una predisposición genética parcialmente relacionada con la esquizofrenia⁽¹¹⁾. En relación con este aspecto, un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en 2010, con el objetivo de explorar la sensibilidad individual al cannabis en 121 pacientes con esquizofrenia, encontró que, 44 de los 121 participantes, eran sensible a los efectos sicotógenos del cannabis⁽²⁶⁾. Esta sensibilidad podría estar relacionada con la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia y con la influencia del cannabis en la maduración cerebral⁽²⁵⁾. Un estudio encontró que, el consumo intenso (una vez por semana durante un año) de cannabis en mayores de 18 años, aumenta en 6 veces el riesgo de esquizofrenia 15 años después⁽²³⁾. La exposición de jóvenes al cannabis puede causar alteraciones no reversibles en el funcionamiento del sistema endocannabinoides⁽²³⁾. Una revisión narrativa del 2005, en pacientes con psicosis inducida por el cannabis reportó que, a los 3 años siguientes, un 40-50% de los pacientes con psicosis asociada cannabis, desarrollará esquizofrenia⁽²²⁾. En el 2019, un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y evidencia histológica de neoplasia maligna incurable con esperanza de vida estimada ≥ 3 meses, reportó que las alucinaciones fueron el evento adverso más notorio, tanto con dosis de 10 mg (9,5 mg THC y 0,5 mg CBD) como con 5 mg (4,75 mg THC y 0,25 mg CBD)⁽¹⁰⁾.
	Pérdida de concentración ^(7,26,27) , somnolencia ^(4,7,26,27,28) , confusión ^(26,27) , mareo ^(4,7,10,29)	En un estudio realizado con 329 pacientes con esclerosis múltiple, la utilización diaria de 28 mg/día de THC por 3 años, se asoció con la presentación de pensamientos disociativos, somnolencia y mareos⁽²⁷⁾. A su vez, en dos estudios con pacientes con cáncer y con esclerosis múltiple, el mareo y la pérdida de concentración fueron reportados como eventos adversos^(4,10). De forma global, los eventos adversos aparecieron entre 1 a 2 horas después de la ingesta de la cápsula de cannabis, con una duración entre 2 y 3 horas y causaron incapacidad para realizar actividades físicas durante estas horas⁽¹⁰⁾.
	Convulsiones ⁽⁴⁾	En 4 de 137 pacientes con esclerosis múltiple incluidos en un estudio clínico, la utilización de un aerosol basado en cannabis (THC 27 mg/ml y CBD 25 mg/ml), se presentó convulsiones por primera vez⁽⁴⁾.
	Cefaleas ^(7,12,26,27) , dificultad para dormir ⁽¹²⁾	En personas de unos 48 años y con cáncer, la utilización de cannabis se asoció con la presentación de dolor de cabeza, dificultad para dormir y euforia⁽¹²⁾.
	Disminución del volumen de materia gris ^(11,22,30,31)	En un estudio de casos y controles, en personas sin antecedentes de enfermedades médicas crónicas o afecciones neurológicas ni trastorno psiquiátrico, la exposición crónica al cannabis se asoció con alteraciones cerebrales. Además, se identificó disminución en el volumen de la materia gris, especialmente en las regiones del cerebro con una alta concentración de receptores CB1 (hipocampo, corteza prefrontal, amígdala y cerebelo)⁽³⁰⁾
	Movimientos involuntarios ⁽²¹⁾	Un reporte de caso muestra que la ingesta de aceite de cannabis de forma oral puede causar movimientos involuntarios⁽²¹⁾.

