



Eventos agudos asociados al consumo de cannabis en los años 2010 y 2015, en el marco de la Ley N.º 19.172

Experiencia del CIAT



Ciclo de Metodología Científica II-2017,

Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Grupo 76

Azcue Rodríguez, Cecilia Beatriz - Barajuan Souza, Micaela Benítez
Bálsamo, Hugo Santiago - Bentancur Sánchez, Catalina - Strazzarino
Peluffo, María Noelia

Orientadores:

Prof. Dra. Amalia Laborde

Prof. Adj. Dr. Antonio Pascale

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. CIAT.

Departamento de Toxicología. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

Facultad de Medicina- Universidad de la República.

Índice

Resumen	2
Introducción	3
Objetivos	9
Metodología	10
Resultados	14
Discusión.....	21
Conclusiones	23
Referencias bibliográficas	24
Agradecimientos	27

Resumen

La regularización del mercado de cannabis ha sido fuente de debate social, político y sanitario. Existe limitada información acerca del impacto sanitario de la ley N.º 19.172.

Objetivos: determinar si existe un cambio en el perfil epidemiológico de eventos agudos asociados al consumo de cannabis, luego de promulgada la ley.

Materiales y métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron los casos registrados en el CIAT de individuos expuestos a cannabis en últimas 48 horas, en el 2010 y 2015.

Se utilizaron los softwares: SPSS versión 13.0, Epidat versión 3.1 y Mendeley versión 1.17.11. Se tomó como valor significativo $p < 0,05$. Se analizó mediante χ^2 , Mann-Whitney, Kolmogorov Smirnov.

Se definieron las variables: sexo, edad, procedencia, lugar y medio de comunicación, vía de ingreso, tipo de cannabis, forma de consumo, circunstancia y lugar de exposición, uso concomitante con otras drogas, manifestaciones clínicas, gravedad del paciente, test de cannabinoides en orina, tratamiento, ingreso a CTI.

Resultados: Se registraron 79 historias clínicas, 26 en 2010 y 53 en 2015. Se evidenció aumento significativo en el número de eventos agudos ($p=0,034$). En el año 2015 se registraron nuevos casos en niños. Se encontró un aumento en la vía oral en el año 2015 ($p=0,034$) al igual que el tipo repostería ($p=0,049$).

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron neurológicas, cardiovasculares y psiquiátricas, sin diferencia significativa en gravedad clínica.

Conclusiones: Existe un aumento en el número de consultas por eventos agudos. Surge un cambio del patrón de consumo recreacional con incremento de la vía oral. Este cambio de patrón se correlaciona además con el aumento del número de consultas pediátricas al CIAT. Nuevos estudios permitirán confirmar si esta tendencia está asociada con un incremento de la prevalencia de consumo, el impacto social de la ley y la baja percepción del riesgo asociada al uso.

Palabras clave: Marihuana, Cannabis, Eventos agudos, Epidemiología.

Introducción

Cannabis es una planta herbácea, anual, dioica, de la familia Cannabinaceae, ampliamente distribuida en regiones templadas y subtropicales del mundo. Debido a sus propiedades psicoactivas y ser determinante de dependencia física o psíquica, la plantación y el cultivo de Cannabis en Uruguay se prohibió en el año 1974 ¹⁻⁴.

Existen varias especies pertenecientes al género Cannabis, entre ellas Cannabis sativa (C. sativa), Cannabis indica y Cannabis ruderalis ⁵. La más estudiada y utilizada es C. sativa, originaria de Asia y su uso data del 4000 a.C ^{6,7}.

De la C. sativa se extraen la resina, hojas y flores con las cuales se elaboran sustancias psicoactivas como la marihuana y el hachís, utilizadas de forma recreacional y otras sustancias no psicoactivas utilizadas con fines medicinales (cannabidiol o CBD) y el cáñamo, utilizado con fines industriales ^{2,8}.

La composición química de esta especie se ha estudiado ampliamente. Se han identificado aproximadamente 500 compuestos, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estíbenos, amidas fenólicas y lignanamidas ^{9,10}.

Los cannabinoides cobran mayor importancia debido a que son capaces de interactuar con un sistema de receptores endógenos (sistema endocannabinoide) ¹¹. Se conocen alrededor de 70 cannabinoides, de los cuales el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el más estudiado por su efecto psicoactivo ⁹.

La concentración promedio de THC que puede contener una planta de C. sativa ronda entre el 2 y 6 %, dependiendo de las condiciones ambientales a la que esté expuesta la planta, siempre y cuando ésta no sea genéticamente modificada ¹².

Mecanismo de acción de los cannabinoides:

Existe un sistema fisiológico que está mediado por cannabinoides endógenos, cuyos receptores se encuentran distribuidos ampliamente en el organismo humano. Existen dos receptores endocannabinoides (ECB): ECB1 y ECB2. Los primeros se encuentran principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en menor medida en la periferia siendo su estimulación relacionada con la mayoría de los efectos psicoactivos buscados por los sujetos que la consumen. Los ECB2 predominan a nivel periférico y se vinculan principalmente al sistema inmunológico ¹³.

Los principales mediadores endógenos que activan los receptores cannabinoides son derivados del ácido araquidónico, la anandamida y el 2-araquidonil glicerol. Estos endocannabinoides son

sintetizados a demanda por el organismo en respuesta a distintas señales provenientes, entre otros, del SNC, del sistema inmunológico, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y reproductor.

El THC aumenta la liberación de dopamina desde el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (sistema de recompensa). Este efecto es común en muchas drogas incluyendo alcohol, cocaína, anfetaminas, nicotina entre otras. La estimulación de la vía mesocorticolímbica, con estimulación de las neuronas del área tegmentaria ventral que inervan el núcleo accumbens, ha sido propuesta por diversos autores como la génesis neurobiológica del trastorno adictivo ^{14,15}.

Toxicocinética:

La principal vía de consumo de cannabis es la inhalada en forma de cigarrillo, alcanzando en plasma entre un 10 a 25 % de su contenido de THC ¹³. La biodisponibilidad después de la ingestión oral es menor (5-10%). debido al metabolismo del primer paso en el hígado. Por vía digestiva, el inicio del efecto se da entre los 30 minutos y las 2 horas, y la duración se prolonga 6 horas post ingesta debido a la absorción lenta y continua en el intestino.

Los cannabinoides son extremadamente liposolubles y se acumulan en los tejidos grasos; atraviesan la barrera hematoencefálica, placentaria y mamaria ^{13,16}. Debido a la acumulación en el tejido adiposo, la semivida de eliminación del THC es de aproximadamente 7 días y la eliminación completa puede tardar hasta 30 días en consumidores crónicos ¹³.

Los cannabinoides se metabolizan en el hígado, en el sistema microsomal oxidativo dependiente del citocromo P450. Debido a sus características cinéticas tanto el secuestro en el tejido adiposo como su transformación en metabolitos activos, explica su pobre relación entre las concentraciones de plasma y orina y el grado de intoxicación inducida por THC.

