



**CBD EN APLICACIONES ALIMENTARIAS: UNA REVISIÓN DEL MARCO
NORMATIVO NACIONAL E INTERNACIONAL PARA SU USO LEGAL Y SEGURO**

Mariana Zapata Arbeláez

Trabajo de monografía presentado como requisito para optar al título de:
Especialista en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria

Asesor

Marlon Berrio Jaramillo, Magíster en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Especialización en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria

Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	(Abbotts et al., 2022)
Referencia	Abbotts, K. S. S., Ewell, T. R., Butterklee, H. M., Bomar, M. C., Akagi, N., Dooley, G. P., & Bell, C. (2022). Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. <i>Nutrients</i> , 14(10).[Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria, Cohorte III.



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	<u>1</u>
1.1.Planteamiento del problema	<u>1</u>
1.2.Justificación.....	<u>7</u>
1.3.Objetivos	<u>10</u>
1.3.1. Objetivo general.....	<u>10</u>
1.3.2. Objetivos específicos	<u>10</u>
2. MARCO TEORICO	<u>11</u>
2.1.Marco normativo.....	<u>16</u>
2.1.1. Europa.....	<u>16</u>
2.1.2. Estados Unidos.....	<u>18</u>
2.1.3. Asia	<u>22</u>
2.1.4. Reino Unido	<u>24</u>
2.1.5. Suiza.....	<u>24</u>
2.1.6. Uruguay.....	<u>25</u>
2.1.7. Ecuador	<u>25</u>
2.1.8. Canadá.....	<u>25</u>
2.1.9. Oceanía	<u>26</u>
2.1.10. Francia.....	<u>26</u>
2.1.11. Colombia.....	<u>27</u>
3. ANTECEDENTES.....	<u>31</u>
3.1.Línea de tiempo contexto normativo asociado al Cannabis a nivel Nacional e Internacional	<u>31</u>
4. METODOLOGIA	<u>35</u>
5. RESULTADOS	<u>36</u>
5.1. Actualidad en la normatividad mundial respecto al consumo de CBD en alimentos	<u>36</u>
5.2.Directrices internacionales referentes al consumo de CBD en alimentos.....	<u>44</u>
5.3. Farmacocinética y toxicocinética del CBD en el organismo humano.....	<u>50</u>
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	<u>55</u>
7. DIFICULTADES Y LOGROS.....	<u>64</u>
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	<u>65</u>
9. AGRADECIMIENTOS.....	<u>67</u>
10. BIBLIOGRAFIA.....	<u>68</u>

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Usos legales del CBD en diferentes estados de los Estados Unidos de Norte América

Tabla 2. Entes competentes y tipos de licencias asociados a la fabricación y cultivo de Cannabis psicoactivo y no psicoactivo

Tabla 3. Decisiones Comisión Europea respecto a la aprobación de cannabidioles y otros componentes del Cannabis como Nuevo Alimento

Tabla 4. Normatividad asociada a legalización del Cannabis con fines no médicos a nivel internacional

Tabla 5. Medidas tomadas en diferentes estados para disminuir los posibles riesgos de consumo de CBD

GLOSARIO

Absorción: Se refiere al transporte de moléculas desde la vía de administración hasta el torrente sanguíneo.

Biodisponibilidad: La biodisponibilidad es una medida de la concentración que alcanza un activo en la circulación en un periodo determinado.

Cannabidiol (CBD): El CBD es un cannabinoide derivado de la planta de Cannabis sativa sin propiedades psicotrópicas.

Cannabinoides: Sustancias químicas que se enlazan con los receptores cannabinoides del cuerpo humano provocando un efecto directo sobre la liberación de neurotransmisores en el cerebro.

Cannabis: Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis con excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades, de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe.

Cannabis no psicoactivo: Sumidades, floridas o con fruto de la planta de cannabis, con excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades, de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es inferior al 1 % en peso seco incluyendo sus isómeros, sales y formas ácidas.

Cannabis psicoactivo: Sumida des, floridas o con fruto de la planta de cannabis con excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades, de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es igual o superior al 1 % en peso seco incluyendo sus isómeros, sales y formas ácidas.