Sistema afectado	Eventos adversos	Comentarios
Sistema cardiovascular	Taquicardia ^(7,13,14,15,16, 20, 21, 25,30,31,32,33,34)	Un metaanálisis informó un aumento promedio en la frecuencia cardiaca en 8 latidos por minuto, asociado al consumo agudo de THC, efecto adverso que es dosis dependiente ⁽⁷⁾ . En este sentido, se reportó que el fumar el cannabis provoca un aumento inmediato de la frecuencia cardiaca, aproximadamente durante 1 hora, efecto que se atribuye a un aumento sustancial en la concentración sérica de la noradrenalina a los 30 minutos ⁽¹³⁾ .
	Hipertensión arterial ⁽⁶⁾	En un estudio con 1.213 pacientes sin especificar antecedentes clínicos, en usuarios consumidores de marihuana se identificó un mayor riesgo de hipertensión arterial y mortalidad asociada. A mayor duración de consumo mayor riesgo de muerte relacionado con la hipertensión arterial ⁽⁶⁾ .
	Vasculopatía ⁽⁶⁾ , vasoespasmo coronario ⁽⁶⁾ y agregación plaquetaria ⁽⁶⁾	La utilización del cannabis en un paciente masculino de 30 años se asoció con lesiones arteriales segmentarias distales que ocluían la arteria poplítea, lo que desencadenaron una necrosis digital del dedo del pie derecho de este ⁽⁶⁾ . En otro reporte de caso, en un paciente de 29 años, se identificó síndrome coronario agudo, con elevación dinámica del segmento ST en diferentes derivaciones y con un aumento notorio de la troponina I de alta sensibilidad ⁽⁶⁾ . Además, en otro caso se reportó un aumento en la de agregación plaquetaria en un paciente de 20 años, lo que desencadeno un infarto de miocardio. Las concentraciones elevadas de cannabinoides se asocian con un aumento irreversible en la agregación plaquetaria ⁽⁶⁾ .
	Aumento de troponinas séricas (isquemia) ⁽¹⁴⁾	Un reporte de caso, en joven atlético de 17 años, la utilización de cannabis con fines recreativos se asoció con un aumento en los niveles de troponinas séricas elevadas, posible isquemia y taquicardia persistente. De forma global, se acepta que los niveles elevados de THC, pueden causar agitación y daños en los órganos diana, mediados por estimulo simpático y serotoninérgico ⁽¹⁴⁾ .
	Hemorragia ⁽¹⁷⁾	Hemorragia hepática y timal en neonato (11 días de nacimiento) asociado al consumo de marihuana en la madre ⁽¹⁷⁾ .

Sistema afectado	Eventos adversos	Comentarios
Sistemas sensoriales	OIDOS Tinnitus y vértigo ⁽¹¹⁾	Un metaanálisis de 7 revisiones identificó la presentación de tinnitus, zumbido en oídos y vértigo, como eventos adversos asociados a la utilización de cannabis ⁽¹¹⁾ .
	BOCA Trastorno de la mucosa bucal ^(4,12,16,29) y dolor bucal ⁽⁴⁾	En un estudio retrospectivo, realizado con pacientes con cáncer, la sequedad bucal fue el evento adverso más notorio ⁽¹¹⁾ . De forma similar, en un estudio controlado en pacientes con esclerosis múltiple, los trastornos de la mucosa bucal y dolor oral fueron los eventos adversos asociados con la utilización de cannabis medicinal ⁽⁴⁾ . Por su parte, en un reporte de caso de un hombre de 18 años de edad, la primera exposición al cannabis recreativo se asoció efectos anticolinérgicos, los cuales fueron la explicación para la presentación de boca seca y sed excesiva ⁽¹⁶⁾ .