Efectos:

Los efectos buscados del uso recreativo del cannabis incluyen euforia, sensación de bienestar, hilaridad, desinhibición. Puede producir sedación, somnolencia y relajación ^{13,17}. Estos efectos se pueden observar con dosis de THC de 2,5 mg en un cigarrillo. El efecto ocurre a minutos de fumar y luego alcanza una meseta de 2 horas o más, dependiendo de la dosis ¹⁴.

El cannabis también puede producir efectos no deseados: reacciones disfóricas, incluyendo ansiedad severa y ataques de pánico, así como episodios psicóticos agudos. Estas reacciones están relacionadas con la dosis y son más frecuentes en los sujetos ansiosos y los individuos psicológicamente vulnerables ¹⁴. Además, es probable que exista riesgo aumentado para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como la psicosis y esquizofrenia en individuos predispuestos. Se han descritos otros síntomas como por ejemplo alucinaciones las cuales pueden ocurrir con altas concentraciones de THC en el organismo ¹⁵.

El cannabis altera el rendimiento cognitivo y psicomotor. Los efectos son similares a los del alcohol y las benzodiazepinas e incluyen desaceleración del tiempo de reacción, falta de coordinación motora, defectos en la memoria a corto plazo, dificultad en la concentración y deterioro particular en tareas complejas que requieren atención dividida ¹⁷. Numerosos estudios han demostrado que el cannabis afecta el rendimiento de la conducción en vehículos y se ha relacionado el uso de cannabis con una mayor incidencia de siniestros de tránsito, ya que altera la actividad motora, atención y capacidad de respuesta. En Uruguay no se cuenta con datos estadísticos de los siniestros asociados al consumo de cannabis.

Estos últimos efectos están también relacionados con la dosis y pueden demostrarse después de dosis relativamente pequeñas (5-10 mg de THC) ¹⁴.

Los cannabinoides producen efectos cardiovasculares tales como taquicardia, relacionada con la dosis que puede alcanzar tasas de frecuencia cardíaca hasta 160 ciclos por minuto o más y hasta 3 horas después del fumar¹⁵, aunque la tolerancia se desarrolla con el uso crónico.

Estos efectos cardiovasculares pueden conllevar un riesgo para las personas con cardiopatía preexistente ¹⁴.

También existe una vasodilatación generalizada y enrojecimiento de las conjuntivas, un signo característico del consumo de cannabis.

El humo de cannabis fumado contiene similares componentes al humo del tabaco (excepto nicotina), incluyendo monóxido de carbono, gases irritantes, benzopirenos y otros agentes carcinógenos ^{14,16}.

Circunstancias de exposición: puede ser voluntaria al utilizar de forma recreacional la sustancia, o con fines medicinales. La exposición involuntaria puede ser por ingesta no intencional o exposición al humo ambiental, lo que se observa sobre todo en niños ¹⁸.

Formas de consumo: puede ser fumada (cigarrillos o pipas), vaporizada o ingerida cuando se usa con fines recreativos. Otras vías como la sublingual se reportan en los usos medicinales ^{16,18}.

Cada cigarrillo puede contener 500 mg de marihuana. La concentración de THC es variable, oscilando entre el 2 al 10 % naturalmente. Por lo tanto, un cigarrillo de marihuana de 500 mg contiene entre 10 a 50 mg de delta 9 THC, En la actualidad existen plantas cultivadas con concentraciones que pueden alcanzar el 36 % ¹⁹, lo que supone mayor riesgo de intoxicación aguda. La marihuana puede fumarse sola en cigarrillo (“porro”, “faso”) o bien mezclarse con tabaco, clorhidrato de cocaína (“nevado”) o pasta base de cocaína (“basoco”). En estos casos aumentan los riesgos tóxicos asociados a cada sustancia, así como puede haber dificultades diagnósticas ¹⁸.

El cannabis puede ingerirse, directamente o en productos comestibles tales como galletas, brownies, tortas, salsas, jugos, entre otras. Este modo de utilización es creciente en Uruguay ¹⁵.

La resina (hachís= puede ingerirse, fumarse (más frecuente), y se obtiene de la secreción de las plantas femeninas y con un color marrón oscuro lo que le da la denominación “chocolate” ¹⁸.

Epidemiología nacional del consumo de cannabis recreacional:

De acuerdo a los más recientes datos epidemiológicos en Uruguay correspondientes al año 2014 (VI Encuesta Nacional de Hogares del Observatorio Uruguayo de Drogas) se evidencia que el consumo de marihuana continúa siendo el más prevalente en la población luego del consumo de alcohol, tabaco y sedantes. El 23,3% de las personas de entre 15 y 65 años han consumido marihuana alguna vez en su vida; un 9,3 % declara que consumió la sustancia en los últimos 12 meses, así como un 6,5 % en los últimos 30 días. En el mismo estudio se refiere un aumento estadísticamente significativo en la declaración del consumo de la prevalencia de vida y últimos 30 días respecto a la medición del año 2011, lo que confirma una tendencia ascendente del consumo entre 2001-2014 ¹⁹. La edad promedio de inicio del consumo de marihuana es 19,1 años, no obstante, se destaca que más de la mitad de las personas que consumieron alguna vez lo hicieron entre los 15 y los 18 años. En tanto, los varones, en promedio, inician el consumo un año antes que las mujeres.

El consumo habitual de marihuana en los varones es dos veces y media mayor que el de las mujeres. El consumo en Montevideo es el doble que en el interior del país. Otro dato relevante que aporta la encuesta en lo que respecta a la frecuencia de consumo de los usuarios del último año (los que representan el 9,3 % del total de la población) se encuentra que cuatro de cada diez presentan un uso experimental u ocasional (una vez o algunas veces durante el último año). En tanto, dos de cada cuatro declaran un consumo moderado de marihuana (algunas veces mensualmente) y el restante 34,2 % declara consumir algunas veces a la semana o diariamente, lo que lleva a que sean considerados como consumidores habituales.

El 16,7 % de los consumidores del último año presenta signos de uso problemático de marihuana ¹⁹.

Por otro lado la VI Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media pone a la marihuana como la tercera sustancia psicoactiva consumida por los estudiantes. Uno de cada cinco estudiantes probó marihuana alguna vez en la vida, en tanto que uno de cada seis ha consumido en los últimos 12 meses y uno de cada diez en los últimos treinta días.

Se observa un aumento en el consumo respecto al 2011, pero el valor registrado en el año 2014 se encuentra dentro de los parámetros esperados dada la tendencia creciente de consumo ya registrada desde el año 2003.

Por otro lado, se encuentra que el consumo es mayor entre los estudiantes que cursan los grados más avanzados en enseñanza media y entre los que residen en la capital del país. La mayoría (63,3 %) de los ex. consumidores (aquellos que consumieron marihuana alguna vez en su vida, pero que durante el último año no lo hicieron); consumió solo una o dos veces, lo que evidencia que con mayor frecuencia se dan consumos experimentales que no son mantenidos en el tiempo. En los estudiantes el uso de marihuana se ve asociado al consumo de alcohol. En el año 2014, se encuentra que un 12,6 % de los estudiantes que consumieron marihuana en los últimos 12 meses muestra riesgo alto de consumo problemático lo que representa un 1,9 % del total de estudiantes. En tanto, un 20,4 % de los consumidores de los últimos 12 meses presenta riesgo moderado de consumo problemático y un 66,9 % riesgo bajo.