Endocannabinoides: Ligandos endógenos naturales, producidos por los organismos animales y humanos, que se enlazan a los receptores cannabinoides. Los endocannabinoides y los receptores cannabinoides conforman el sistema endocannabinoide, implicado en una amplia variedad de procesos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor, de las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y del hígado, entre otras.

Estupefaciente: Sustancia que altera la sensibilidad y puede producir efectos estimulantes, deprimentes, narcóticos, o alucinógenos y cuyo uso continuado crea adicción.

Farmacocinética: Actividad de una molécula en el cuerpo durante un período de tiempo. Esto incluye procesos como la absorción, la distribución en el cuerpo, la ubicación en los tejidos y la eliminación de la misma.

Farmacología: Es el estudio de los medicamentos y otras moléculas respecto a cómo éstos afectan a las personas que los toman para tratar o controlar una enfermedad o un trastorno.

Novel Food: Se define como un alimento que no ha sido consumido en un grado significativo por los seres humanos.

Psicoactivo: Sustancia que afecta el funcionamiento del encéfalo y provoca cambios en el estado de ánimo, la percepción, los pensamientos, los sentimientos o el comportamiento.

Receptores encefálicos: Son proteínas de membrana celular a las cuales se unen los cannabinoides endógenos y exógenos.

Seguridad Alimentaria: Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la seguridad alimentaria existe cuando todas las personas tienen, en todo momento, acceso físico, social y económico a alimentos suficientes, inocuos y nutritivos que satisfacen sus necesidades energéticas diarias y preferencias alimentarias para llevar una vida activa y sana.

Sustancia fiscalizada: Cannabis y derivados de cannabis que contengan cantidades iguales o superiores al porcentaje de tetrahidrocannabinol (THC) incluyendo sus isómeros, sales y formas ácidas, determinado por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Terapéutico: Aquello relacionado con el tratamiento de una enfermedad y la ayuda para hacer posible su cura.

Tetrahidrocannabinol (THC): El THC es uno de los cannabinoides más abundantes de la planta de Cannabis sativa reconocido principalmente por sus propiedades psicotrópicas.

RESUMEN

En el mundo, existe una demanda cada vez mayor de Cannabis por las propiedades que se han descrito como terapéuticas y nutricionales derivadas de su consumo y sobre todo de moléculas no psicoactivas como el Cannabidiol (CBD). Actualmente son múltiples problemáticas que se relacionan con el consumo y comercialización del CBD, entre las que se encuentra su origen asociado a la ilegalidad de los cultivos de Cannabis y los vacíos de conocimiento sobre este, dado que no ha podido concluirse a ciencia cierta un nivel de seguridad aceptable para el consumo de esta planta o sus derivados, y a que se han demostrado algunos efectos negativos para la salud humana a causa de su consumo.

Esta monografía se realizó a partir de una búsqueda de literatura principalmente en bases de datos científicas, con descriptores de sensibilidad como “Cannabis, seguridad, alimentario, normativa, actualidad, farmacocinética”, y con carácter exhaustivo a partir de la revisión de información no indexada y normatividad específica de interés.

A partir de la búsqueda realizada se dilucido el panorama actual mundial respecto al consumo de CBD en alimentos encontrando que, en el informe de la sesión 40 del Comité de Expertos en farmacodependencia de la OMS, se concluyó que el CBD no está incluido en las listas de fiscalización de las Convenciones de las Naciones Unidas y que, además, conforme a la evidencia revisada, el CBD no exhibe efectos de potencial de abuso o generación de dependencia en humanos. A pesar de estas declaraciones las opiniones respecto al consumo de CBD siguen estando divididas; por una parte, están las declaraciones de Agencias de seguridad alimentaria como la FDA y la EFSA, que consideran que no existe información suficiente para definir la seguridad alimentaria del CBD y por otra parte se encuentran los Ministerios de Salud como los de Tailandia y Oceanía que han declarado al CBD como Novel Food.