	PIEL Reacciones cutáneas, anafilaxia ⁽¹⁾ y pirexia ⁽⁴⁾ .	La utilización de cannabis (fumar, ingerir o inhalar cannabis), al igual que el contacto dérmico, se asoció con alergias ocupacionales, tales como las reacciones cutáneas y anafilaxias (estas producidas por las semillas de cáñamo) ⁽¹⁾ . Por ello, el cannabis puede provocar reacciones alérgicas tipo 1 y tipo 4. Los alérgenos oficialmente reconocidos incluyen un alérgeno de clase 10 relacionado con la patogénesis, la profilina y una proteína de transferencia de lípidos no específica ⁽¹⁾ . En este contexto, un estudio clínico, el grupo expuesto al cannabidiol, la pirexia fue el evento adverso más frecuente ⁽⁴⁾ .
	OJOS Midriasis ⁽¹⁵⁾ , lagrimeo ⁽¹⁸⁾ y conjuntivitis ⁽¹⁾	Un reporte de caso, en un joven de 16 años, la utilización por primera vez de cannabis con fines recreativos se asoció con midriasis de 5 mm ⁽¹⁵⁾ . Por su parte, en otro reporte de caso, en un joven de 16 años, la utilización de cannabis con fines recreativos se asoció con lagrimeo ⁽¹⁸⁾ . Además, las reacciones alérgicas al cannabis pueden presentarse con síntomas de conjuntivitis ⁽¹⁾ .
	NARIZ Síntomas de purito, congestión nasal ⁽¹⁸⁾ y rinitis ⁽¹⁾	Un reporte de caso, en un hombre de 29 años, la utilización por primera vez de cannabis con fines recreativos se asoció con purito nasal y faríngeo, congestión nasal, disnea y sibilancias, los cuales persistieron de 20 a 30 minutos ⁽¹⁸⁾ . Luego, presentó una recurrencia de los síntomas anteriores después de fumar una segunda vez ⁽¹⁸⁾ . Además, la exposición al cannabis puede causar rinitis ⁽¹⁾ .
Sistema respiratorio	Neumonía ^(4,19,36,37,38)	Un estudio longitudinal en pacientes con y sin VIH evidenció que hay un mayor riesgo de enfermedad pulmonar infecciosa (incluida la neumonía) entre los hombres que fumaban cannabis y que viven con VIH ⁽³⁸⁾ .
	Disnea ^(12,18) , síntomas de purito faríngeo y sibilancias ⁽¹⁸⁾	En un estudio realizado en el 2022, orientado a caracterizar los beneficios del cannabis medicinal en 163 pacientes, la disnea se reportó como un evento adverso ⁽¹²⁾ . Por otra parte, en un reporte de caso se identificó purito faríngeo y sibilancias como eventos adversos asociadas a la primera exposición al cannabis recreativo ⁽¹⁸⁾ .
	Deterioro funcional de los macrófagos alveolares ^(19,36,39)	La utilización del cannabis tiene diversos efectos sobre el sistema inmunitario, incluido el deterioro funcional de los macrófagos alveolares en los fumadores de cannabis, lo cual genera que se aumente la susceptibilidad a la infección ⁽³⁹⁾ .
	Asma ⁽¹⁾	La exposición al cannabis puede provocar reacciones alérgicas de tipo 1 y tipo 4. Esta exposición puede comprender desde fumar, comer, inhalar polen o humo de cannabis y el contacto con la piel. Además, el desarrollo de asma es uno de los eventos adversos asociado a la exposición con el cannabis ⁽¹⁾ .
Sistema gastrointestinal	Náuseas ^(4,11,28,29,40,41) , vómito ^(4,11,28,40,41) , diarrea ^(4,7,28,29) e inapetencia ^(4,28)	En estudios clínicos, la utilización de cannabis se ha asociado con la presentación de náuseas, mareos, diarrea e incluso gastroenteritis ⁽⁴⁾ . Por su parte, en ensayo aleatorizado doble ciego, 74 de 86 pacientes del grupo expuesto al cannabidiol en comparación con 59 de 85 pacientes del grupo de placebo, presentaron diarrea y vómito ⁽⁴⁾ .
Sistema renal	Dificultad para orinar ⁽¹⁶⁾	Un reporte de caso mostró que la exposición por primera vez al cannabis puede causar síntomas anticolinérgicos, los cuales se pueden manifestar en dificultad para orinar ⁽¹⁶⁾ .