La frecuencia y la edad de inicio de consumo de marihuana están asociados a la probabilidad de presentar alto riesgo de consumo problemático de la sustancia²⁰.

Según el informe sobre Uso de Drogas en las Américas (CICAD, OEA, 2015), las tasas de consumo de dicha droga están determinadas por varios factores como la baja percepción de riesgo, la disponibilidad de la sustancia en el mercado, su precio, el nivel de aceptación/rechazo social, su capacidad de generar adicción, entre otros.

Con respecto a la percepción de facilidad de acceso por parte de estudiantes el siguiente gráfico sitúa a Uruguay dentro de los 4 países en donde más del 50% de los estudiantes de secundaria considera que la marihuana es una sustancia de fácil acceso²¹.

Regulación del mercado de cannabis en Uruguay:

El consumo de drogas es un fenómeno mundial, que tiene amplias repercusiones a nivel nacional en los derechos humanos e integración social, el bienestar de las personas, la salud y la seguridad pública. Es un problema social complejo y dinámico, fuertemente vinculado a factores económicos, políticos y culturales que impactan en todos los niveles de nuestra sociedad. Las políticas públicas actuales buscan abordar el fenómeno de las drogas en forma integral, en base a evidencia científica, con una presencia activa del Estado uruguayo y con amplia participación de la sociedad civil, las comunidades locales e institucionales privadas, con una perspectiva de género y basada en la reducción de los riesgos y daños. En el marco de lo anteriormente dicho, en Uruguay se crea la Ley N.º 19.172 aprobada a fines de 2013, la cual tiene por objeto proteger a los habitantes del país de los riesgos que implica el vínculo con el comercio ilegal y el narcotráfico; buscando mediante la intervención del Estado, atacar las devastadoras consecuencias sanitarias, sociales y económicas del uso problemático de sustancias psicoactivas, así como reducir la incidencia del narcotráfico y el crimen organizado. Dicha Ley dispone que el Estado asumirá el control, la regulación de las actividades de

importación, exportación, plantación, cultivo, cosecha, producción, adquisición a cualquier título, almacenamiento, comercialización y distribución de cannabis y sus derivados, o cáñamo cuando correspondiere, a través de las instituciones a las cuales otorgue mandato legal. Bajo esta legislación, el cannabis puede obtenerse legalmente de tres maneras excluyentes entre sí, controladas por el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA):

1. La plantación, el cultivo y la cosecha domésticos de plantas de cannabis de efecto psicoactivo destinados para consumo personal o compartido en el hogar, de hasta seis plantas de cannabis de efecto psicoactivo y un máximo de 480 gramos anuales recolectados.
2. La plantación, el cultivo y la cosecha de plantas de cannabis de efecto psicoactivo realizados por clubes de membrecía, que deberán tener un mínimo de quince y un máximo de cuarenta y cinco socios y podrán plantar 99 plantas de cannabis de uso psicoactivo.
3. El IRCCA otorgará licencias de expendio de cannabis psicoactivo a las farmacias, , donde los usuarios registrados podrán comprar 10 gramos por semana o 40 gramos por mes. ²²

Esta última forma de obtención de cannabis mediante las farmacias se implementó a partir del 19 de julio del presente año. Al momento hay registrados 64 clubes de membrecía, 7274 autocultivadores y 14487 adquirentes en el IRCCA.²³

Esta Ley plantea el desafío de conocer si la misma tiene impactos sobre la Salud de la población en diferentes ámbitos, como lo son los eventos agudos asociados al consumo recreativo, efectos adversos asociados a preparaciones con fines medicinales y exposiciones no intencionales en niños. Asimismo, dicha Ley puede generar impactos relacionados con la exposición crónica, tales como efectos sobre el neurodesarrollo, complicaciones neuropsiquiátricas, enfermedad respiratoria y cardiovascular, así como la dependencia.

Nuestro trabajo abordará la caracterización de los eventos agudos y utilizará como principal fuente de datos, los casos registrados por el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). El CIAT está ubicado en el Hospital de Clínicas y forma parte del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Este Centro brinda, a través de una guardia médica, asesoría y asistencia sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones durante todos los días del año. El CIAT es el organismo receptor de la notificación obligatoria de las intoxicaciones, por lo que representa la única base de datos nacional sobre intoxicaciones ^{24,25}. Los países donde el cannabis con fines recreativos es legal son Holanda y EE. UU., Colorado y Washington. En estos dos últimos estados es legal desde el 2012 luego de que los ciudadanos votaran a favor, se han publicado varios artículos donde se estudia el antes y después de la legislación desde los respectivos centros de toxicología, los cuales se han usado como referencia²⁶⁻²⁸.

Objetivos

General:

Determinar si hay un cambio en el perfil epidemiológico de los eventos agudos asociados al consumo de cannabis en los años 2010 y 2015.

Específicos:

- Analizar las circunstancias de exposición al cannabis.
- Determinar el perfil de consumo
- Identificar las vías de administración más frecuentes.
- Verificar consumo asociado a otras drogas.
- Clasificar los eventos agudos según el Poisoning Severity Score (PSS) IPCS/EAPCCT.¹⁵
- Comparar la prevalencia de variables epidemiológicas (sexo, edad, procedencia).

Se espera encontrar cambios cualitativos y cuantitativos en las consultas en edades pediátricas por exposición aguda no intencional a cannabis. Debido a una mayor disponibilidad y visibilidad del cannabis y de sus derivados en el hogar, como se vio en el Estado de Colorado, Estados Unidos (EE. UU.), donde a partir de la legalización se observó un aumento en las consultas pediátricas por intoxicaciones en los centros de referencia ¹⁶.

Se espera evidenciar cambios en el número de consultas vinculadas al uso de cannabis después de la Ley N.º 19.172 en la población general, ya que la misma no solo ha provocado consecuencias en los ámbitos políticos y sanitarios, sino también en la opinión pública, lo que conlleva una sensibilización y debate en la población provocando un posible efecto disparador en las consultas hospitalarias; en relación a que, en lugares donde está regulado el mercado de marihuana se observó un aumento en las hospitalizaciones, las visitas al departamento de emergencia y las llamadas al centro de toxicología, relacionadas con dicha droga ⁹.

Metodología

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal

Población de estudio:

Casos registrados en el CIAT de individuos expuestos al cannabis en las últimas 48 horas antes de la consulta, en los años 2010 y 2015. Se define evento agudo como todo cuadro clínico con al menos un síntoma que motiva consulta a la emergencia.

Criterios de inclusión:

- Haber estado expuesto al cannabis en las últimas 48hs.
- Haber consultado al CIAT en los periodos comprendidos desde el 1º de enero hasta el 31 de diciembre de los años 2010 y 2015.