Palabras clave: CBD, Novel Food, farmacocinética, alimentos.

ABSTRACT

In the world, there is an increasing demand for Cannabis due to the therapeutic and nutritional properties described as derived from its consumption, especially for non-psychoactive molecules such as Cannabidiol (CBD). Currently there are multiple problems related to the consumption and commercialization of CBD, among which are its origin associated with the illegality of Cannabis cultivation and the gaps in knowledge about it, given that it has not been possible to conclude with certainty an acceptable level of safety for the consumption of this plant or its derivatives, and that some negative effects on human health have been demonstrated due to its consumption.

This monograph was based on a literature search mainly in scientific databases, with sensitivity descriptors such as "Cannabis, safety, food, regulations, current events, pharmacokinetics", and exhaustively from the review of non-indexed information and specific regulations of interest.

From the search carried out, the current world panorama regarding the consumption of CBD in foods was elucidated, finding that, in the report of the 40th session of the WHO Expert Committee on Drug Dependence, it was concluded that CBD is not included in the control lists of the United Nations Conventions and that, in addition, according to the evidence reviewed, CBD does not exhibit potential abuse or dependence-generating effects in humans. Despite these statements, the opinions regarding CBD consumption are still divided; on the one hand, there are the statements of Food Safety Agencies such as the FDA and EFSA, which consider that there is not enough information to define the food safety of CBD, and on the other hand, there are the Ministries of Health such as those of Thailand and Oceania that have declared CBD as Novel Food.

Keywords: CBD, Novel Food, pharmacokinetics, food.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una demanda cada vez mayor en el mundo de Cannabis por las propiedades que se han descrito como terapéuticas y nutricionales derivadas de su consumo y sobre todo de moléculas como el Cannabidiol, cannabinoide no psicoactivo y ampliamente encontrado en esta planta. Actualmente son múltiples problemáticas que se relacionan con el consumo y comercialización del Cannabidiol (CBD), entre las más importantes se encuentra su origen asociado a la ilegalidad de los cultivos de Cannabis y los vacíos de conocimiento sobre este, dado que no ha podido concluirse a ciencia cierta un nivel de seguridad aceptable para el consumo de esta planta, sus partes, o sus derivados, lo que ha obligado a las diferentes entidades gubernamentales, de salud y de seguridad alimentaria a buscar estrategias para delimitar su uso seguro, en vista de que existen grandes brechas en materia de políticas públicas, marcos normativos, estandarización de aspectos técnicos, fiscales, entre otros (Luisa et al., 2021)

Debido a los diferentes trastornos que se han atribuido al consumo de Cannabis llegar a un acuerdo respecto a la seguridad del mismo, ha sido complicado tanto para la comunidad científica como para las Agencias de Seguridad Alimentaria, por las razones que se tratarán durante el desarrollo de este trabajo. Los trastornos conocidos por consumo de Cannabis se pueden clasificar de acuerdo con la gravedad de los mismos como graves, moderados o leves, entre los cuales se pueden encontrar la ansiedad, depresión, agresividad, irritabilidad, trastornos del sueño, somnolencia, psicosis, esquizofrenia entre otros (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Entre las formas de consumo más comunes de Cannabis se encuentran la Marihuana, el hachís y el aceite de este último. La Marihuana, forma de consumo más conocida y habitual del Cannabis, se prepara a partir de las flores y hojas del extremo superior de la planta previamente desecada, y su potencia depende básicamente de la proporción de THC (compuesto psicoactivo de la planta de Cannabis) respecto a otros Cannabinoides. La Marihuana puede consumirse por ejemplo a través de cigarrillos, tabacos, pipas y vaporizadores. Se sabe que el método de consumo

puede dar lugar a diferentes concentraciones de THC en sangre, sin embargo, se ha demostrado que la farmacocinética de estos compuestos depende de muchos factores, como la concentración de otros cannabinoides, su preparación, la velocidad y profundidad de inhalación o administración, el volumen consumido, entre muchas otras (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