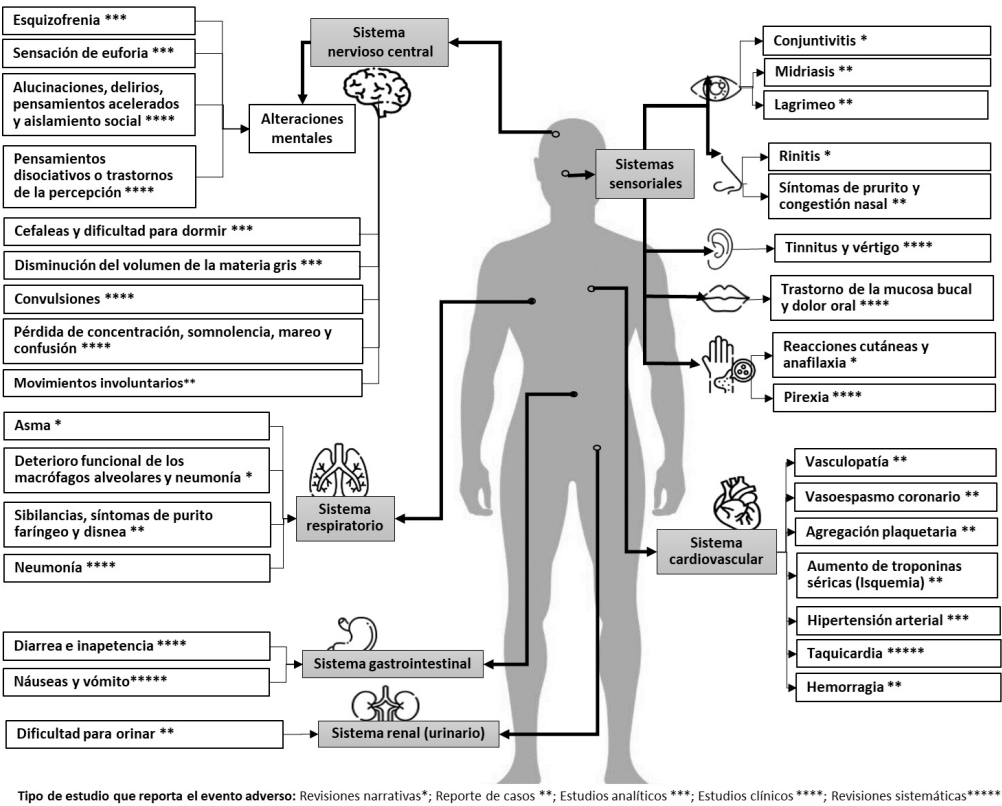


Figura 2. Eventos adversos y sistemas afectados asociados a la utilización de cannabis, acorde con el tipo de estudio que lo soporta.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Determinación cuantitativa de los eventos adversos y frecuencia de aparición por cada sistema afectado.

Sistema	Eventos adversos identificados	Frecuencia de aparición del sistema por artículo (%), n=55*
Nervioso central	15	15 (27,3)
Cardiovascular	7	16 (29,1)
Respiratorio	6	9 (16,4)
Sensorial	13	8 (14,5)
Gastrointestinal	4	6 (10,9)
Renal	1	1 (1,82)

* La suma de las frecuencias es superior a 36, debido a que algunos eventos adversos pueden ser reportados en un mismo artículo.

Fuente: Elaboración propia

Discusión

La utilización con fines terapéuticos del cannabis está asociada al riesgo de la presentación de eventos adversos y problemas de seguridad en general. En este sentido, similar al caso de otros medicamentos, en un paciente específico, se debe analizar los posibles riesgos y beneficios y, con ello, establecer una relación adecuada riesgo/beneficio. Evaluación que requiere establecer el perfil de seguridad y generar información para su uso adecuado, minimizando el riesgo de ocurrencia de problemas relacionados con medicamentos y eventos adversos en general⁽⁴³⁾. Dentro del perfil de seguridad, además de las interacciones entre el cannabis (incluyendo la particularidad de las diferentes moléculas) y otros fármacos⁽⁴⁴⁾, es clave la identificación y caracterización de los eventos adversos, lo cual fue el objetivo de la presente revisión.

Esta revisión estructurada identifica y caracteriza los eventos adversos que se presentan con el uso del cannabis recreativo o medicinal. En la tabla 2 se presenta una determinación cuantitativa de los eventos adversos asociados al uso de cannabis, desglosando la frecuencia de aparición según el sistema afectado. Esta información identifica los sistemas más afectados y los eventos adversos más comunes en los mismos (tabla 1). En este sentido, el sistema nervioso central (SNC) es el más destacado, con efectos como esquizofrenia^(11,22,23,24,25), pérdida de concentración^(7,26,27) somnolencia^(4,7,26,27,28), dolor de cabeza^(7,12,26,27), confusión^(26,27), mareos^(4,7,10,29), pensamientos disociativos⁽⁷⁾ y alucinaciones^(10,11,20), entre otros, los cuales, para pacientes con antecedentes de trastornos mentales, podrían estar en mayor riesgo (tabla 1). Adicionalmente, en personas sin antecedentes de enfermedades médicas crónicas y sin afecciones neurológicas ni trastornos psiquiátricos, la utilización crónica al cannabis se ha asociado con la disminución del volumen de la materia gris, especialmente en el hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y el cerebelo^(11,22,30,31); efectos adversos de mayor relevancia en adolescentes, debido a que sus cerebros pueden estar aún en desarrollo y, por tanto, son más susceptibles a los impactos negativos del cannabis⁽²³⁾.

Por otra parte, el sistema cardiovascular, es el segundo sistema con mayor afectación por eventos adversos asociados al uso del cannabis (tabla 2). En el caso del corazón, se identificó taquicardia^(7,13,14,15,16,20,21,27,32,33,34,35,36) e hipertensión arterial⁽⁶⁾ (tabla 1). En este contexto, es importante destacar que, la hipertensión arterial, se ha convertido en uno de los principales factores de riesgo global para la mortalidad y discapacidad. Entre 1990 y 2019 el número de personas con hipertensión aumentó significativamente, pasando de 650 millones a 1,3 mil millones⁽⁴⁵⁾. Esta condición es el factor de riesgo más relevante para prevenir muertes tempranas, responsable de 8,5 millones de muertes anuales por accidentes cerebrovasculares, enfermedades isquémicas del corazón, otras enfermedades vasculares y enfermedades renales en todo el mundo⁽⁴⁶⁾. Adicionalmente, relacionada con los vasos sanguíneos, se identificó vasculopatía, vasoespasmo coronario y mayor agregación plaquetaria⁽⁶⁾.