Criterios de exclusión:

- Exposición aguda a cannabis previo a las 48 horas de la consulta.

Procesamiento de datos:

Se utilizará la base de datos del CIAT, centro de referencia que recibe consultas de todo el país ya sea en forma personal o telefónica, a través de una Institución Asistencial. Se le solicitará al técnico en archivos médicos del CIAT que desvincule los datos personales de las historias clínicas de los años 2010 y 2015 (anonimización reversible), de este modo ningún investigador tendrá acceso a la identidad de los pacientes, preservando su confidencialidad por encima de los intereses de la investigación. De acuerdo a la metodología planteada anteriormente no se considera necesaria la obtención del consentimiento informado con el amparo del decreto 379-008 cap.3 inciso 12.

Aprobado por comité de ética de Facultad de Medicina el 2 de julio del 2017.

Para identificar las consultas competentes a nuestro estudio se realizará una búsqueda de palabras claves: “Marihuana” y “Cannabis” en la base de datos.

Se pretende describir el perfil epidemiológico y la severidad de los eventos agudos en los años mencionados y para ello se analizarán las variables:

Variables epidemiológicas:

- Sexo: hombre - mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Edad análisis en rangos de edad: 0-1; 2-4; 5-10; 11-19; 20-39; 40-49; >49 años. Variable cualitativa ordinal.
- Procedencia (se asignan 19 grupos de acuerdo con los 19 departamentos del Uruguay)
- Lugar de comunicación: centro asistencial, domicilio.
- Medio de comunicación: telefónico; personal.

Variables del patrón de consumo:

- Vía de ingreso: inhalada, oral
- Tipo de presentación: tipo cigarrillo, tipo repostería (que incluye tortas, brownies, galletas y otras preparaciones) y tipo aceite.
- Forma de consumo: habitual, ocasional, experimental; sin dato.
- Circunstancias de exposición: intencional recreativa, intencional maliciosa, intencional medicinal, no intencional. Variable cualitativa nominal. (Utilización del término malicioso: situación donde una tercera persona con objetivos personales expone intencionalmente al paciente al uso de una droga sin su consentimiento previo)
- Lugar de exposición: hogar y entorno, centro asistencial, centro educativo, lugar de trabajo, espacio público, transporte, sin dato.
- Uso concomitante de otras drogas: sin concomitancia y concomitancia dentro de las ultimas 48 horas con: alcohol, clorhidrato de cocaína, pasta base de cocaína, alucinógenos, benzodiazepinas y otras (plaguicidas, fármacos bajo receta médica, fármacos de venta libre). Variable cualitativa nominal.

Variables de severidad:

- Manifestaciones clínicas: para su análisis se evalúan las siguientes esferas y sus correspondientes signos y síntomas.
 - Cardiovasculares: taquicardia, hipertensión, hipotensión, hiperemia conjuntival, dolor torácico, palpitaciones, síndrome neurovegetativo, alteraciones electrocardiográficas, “otras”.
 - Neurológicas: amnesia, confusión, somnolencia, midriasis, distonías y alteraciones musculares, y “otras” (cefaleas, convulsiones, paresia, parestesias, ataxia, disartria),
 - Psiquiátricas: ansiedad, psicosis, alucinaciones, paranoia, hilaridad, desrealización, despersonalización, euforia, agresividad, excitación psicomotriz, intento de autoeliminación (IAE).

- Pleuropulmonares: disnea, tos, polipnea, síndrome bronco obstructivo (SBO).
- Digestivas náuseas, vómitos y dolor abdominal.
- Gravedad del paciente: evaluación mediante PSS que puntúa sistema cardiovascular, balance metabólico, afectación hepática, renal, sanguínea, sistema muscular, sistema nervioso, afectación local en ojos y piel. Grados de severidad: nulo, leve, moderado, severo, fatal. Variable cualitativa ordinal.

Variables paraclínica y tratamiento:

- Test de cannabinoides en orina (positivo, negativo, sin dato)
- Tratamiento: observación clínica, tratamiento sintomático, maniobras, no requirió.
- Ingreso a centro de tratamiento intensivo (CTI) (si; no)

Las variables anteriormente mencionadas se analizaron de acuerdo con sus incidencias globales, posteriormente; en comparación con los años considerados y se realizó cruzamientos de datos de interés para este estudio.

Se enfatiza en las variables: gravedad clínica y uso concomitante o no de otras drogas asociadas a cannabis con el fin de reducir al mínimo sesgos en esta área.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas se investigó la normalidad de la distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se describió mediante la media y desvío estándar.

Se compararon los resultados de los años 2010 y 2015 utilizando test de Chi² para las variables cualitativas y test de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se calculó tasa de incidencia de consulta por eventos agudos asociado a cannabis utilizando como denominador la población de Uruguay según el censo 2011 ²⁹. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Recursos:

Materiales: computadoras, se utilizará el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 13.0 para el procesamiento de los datos, Epidat 3.1 para el análisis de la tasa de incidencia para la variable edad y procedencia, software Mendeley versión 1.17.11 para referencias bibliográficas.

Humanos: la investigación se llevará a cabo por 5 estudiantes pregrado de la carrera Doctor en Medicina y contará con la asistencia del Técnico en Archivos Médicos del CIAT y dos orientadores.

Financieros: ni los integrantes que forman parte de la investigación, ni los tutores guías recibirán remuneración económica por el desarrollo de la misma.

Resultados

Se incluyeron 79 casos (N=79), 26 correspondientes al año 2010 y 53 casos al año 2015.

El número de consultas relacionadas al consumo de cannabis registradas en el CIAT en el año 2015 duplica las registradas en el año 2010 ($p=0,034$) (I.C.= [0,306-0,784]).

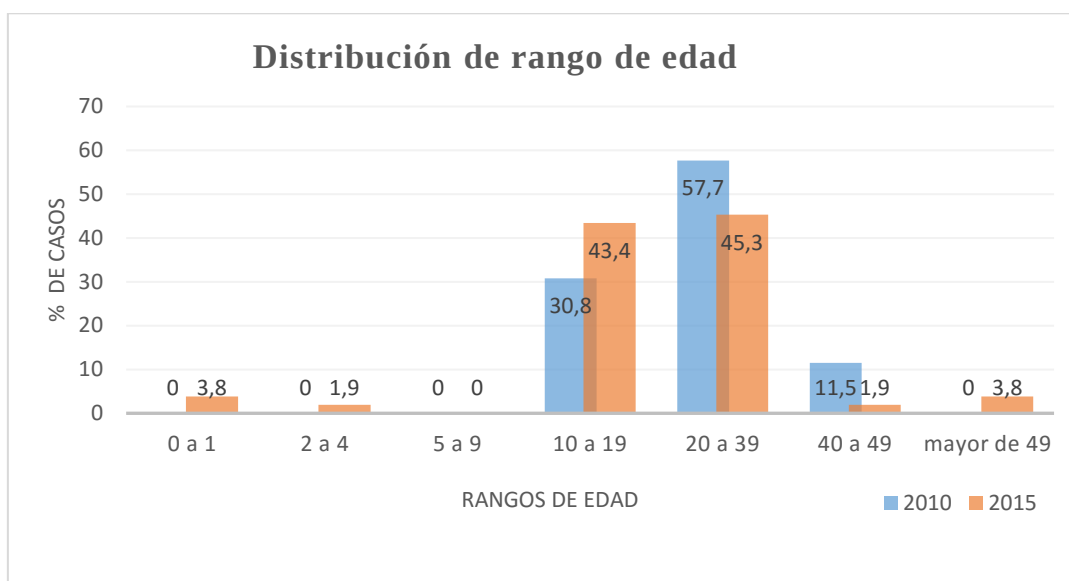
Los datos demográficos se exponen en la siguiente tabla (**tabla 1**):

Tabla 1: Datos demográficos

	Año 2010	Año 2015
Media para la edad (años)	24,3	20,9
Sexo		
Hombre	57,70%	64,20%
Mujer	42,30%	35,80%
Procedencia		
Montevideo	53,80%	49,10%
Interior	46,20%	50,90%

Con relación a la edad, se encontró un descenso de la media para ambos años. No se comprobó distribución normal, por lo cual se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar las medias de edad según año. En el **gráfico 1** se muestra la distribución etaria. Los rangos con mayor incidencia son de 10 a 19 años y 20 a 29 años en 2010 y 2015. En este último año hubo un aumento en el número de casos de individuos entre 10 a 19 años. En el año 2010 no se reportaron casos de intoxicación en los rangos de 0 a 1 y de 2 a 4 años, contrastando con el año 2015 donde se registraron 3 casos ($p= 0.059$).

Gráfico 1: Distribución de rangos de edad según el año



Predominaron los casos en el sexo masculino en ambos años, encontrándose un aumento no significativo de consultas por eventos agudos en el año 2015 en este género ($p=0,058$).

El departamento con mayor número de consultas fue Montevideo en más de la mitad de los casos en ambos años. En el departamento de Canelones se evidenció un aumento en el número de casos en el año 2015 ($p=0,07$) en 2010 7,7 % y en 2015 30,2%.

Acorde a la casuística del CIAT las comunicaciones se hicieron desde un centro asistencial, incluyendo públicos y privados mediante vía telefónica en un 90%.

En ambos años predominaron de las exposiciones transcurrieron en el hogar y entorno (73 % en 2010 y 49,1 % en el año 2015). No se obtuvo dato del lugar de exposición en un 7,7 % en el 2010 y 37,7% en el 2015.

Como se ilustra en la **tabla 2**, en ambos años predominó la vía inhalada (88,5% en 2010 y 62,3% en 2015).

Tabla 2: Vía de consumo

Vía de consumo	Año 2010	Año 2015
Oral	11,5 %	34 %
Inhalada	88,5 %	62,3 %

Este hallazgo se relaciona con el tipo de presentación más utilizada; el cigarrillo en un 88,5 % en el año 2010 y un 84,9 % en el año 2015 (**tabla 3**).

Tabla 3: Tipo de presentación

Tipo de presentación	Año 2010	Año 2015
Cigarrillo	88,5 %	84,9 %
Repostería	11,5 %	32,1 %
Aceite	0 %	3,8 %

En cuanto a la vía oral, se evidenció un aumento significativo en el año 2015 ($p=0,034$) lo cual se asocia a que el tipo repostería ocupa el segundo lugar en frecuencia, en el año 2010 con un 11,5% y en año 2015 con un 32,1% siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,049$). Además, se registró en 2015 la existencia de un caso esporádico de tipo aceite.

En ambos años predominaron los casos donde se desconoce la forma de consumo 42,3% en 2010 y 56,6% en 2015, de los datos obtenidos el consumo habitual fue el más frecuente siendo de 38,5% en 2010 y 30,2% en 2015, no existiendo mayores diferencias entre ocasional y experimental.

En ambos años la circunstancia de exposición fue la intencional recreativa en un 90 % de los casos.

Dentro del consumo no intencional en el año 2015 se contabilizaron 4 casos, en contraste con el año 2010 donde no se registraron consultas. Tres de estos registros corresponden a menores de 5 años, 2 dos de ellos se correspondieron con un PSS moderado.

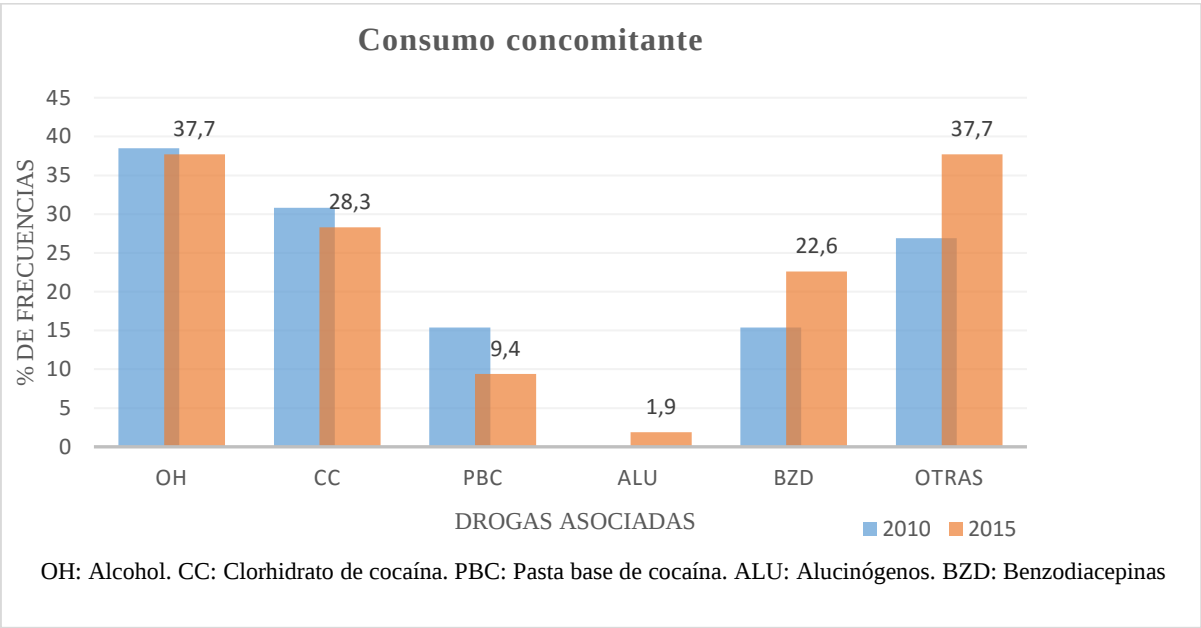
El consumo intencional malicioso y medicinal se presentó como casos aislados en ambos años (tabla 4).