En tercer lugar, la utilización de cannabis también se asocia con afectaciones de órganos como los ojos, los oídos, la nariz, boca, pulmones, estómago y riñón (tabla 1). En este sentido, algunos reportes de casos han descrito midriasis hasta de 5 mm⁽¹⁵⁾, lagrimeo⁽¹⁸⁾, prurito nasal y faríngeo⁽¹⁴⁾. Además, en un reporte de casos, en un paciente masculino de 18 años, con su primera exposición al cannabis de manera recreativa, presentó boca seca, sed excesiva y dificultad para orinar, asociados a efectos anticolinérgicos⁽¹⁶⁾. En estudios analíticos se identificó deterioro funcional de los macrófagos alveolares, sibilancias, disnea^(19,36,38), y eventos adversos gastrointestinales, caso de náuseas intensas, vómitos, diarrea y malestar abdominal^(4,7,28,29), mientras que, en estudios clínicos, se identificó evidencia de tinnitus y vértigo⁽¹¹⁾. Aunque para este tipo de eventos adversos se identificó una menor frecuencia, de igual forma podrían afectar la calidad de vida de quienes utilizan el cannabis, ya sea de forma recreativa o medicinal.

La prevalencia de eventos adversos varía dependiendo del tipo de estudio; en este sentido, los eventos adversos de mayor prevalencia reportados por algunos estudios incluidos fueron: desordenes del sistema nervioso central, incluyendo alteraciones mentales⁽¹¹⁾, somnolencia⁽²⁸⁾, mareo⁽⁴⁾; afecciones gastrointestinales⁽⁴⁰⁾, caso de la hiperémesis⁽⁴¹⁾, diarrea⁽⁴⁾, náuseas y vómitos⁽³³⁾. Además, un resumen de revisiones sistemáticas (revisión paraguas) identificó a la diarrea, la somnolencia y disminución en el apetito como los eventos adversos más asociados al tratamiento con cannabis⁽⁴⁵⁾. Por su parte, la

prevalencia de efectos adversos respiratorios relacionados con uso de cannabis (no necesariamente medicinal) podría ser similar a la reportada para el tabaquismo^(1,37).

Algunas revisiones han reportado que el CBD (aislado) es excepcionalmente seguro, incluso en el rango de dosis consideradas como altas (> 300–400 mg)⁽²⁾. Por ello, el CBD se considera más seguro que el THC⁷, en especial en los sistemas nervioso central y cardiovascular⁽¹⁹⁾. De forma general, se acepta que, ambas moléculas, pueden generar efectos opuestos; el CBD tiene cierta evidencia de su potencial como ansiolítico; mientras que el THC puede generar ansiedad^(2,7). Incluso, se estima que, el THC, a diferentes dosis, puede generar efectos contrarios. Por ejemplo, a dosis bajas puede ser antiemético; mientras que, a altas dosis, podría ser pro emético⁽¹¹⁾. En otros casos, como las alergias, las reacciones adversas se asocian a otro tipo de sustancias, siendo las proteínas de alto peso molecular las que pueden actuar como alérgenos⁽¹⁾.

De forma global, los eventos adversos identificados en la presente revisión (tabla 1) están relacionados con efectos atribuidos al cannabis. En este contexto, los cannabinoides, caso del THC y el CBD, activan los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2) en el sistema endocannabinoide. En este sentido, el sistema endocannabinoide cumple funciones neuro-moduladoras y homeostáticas⁽⁴⁸⁾. En ello, los endocannabinoides mediante neurotransmisión retrógrada, puede causar que una neurona postsináptica libere endocannabinoides que se unen principalmente a los receptores CB1 en la neurona presináptica⁽⁴⁸⁾. Esto provoca la inhibición del canal de calcio presináptico y, con ello, la liberación de neurotransmisores desde la neurona presináptica⁽⁴⁸⁾.

La utilización de cannabis con fines medicinales o recreacional puede llevar a la inhibición de neurotransmisores presinápticos, como la acetilcolina, que estimula los receptores colinérgicos, desempeñando un papel crucial en diversas funciones del organismo⁽⁴⁸⁾. Por ello, los cannabinoides, principalmente el THC, puede generar eventos adversos anticolinérgicos⁽¹⁶⁾, asociados a la inhibición de receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5) y nicotínicos (N_m y N_n)⁽⁴⁷⁾. En este sentido, este efecto es la posible explicación de la presentación de taquicardia, cefalea causada por vasodilatación, inotropismo positivo, vómito (por disminución del vaciamiento gástrico), boca seca, midriasis, aumento de la presión intraocular y retención urinaria⁽⁴⁹⁾.