Tabla 4: Circunstancias de exposición

Circunstancia de exposición	Año 2010	Año 2015
Intencional recreativa	92,30%	90,60%
Intencional maliciosa	7,70%	0%
Intencional medicinal	0%	1,90%
No intencional	0%	7,50%

El uso concomitante de marihuana con alcohol, clorhidrato de cocaína, pasta base de cocaína, benzodiacepinas, alucinógenos y otras se presentó en un 61,5 % y 62,3% de los casos en 2010 y 2015 respectivamente (p= 0.5). Esto demuestra que no hay asociación entre el año y el consumo concomitante, ya que la proporción de individuos sigue siendo la misma (gráfico 2). En el año 2015 se observa el uso de marihuana acompañada de un mayor número de drogas.

Gráfico 2: Consumo concomitante



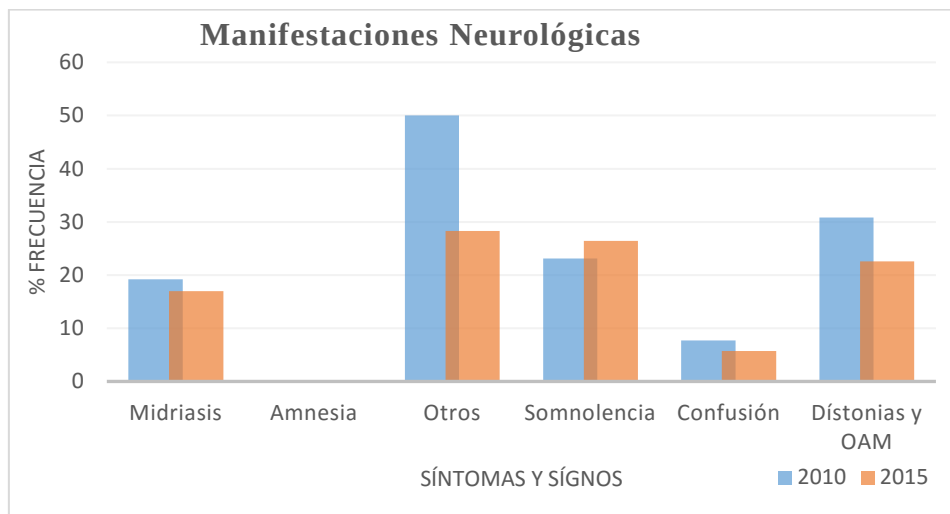
Las manifestaciones clínicas y la severidad de los eventos agudos se exponen en la **tabla 5**.

Tabla 5: Manifestaciones clínicas y Poison Severity Score (PSS)

	2010	2015
Neurológicas	73,10%	50,90%
Psiquiátricas	19,20%	18,90%
Cardiovasculares	69,20%	26,4%
Pleuropulmonares	11,50%	0%
Digestivas	15,40%	15,1%
PSS		
Nulo	26,90%	35,80%
Leve	57,70%	41,50%
Moderado	15,40%	20,80%
Severo	0%	1,90%
Fatal	0%	0%

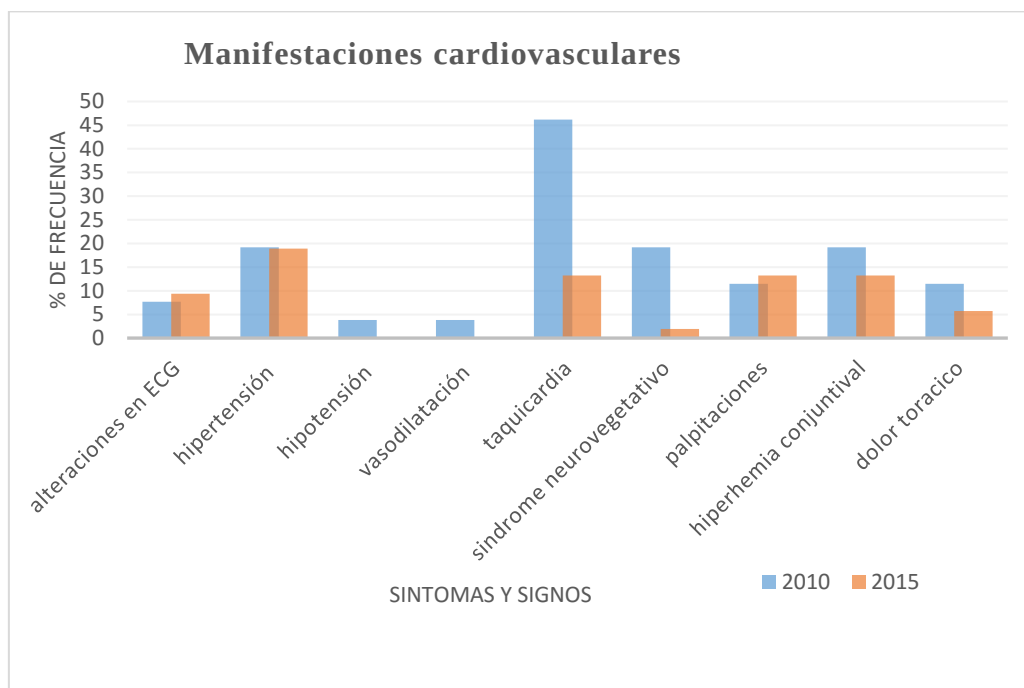
Las manifestaciones neurológicas fueron las más frecuentes en ambos años. “Otros”, “distonías y otras alteraciones musculares (OAM)” y somnolencia representaron la mayor proporción tanto en el consumo exclusivo de marihuana como el concomitante con otras drogas, sin mayores diferencias entre ambos años (**gráfico 3**).

Gráfico3: Manifestaciones neurológicas



En el sistema cardiovascular la taquicardia, la hipertensión arterial e hiperemia conjuntival fueron los más frecuentes globalmente. Se evidenció una disminución significativa en las consultas por síntomas cardiovasculares en el 2015 ($p < 0,001$). A su vez, la taquicardia y el síndrome neurovegetativo disminuyeron ($p = 0,01$ y $p = 0,006$ respectivamente). Dato válido para pacientes que usaron drogas concomitantes o marihuana exclusiva (**gráfico 4**).

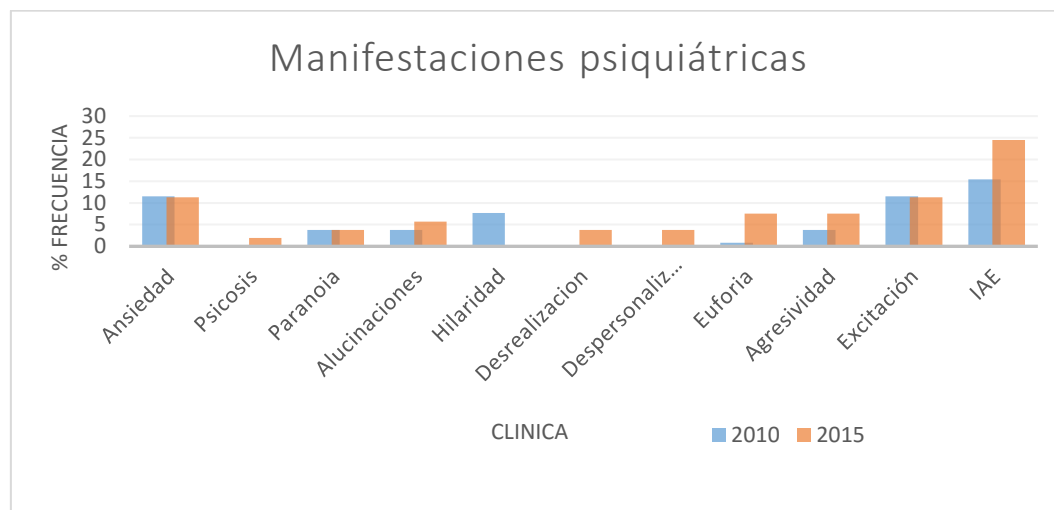
Gráfico 4: Manifestaciones cardiovasculares