Por otro lado, el cannabis puede modificar la actividad de otros neurotransmisores, caso de la noradrenalina, la cual, al ser inhibida, provocará un efecto anti-adrenérgico en los receptores: α_1 , β_2 , β_3 , β_4 ⁽⁴⁹⁾. Dicho efecto puede verse reflejado en aumento de las secreciones nasales y bronquiales, disminución de secreción salival, broncoconstricción y relajación de los esfínteres, asociado por ejemplo a diarrea⁽⁴⁾.

Adicionalmente, algunas de las propiedades psicotrópicas de los cannabinoides se explican por modificaciones del SNC⁽⁴⁸⁾. Algunas áreas y efectos incluyen: “Hippocampus: deterioro de la memoria a corto plazo; neocórtex: deterioro del juicio y la sensación; ganglios basales: tiempo de reacción y movimiento alterados; hipotálamo: aumento del apetito; núcleo accumbens: euforia; amígdala: pánico y paranoia; cerebelo: ataxia; tronco encefálico: anti-emesis y médula espinal: analgesia”⁽⁴⁸⁾.

Por tanto, la utilización de cannabinoides, como ocurre con cualquier sustancia, conlleva efectos adversos que pueden variar desde leves a letales, dependiendo de los métodos de administración y los riesgos asociados⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, en esta revisión no se identificaron eventos adversos graves o letales. En este contexto, los efectos adversos más frecuentes de los cannabinoides se evidencian más con el uso con fines recreacionales, tanto en el corto como en el largo plazo⁽⁴⁸⁾.

- **Corto plazo:** Euforia, ansiedad, distorsión visual-temporal, amplificación sensorial, taquicardia, hipotensión postural, conjuntivitis, hambre y sequedad de garganta, boca y ojos⁽⁴⁸⁾.
- **Largo plazo:** Trastorno por uso de cannabis (incluyendo dependencia), desarrollo cerebral alterado y deterioro cognitivo en adolescentes. Además, el consumo crónico se ha asociado con bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, cáncer de pulmón; mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos, y exacerbación de trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión) y trastornos psicóticos (esquizofrenia)⁽⁴⁸⁾.

Los eventos adversos asociados a la utilización de cannabis, identificados en la presente revisión, se fundamentan en resultados de revisiones sistemáticas, estudios clínicos, estudios analíticos, reportes

de casos y revisiones narrativas. Sin embargo, se requiere seguir realizando estudios de seguridad y farmacovigilancia enfocados en cannabis medicinal, ya que los eventos adversos de su uso recreacional pueden diferir del uso medicinal⁽⁷⁾. También analizar la seguridad en poblaciones sanas y que no utilicen otros medicamentos, debido a que ambos factores se consideran confusores de eventos adversos⁽⁴⁰⁾. Por tanto, es clave el apoyo y motivación para diseñar y realizar investigaciones, orientadas a generar información de los resultados generados por la utilización de este tipo de productos, especialmente en poblaciones vulnerables.

De esta manera, se facilitará la definición de políticas públicas que equilibren el acceso a sus posibles ventajas terapéuticas con la necesidad de minimizar los eventos adversos. La generación y visibilidad de información relacionada con los riesgos de la utilización de cannabis es clave para garantizar la mejor toma de decisiones terapéuticas, contribuyendo a proteger la salud y el bienestar de la sociedad.

En definitiva, el uso del cannabis con fines recreativos y medicinales ha sido objeto de un creciente interés y debate en la sociedad contemporánea. Si bien esta planta tiene propiedades terapéuticas que pueden ofrecer diferentes beneficios al paciente con relación a un contexto médico, también conlleva riesgos significativos, en especial con el aumento del uso de este tipo de productos. Por ejemplo, en el caso de los Estados Unidos de América, un 10% de los usuarios de cannabis la utilizan para tratar algún tipo de afección médica⁽⁵⁰⁾; por su parte, el 14% de canadienses usaron cannabis para tratar alguna afección médica en 2022⁽¹⁾.

Limitaciones. Los resultados obtenidos de esta revisión pueden presentar algunas limitaciones; por tanto, los resultados deben interpretarse y utilizarse con precaución. En este contexto, la principal limitación es la restricción de la búsqueda a una sola base de datos, asociado al riesgo de no identificar completamente los eventos adversos que se presentan tras el uso del cannabis. No obstante, esta situación se puede minimizar con la inclusión de publicaciones identificadas como relevantes en las referencias de los artículos incluidos. Además, en algunos estudios no se detalló las dosis o concentración de CBD o THC utilizada por las personas incluidas en el respectivo estudio.

Conclusiones

La utilización de cannabis con fines medicinales se puede acompañar de la presentación de eventos adversos, por ello, su utilización clínica se debe fundamentar en un análisis detallado de relación riesgo/beneficio, por parte del personal médico, idealmente con la contribución de otros profesionales de la salud. Los sistemas con más afectación son, el sistema nervioso central (esquizofrenia, pérdida de concentración, somnolencia, cefalea, confusión, mareos, pensamientos disociativos y alucinaciones) el sistema cardiovascular (hipertensión arterial), respiratorio (broncoespasmo) y órganos de los sentidos (ojos, nariz, oídos y piel).

Se requiere más información y evidencia de los resultados alcanzados con el uso de cannabis en los problemas de salud en los que se les utiliza; lo que requiere del diseño y realización de estudios focalizados en generar una mayor comprensión de los riesgos y beneficios asociados con el uso del cannabis.

Bibliografía

1. Skypala IJ, Jeimy S, Brucker H, et al. Cannabis-related allergies: An international overview and consensus recommendations. *Allergy* 2022; 77: 2038–2052. DOI: 10.1111/all.15237
2. Arnold JC, McCartney D, Suraev A, et al. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence. *Clin Transl Sci* 2023; 16: 10–30. DOI: 10.1111/cts.13425
3. Marques Azzini GO, Marques Azzini VO, Santos GS, et al. Cannabidiol for musculoskeletal regenerative medicine. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023; 248: 445–455. DOI: 10.1177/15353702231162086
4. Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, et al. Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *Int J Gen Med* 2020; 13: 1317–1333. DOI: 10.2147/IJGM.S275049

- 5.** Choi NG, DiNitto DM, Marti CN, et al. Sex differences in cannabis forms and exposure reasons in cannabis-related poison control center cases aged 50. *Clin Toxicol (Phila)* 2021; 59: 822–831. DOI: 10.1080/15563650.2020.1869756
- 6.** Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, et al. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High? *Mo Med* 2019; 116: 146–153.
- 7.** Arnold JC. A primer on medicinal cannabis safety and potential adverse effects. *Aust J Gen Pract* 2021; 50: 345–350. DOI: 10.31128/AJGP-02-21-5845
- 8.** Lombardi E, Gunter J, Tanner E. Ohio physician attitudes toward medical Cannabis and Ohio's medical marijuana program. *J Cannabis Res* 2020;2(1):16. DOI: 10.1186/s42238-020-00025-1.
- 9.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;n71.
- 10.** Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, et al. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther* 2019; 18: 1534735419881498. DOI: 10.1177/1534735419881498
- 11.** Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, et al. Adverse events following cannabis for medical use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 106–120. DOI: 10.1111/bcp.14140
- 12.** Raghunathan NJ, Brens J, Vemuri S, et al. In the weeds: a retrospective study of patient interest in and experience with cannabis at a cancer center. *Support Care Cancer* 2022; 30: 7491–7497. DOI: 10.1007/s00520-022-07170-8
- 13.** Richards JR. Mechanisms for the Risk of Acute Coronary Syndrome and Arrhythmia Associated With Phytogenic and Synthetic Cannabinoid Use. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020; 25: 508–522. DOI: 10.1177/1074248420935743
- 14.** Rickner SS, Cao D, Kleinschmidt K, et al. A little 'dab' will do ya' in: a case report of neuro- and cardiotoxicity following use of cannabis concentrates. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55: 1011–1013. DOI: 10.1080/15563650.2017.1334914
- 15.** Boukerche F, Khalil MZ, Shirk DV, et al. Serotonin Syndrome Misdiagnosed in a Patient Who Used a Cannabis Dab Pen. *Prim Care Companion CNS Disord* 2022; 24: 21cr03008. <https://doi.org/10.4088/PCC.21cr03008>
- 16.** Mangot AG. Bad trip due to anticholinergic effect of cannabis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 682. e5–6. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2013.06.010
- 17.** Bao C, Bao S. Neonate Death Due to Marijuana Toxicity to the Liver and Adrenals. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1874–1878. DOI: 10.12659/AJCR.919545
- 18.** Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marihuana. *Ann Intern Med* 1971; 75: 571–573. DOI: 10.7326/0003-4819-75-4-571
- 19.** Corso B, Bacle A, Demay E, et al. Place of therapeutic cannabis in France and safety data: A literature review. *Ann Pharm Fr* 2023; 81: 583–595. DOI: 10.1016/j.pharma.2023.02.002
- 20.** Beck PJ, Reddy A. Cannabis Pen-Induced Psychosis in a First-Time Adolescent User. *Psychopharmacol Bull* 2023;53(3):61-5.
- 21.** Nadeem Z, Wu C, Burke S, Parker S. Serotonin syndrome and cannabis: A case report. *Australas Psychiatry* 2024;32(1):100-1. DOI: 10.1177/10398562231219858
- 22.** Krebs M-O, Kebir O, Jay TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain* 2019; 23: 1225–1233. DOI: 10.1002/ejp.1377
- 23.** Andréasson S, Allebeck P, Engström A, et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483–1486. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92620-1