Con relación a las manifestaciones psiquiátricas; el intento de autoeliminación (IAE) y excitación psicomotriz fueron los más frecuentes en ambos años. Se consideró el IAE como evento agudo

asociado al consumo de cannabis en un consumidor habitual, no al cannabis como método suicida per se. Existió un aumento en la prevalencia de los síntomas psiquiátricos, no obstante, este aumento no fue significativo. Por otro lado, hubo una disminución significativa de hilaridad en el 2015 ($p=0.04$) aplicable para uso concomitante de drogas, así como uso único de cannabis. Cabe destacar que en aquellos individuos con consumo de marihuana exclusivo no se presentaron IAE (gráfico 5).

Gráfico 5: Manifestaciones psiquiátricas



La sintomatología digestiva tuvo una baja prevalencia sin cambios significativos en los años estudiados. En cuanto a lo pleuropulmonar fue la esfera menos registrada, la misma disminuyó significativamente ($p=0,01$); la disnea se presentó como el síntoma más frecuente pese a su disminución en el 2015 ($p=0,04$).

El PSS ilustrado en la tabla 5, en el cual se observa un franco predominio de “nulo” y “leve”, y un discreto aumento en los casos tabulados como “moderado”.

Se estudió el PSS según el uso de drogas asociadas, no encontrándose diferencias significativas, lo que implica que los eventos agudos en los años analizados no están asociadas a mayor gravedad según la concomitancia ($p=0.54$).

Teniendo en cuenta la circunstancia de exposición según la severidad clínica puntuada por el PSS se obtuvo que de los casos recreativos el 34,7% fue nulo, 45,8% fue leve, 18,1% moderado, se reportó un caso cuyo score fue severo en un adolescente en el año 2015 y no se registraron casos fatales. Paralelamente el uso exclusivo de marihuana no constató diferencias en la gravedad clínica ($p=0.33$).

Con respecto al test en orina para cannabinoides, se destaca que se desconoce el resultado en un 90%, ya sea por falta de solicitud de dicho estudio o en caso de haberse realizado, se discontinúa el seguimiento.

Con relación al tratamiento requerido en cada caso, en 2010 predominó el farmacológico sintomático (80,8%), contrastando con el año 2015 donde se indicó mayoritariamente observación clínica (39,6%). No se registraron ingresos a CTI ni eventos fatales.

Discusión

Los resultados adquiridos por las variables demográficas se correlacionan con lo descrito por la Cuarta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media y VI Encuesta Nacional de Hogares del Observatorio Uruguayo de Drogas (OUD) publicados por la Junta Nacional de Drogas (JND), donde se evidencia que Montevideo es el departamento que presenta mayor consumo de cannabis; el género que predominantemente se expone a dicha sustancia es el masculino y la media de edad de consumo se encuentra en descenso ¹⁹.

El aumento cuantitativo de eventos agudos asociados al consumo de cannabis podría deberse en parte, a la tendencia ascendente del consumo de marihuana evaluada desde el 2001 por el OUD-JND¹⁹.

Otra posible explicación a dicho aumento podría relacionarse a la disminución del estigma social, contribuyendo a la visualización del consumo, lo cual favorece las consultas en los centros de salud.

Al igual que en el estudio “Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado 2009-2015” ²⁶ se demostró un aumento de los eventos agudos no intencionales por marihuana en la edad pediátrica a partir de la legalización. Este fenómeno en Uruguay se puede explicar por la baja percepción del riesgo preexistente por parte de la población descrita por la OEA-CICAD, facilitando de esta manera la existencia de cannabis en el domicilio, ya sea mediante el autocultivo en el hogar, así como productos elaborados con cannabis (los cuales son indistinguibles de los productos que no contienen cannabis) que son conservados o desechados de manera imprudente, lo que podría dejar los productos al alcance de los niños ^{21,30}.

Otro factor probablemente influyente es la percepción de facilidad de acceso a marihuana evaluada en la encuesta realizada por OEA-CICAD en el año 2015, donde Uruguay se posicionó en los primeros puestos²¹.

Se evidenció un ascenso significativo en la presentación tipo repostería, probablemente se deba a la creencia de inocuidad de la vía oral respecto a la vía inhalada, además la experimentación con preparaciones culinarias podría resultar más atractiva. En ninguno de los años estudiados se observó uso de vaporizadores así como tampoco ingesta no intencionales pediátricas de partes de la planta. En el año 2015 se observó 1 solo caso de ingesta de aceite de preparación artesanal con fines medicinales.

En cuanto a los resultados obtenidos basados en el uso concomitante con otras drogas, es importante hacer énfasis que el mismo es esperable, ya que según los estudios publicados el policonsumo es frecuente entre los consumidores habituales⁸. Se destaca que no hubo diferencias significativas en la severidad de los eventos agudos asociados a cannabis solo y a cannabis en policonsumo.

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron neurológicas, cardiovasculares y psiquiátricas, tal como se reporta en la literatura internacional ³¹.

No hubo variaciones significativas en la severidad entre los años estudiados, lo cual permite inferir que no hubo grandes variaciones en el contenido de THC del tipo de marihuana consumida. Si bien no fue significativo, hubo un aumento de casos moderados probablemente debido al aumento del consumo en la vía oral y a las exposiciones pediátricas.

Una serie de variables lugar de consumo, forma de consumo y cannabinoides en orina no fueron obtenidas en un alto porcentaje de casos, lo cual puede alterar algunos resultados. Se interpreta que esta ausencia de datos procede de una pérdida de información en la cadena paciente - médico tratante – CIAT.

Conclusiones

El número de consultas por eventos agudos asociados al consumo de cannabis aumentó significativamente en el año 2015 respecto al año 2010. El número de casos estudiados y el hecho de que el estudio se haya realizado tempranamente luego de la vigencia de la Ley (en el cual el cannabis no se obtenía por dispensación en farmacias), es una limitación para establecer conclusiones sobre las causas de dicho aumento. Se plantea que pueden estar influyendo el incremento de la prevalencia de consumo, el impacto social de la ley y la baja percepción del riesgo asociada al uso.

Existe un aumento en el número de consultas pediátricas al CIAT relacionadas a exposición no intencional de cannabis luego de la regularización de su mercado. Como ocurre en otras intoxicaciones pediátricas, la mayor disponibilidad de una sustancia y la baja percepción de riesgo en el hogar y entorno, determina que las sustancias estén al alcance de los niños.