- 24.** Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. Cannabis-induced psychosis, and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 510–515. DOI: 10.1192/bjp.187.6.510
- 25.** Z Goldberger C, Dervaux A, Gourion D, et al. Variable individual sensitivity to cannabis in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1145–1154. DOI: 10.1017/S1461145710000647
- 26.** Sultan SR, Millar SA, O’Sullivan SE, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the In Vivo Haemodynamic Effects of Δ 8-Tetrahydrocannabinol. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 13. DOI: 10.3390/ph11010013
- 27.** Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, et al. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 153–162. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00010.x
- 28.** Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3
- 29.** Wade DT, Makela PM, House H, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 639–645. DOI: 10.1177/1352458505070618
- 30.** Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol Psychiatry* 2016; 79: e17–31. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.013
- 31.** Gruber SA, Sagar KA. Marijuana on the Mind? The Impact of Marijuana on Cognition, Brain Structure, and Brain Function, and Related Public Policy Implications. *Policy Insights Behav. Brain Sci* 2017; 4: 104–111. DOI: 10.1177/2372732216684851
- 32.** Karniol IG, Carlini EA. Comparative studies in man and in laboratory animals on 8 - and 9 -trans-tetrahydrocannabinol. *Pharmacology* 1973; 9: 115–126. DOI: 10.1159/000136375
- 33.** Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, et al. Effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinal in man. *Pharmacology* 1975; 13: 502–512. DOI: 10.1159/000136944
- 34.** Zimmer BD, Bickel P, Dittrich A. Changes of simple somatic parameters by delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) in a double-blind-study. Short communication. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1614–1616.
- 35.** Haney M. Opioid Antagonism of Cannabinoid Effects: Differences between Marijuana Smokers and Nonmarijuana Smokers. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 1391–1403. DOI: 10.1038/sj.npp.1301243
- 36.** Klooker TK, Leliefeld KEM, Van Den Wijngaard RM, et al. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 30–35, e2. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01587.x
- 37.** Gracie K, Hancox RJ. Cannabis use disorder and the lungs. *Addiction* 2021; 116: 182–190. DOI: 10.1111/add.15075
- 38.** Lorenz DR, Uno H, Wolinsky SM, et al. Effect of marijuana smoking on pulmonary disease in HIV-infected and uninfected men: a longitudinal cohort study. *EClinical Medicine* 2019; 7: 55–64. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.01.003
- 39.** Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 65–81. DOI: 10.1007/s12016-013-8374-y
- 40.** Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2017; 20: E755–E796.
- 41.** Monte AA, Shelton SK, Mills E, et al. Acute Illness Associated With Cannabis Use, by Route of Exposure: An Observational Study. *Ann Intern Med* 2019; 170: 531–537. DOI: 10.7326/M18-2809

- 42.** WHO. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Geneve: 2002.
- 43.** Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022; 11: 1154. DOI: 10.3390/jcm11051154
- 44.** Singh C, Rao K, Yadav N, et al. Current Cannabidiol Safety: A Review. *Curr Drug Saf* 2023;18(4):465-473. DOI: 10.2174/1574886317666220902100511
- 45.** World Population Prospects - Population Division - United Nations. [Internet]. Population.un.org. Recuperado el 3 de noviembre de 2024, de <https://population.un.org/wpp2019/>
- 46.** Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(11):785-802. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8
- 47.** Solmi M, Toffol MD, Kim JY, et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2023; 382: e072348. DOI: 10.1136/bmj-2022-072348
- 48.** Sheikh NK, Dua A. Cannabinoids. 2023 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- 49.** Langnas E, Maze M. Clinical Use of Adrenergic Receptor Ligands in Acute Care Settings. *Handb Exp Pharmacol*. 2024;285:617-637. DOI: 10.1007/164_2023_705
- 50.** Levinsohn EA, Hill KP. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116717. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116717