La relación del consumo de marihuana sola y el policonsumo se mantuvo en ambos años. Los eventos agudos no mostraron diferencias significativas en severidad. La tendencia al aumento de casos asociados a ingesta plantea un escenario de intoxicaciones potencialmente más graves.

Futuras investigaciones son necesarias para confirmar los resultados de este estudio y profundizar en el perfil de los eventos agudos asociados al consumo de cannabis en relación a los avances de la implementación de la Ley 19172.

Referencias bibliográficas:

- 1 Ana María Hanan Alipi y Juana Mondragón Pichardo. (2009). Cannabaceae Cannabis sativa L. Marihuana, cáñamo. Retrieved from <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>
2. Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Salud Mental. 2012;35(3):247-256.
3. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42:327-360
4. ESTUPEFACIENTES. Decreto-Ley N° 14.294. Montevideo, Uruguay. Poder Legislativo, boletín oficial N° 19.396, (11-11-1974).
5. Ángeles López, G. E., Brindis, F., Cristians Niizawa, S., & Ventura Martínez, R. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 45(4), 1–6.
6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Hui-Lin L. The origin and use of cannabis in Eastern Asia linguistic-cultural implications. Econ Bot. 1974; 28(3):293-301
7. Smekalova and Talovina. Relatives. The area of Cannabis sativa L. (Hemp sowing). AgroAtlas. 2004. Disponible en: http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Cannabis_sativa/map/
8. Guía más información, menos riesgos. 11ª ed. Montevideo: Junta Nacional de Drogas; 2016. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/guia_masinfoV11_2016_web.pdf
- 9 Sanchez, I. J. F., & Verpoorte, R. (2008). Introduction to secondary metabolism in cannabis. Phytochem Rev, 7, 615–639. <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>
- 10 McPartland, J. M., & Russo, E. B. (2001). Cannabis and Cannabis Extracts. Journal of Cannabis Therapeutics, 1(3–4), 103–132. https://doi.org/10.1300/J175v01n03_08
11. Atakan Z. Review. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. Ther Adv Psychopharmacol. 2012; 6(2): 241-254.
- 12 Di Bernardo, M. L., Coromoto-Morales, Y., Uzcátegui, N., Rojas, Y., Leonida-Arellano, E., & Rivas, K. (2003). Estudio Botánico y Químico de THC en muestras de Cannabis. Revista de Toxicología En Línea, 41–56.

13. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. Archivos de Medicina Interna 2013;35(3):113-116. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300010
14. ASHTON C. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. The British Journal of Psychiatry 2001;178(2):101-106. Disponible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/178/2/101.full-text.pdf+html>
15. National Institute on Drug Abuse. Marijuana. 2017;(July):1–9. Available from: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>
16. José Miguel Chatkina, Gustavo Zabertb, Ignacio Zabertb, Gustavo Chatkina, Carlos Andrés Jiménez-Ruizc,, , Jose Ignacio de Granda-Orived, Daniel Buljubasiche, Segismundo Solano Reinaf, Ana Figueiredog, Sofia Ravarah, Juan Antonio Riesco Mirandai, Christina. Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana. Arch Bronconeumol. 2017;53:510–5.
17. Verdejo-García A. Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis. Trastornos adictivos. 2011;13(3):97-101.
18. Pronczuk, J., Laborde, A. and Fernández, S. (2007). Plantas silvestres y de cultivo. Montevideo, (pp.53-57).
19. VI Encuesta Nacional de Hogares sobre Consumo de Drogas. (2016). Observatorio Uruguay de Drogas, Junta Nacional de Drogas. 6th ed. Montevideo, pp.63-73. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/201609_VI_encuesta_hogares_OUD_ultima_rev.pdf. [acceso: 20 de abril 2017]
20. VI Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media (2014). Observatorio Uruguayo de Drogas, Junta Nacional de Drogas. 6th ed. Uruguay. pp 50 - 63. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/VI_Encuesta_Nacional_Consumo_Drogas_Estudiantes_Ense%C3%B1anza_Media.pdf [acceso: 21 de abril 2017]
21. Informe del uso de drogas en las Américas (2015), OEA, CICAD, Washington DC. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209> .[acceso: 7 de julio 2017]
22. Poder Legislativo; Ley 19172, Marihuana y sus derivados. Control y regulación del estado de la importacion, produccion, adquisicion, almacenamiento, comercializacion y distribucion. (Publicada D.O. 7 ene/014). Disponible en <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp7850318.htm>

23. ircca.gub.uy. [Internet]. Uruguay: Instituto de Regulación y Control del Cannabis, 2014. Última actualización 11/10/17. Disponible en: <http://www.ircca.gub.uy/>
24. : Ciat.hc.edu.uy. [Internet]. Uruguay: Departamento de Toxicología, 2011. Disponible en: <http://www.ciat.hc.edu.uy/>
25. Monitorcannabis.uy. (2017). “A tres años de la aprobación”: Evaluación y monitoreo gubernamental de la ley | Monitor Cannabis. [online] Disponible en: <http://monitorcannabis.uy/a-tres-anos-de-la-aprobacion-evaluacion-y-monitoreo-gubernamental-de-la-ley/>
26. Wang GS, Le Lait M-C, Deakyn SJ, Bronstein AC, Bajaj L, Roosevelt G. Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado, 2009-2015. JAMA Pediatr [Internet]. 2016;170(9):e160971. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.0971>
27. <https://www.colorado.gov> Leyes sobre el consumo de marihuana | Colorado Marihuana [Internet]. Colorado.gov. 2017 [cited 25 September 2017]. Disponible: <https://www.colorado.gov/pacific/marihuana/leyes-sobre-el-consumo-de-marihuana>
28. Anticipated Medical Effects on Children From Legalization of Marijuana in Colorado and Washington State A Poison Center Perspective
29. Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad. (2011). Instituto Nacional de Estadística. Uruguay. Disponible en: http://www.ine.gub.uy/c/document_library/get_file?uuid=12d80f63-afe4-4b2c-bf5b-bff6666c0c80&groupId=10181
30. Cao D, Srisuma S, Bronstein AC, Hoyte CO. Characterization of edible marijuana product exposures reported to United States poison centers. Clin Toxicol. 2016;54(9):840–6.
31. Hoffman R. S. Houland M. A. Lewin A.N. Goldfrank R. L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10ª edición. New York: McGraw-Hill Education. 2014. Capítulo 77, 1044-1046.

Agradecimientos

Agradecemos a Prof.Adj.Dra. Mariela Garau por su perseverante asesoramiento metodológico y disponibilidad.

Un especial agradecimiento al trabajo de la Tecnóloga en Registros Médicos Stefani Durán y a todos los integrantes del Departamento de toxicología que hicieron este trabajo posible.

A Lic.soc. Héctor Suárez por parte del Observatorio Uruguayo de Drogas (OUD) quién nos brindó sus conocimientos y ayudó a comprender las distintas ópticas de esta problemática.