La resina de las flores de Cannabis es conocida actualmente como Hachís, esta se puede consumir como la Marihuana o incluso agregarla a alimentos. El aceite de hachís por su parte es el líquido extraído a través de diferentes técnicas con disolventes. (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Se han evaluado diferentes efectos a corto y largo plazo asociados al consumo de Cannabis; los primeros son aquellos que pueden ocurrir inmediatamente después del acto de consumirlo los cuales dependen de la dosis ingerida, el modo de ingestión, el uso simultaneo de otras drogas, el estado de ánimo, entre otros. Entre los efectos demostrados a corto plazo se encuentran el nivel de conciencia, el sentido de la percepción, la cognición, cambios en el comportamiento, conductas disfuncionales, euforia, ansiedad, paranoia, falta de atención, alteración del juicio entre otras. Los efectos a largo plazo son aquellos generados por el consumo habitual de cannabis durante al menos algunos meses y entre estos se encuentran pérdida de memoria, la esquizofrenia y la psicosis (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Según datos de la OMS el consumo de Cannabis es el principal motivo para buscar tratamiento relacionado con el abuso de sustancias psicoactivas, catalogándose como la segunda sustancia después del alcohol que impulsa la búsqueda de su tratamiento en pacientes dependientes. Datos obtenidos en Estados Unidos y la Unión Europea, indican que síntomas como la ansiedad, y crisis psicóticas inducidas por Cannabis, son una de las principales razones por las que los consumidores asisten a urgencias hospitalarias; además de esto, el Cannabis ocupa el tercer lugar después de la heroína y la cocaína que exige la asistencia a urgencias hospitalarias por toxicidad aguda. (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Uno de los principales componentes psicoactivos de la planta de Cannabis sativa es el THC, molécula reconocida por receptores encefálicos, que naturalmente responden a endocannabinoides naturales en nuestro cuerpo como lo es la anandamida. Estos endocannabinoides regulan acciones de los neurotransmisores del cerebro que a su vez desempeñan importantes funciones en la cognición, la emoción y la memoria de humanos y animales. Entre los receptores sobre los que tiene acción el THC se encuentra, el receptor CB1 relacionado con procesos de la memoria, respuestas emocionales, cognición, coordinación motora, entre otras ya que se aumenta la liberación de dopamina, hormona que participa naturalmente en estas funciones. El otro receptor es el CB2, que participa por su parte en la regulación del sistema inmunitario, y tiene funciones en el hígado, corazón, piel y órganos reproductores. Diferentes estudios indican que el consumo crónico de THC puede reducir el número de receptores CB1, interviniendo de manera definitiva en la memoria y la cognición, ya que se ha evidenciado que este consumo crónico genera diferencias estructurales en el cerebro, anomalías encefálicas en las zonas ricas en receptores CB1, reducción del cerebelo, corteza frontal y reducción de conectividad neuronal (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

A continuación, se describen algunos de los efectos ocasionados por el THC:

- **Cognitivos:** Posible alteración de la memoria, irascibilidad, dificultar para concentrarse.
- **Psicológicos:** Ansiedad, paranoia, pánico, risa fácil, y en casos más graves esquizofrenia y psicosis.
- **Función motora:** Falta de coordinación, temblores, debilidad, espasmos musculares, ataxia.
- **Sedativos:** Depresión generalizada del sistema nervioso central y somnolencia.
- **conducta alimentaria:** Aumento del apetito.
- **Sensibilidad y percepción:** Disminución del dolor, aumento de percepciones sensoriales visuales, auditivas y táctiles, distorsión del espacio/tiempo.
- **Sistema cardiovascular:** Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.
- **Respiratorio:** Asociado especialmente a la exposición al humo por consumo a través de inhalación, puede provocar tos, expectoración, y en casos más graves enfermedad pulmonar crónica.

(Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2022)

Se ha determinado además que la exposición prenatal al Cannabis puede interferir en el desarrollo y maduración normal del cerebro del feto, con alteraciones posteriores en la atención, el aprendizaje, la memoria, y problemas conductuales en el bebé, lo que se ha relacionado con alteraciones en la formación de conexiones axonales en las neuronas durante el desarrollo fetal. (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Se ha demostrado también que existen mayores efectos crónicos cuando el consumo de Cannabis comienza en la adolescencia, mostrando resultados más graves y persistentes una vez llegan a edad adulta, manifestando déficit cognitivo, y afectaciones a la memoria, la atención y el aprendizaje, presentando un deterioro neuropsicológico mayor además de reducción del coeficiente intelectual. Además, se ha demostrado que la abstinencia incluso a largo plazo no es suficiente para recuperar la función cognitiva si el consumo comienza a temprana edad. (World Health Organization. Management of Substance Abuse Team, 2018)

Adicionalmente, diferentes investigaciones han arrojado como resultado que el THC puede disminuir la secreción de hormonas sexuales, así como reducir el ciclo menstrual en mujeres y reducir el número y motilidad de espermatozoides en hombre, lo que hace pensar que probablemente esta molécula puede afectar la fertilidad, aunque esta hipótesis no se ha esclarecido. (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2022)

Sumado a todas estas afectaciones a la salud, se ha demostrado que el consumo de Cannabis afecta las habilidades necesarias para realizar procesos como la conducción de vehículos, encontrando que existe una relación significativa entre su consumo y el incremento de accidentes de tránsito. (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2022)

Aunque menos estudiado, se ha demostrado que el CBD tiene otro tipo de afinidad por los receptores endocannabinoides, constituyéndose como un agonista inverso de éstos y por lo tanto, generando diversos efectos biológicos dependiendo de la diana molecular sobre la que actúen ya que hace que los receptores adopten un estado inactivo en relación con el estado basal que normalmente asumen a falta de un ligando; se presume que esta acción agonista puede ser la responsable por ejemplo de las propiedades antiinflamatorias del CBD entre otras. Por estas razones en la actualidad se encuentran aprobados legalmente medicamentos a base de CBD, ya que se ha demostrado su capacidad para ayudar a regular, por ejemplo, dolores y espasmos causados por ataques de epilepsia, aliviar el estrés, regular el ciclo del sueño, aumentar el apetito, reducir efectos secundarios de tratamientos médicos agresivos como la quimioterapia, además de actuar como desinflamatorio y analgésico. (Garzón P. Sebastian D, 2022; Kopustinskiene et al., 2022)

Sumado a esto, considerando problemáticas de índole mundial como lo es la escasez de alimentos y el cambio climático, multinacionales y empresarios a nivel mundial buscan cada vez más reanudar el uso del Cannabis como alternativa a industrias que afectan el planeta para la producción industrial, como por ejemplo la deforestación para la producción de textiles, papel entre otros, además de los problemas y maltrato animal generado por la ganadería extensiva, procesos que se podrían solventar en alguna medida favoreciendo el consumo de productos derivados del Cannabis, que proporcionan proteínas, fibras y otros compuestos importantes para la industria y para el organismos humano, mitigando a su vez el impacto ambiental que generan las grandes industrias, por lo que la idea del empleo de Cannabis está tomando cada vez más fuerza a nivel mundial (Carcelén R. Mauricio, 2022)

Si bien existen regímenes internacionales que pretenden fiscalizar este tipo de sustancias, los sistemas de clasificación actuales para el Cannabis y compuestos similares dejan ambigüedades y vacíos legales y normativos que permiten a algunos países ser menos restrictivos, implementando algunos usos sin transgredir en sí mismo normas internacionales, pero sin la certeza necesaria para definir la seguridad de su consumo. En este sentido, se hace imprescindible definir las condiciones seguras de consumo de CBD, con el fin de disminuir las brechas legales existentes y definir

criterios, normas y leyes claras que permitan orientar a los consumidores nuevos y antiguos en general a un consumo responsable y seguro de estos compuestos.

1.2.JUSTIFICACIÓN

Los componentes medicinales del cannabis, específicamente el componente Cannabidiol o CBD por su carácter no psicoactivo, se ha convertido en una tendencia de medicina alternativa alrededor del mundo debido a sus beneficios para la salud en tratamientos antiinflamatorios, ansiolíticos, para la depresión, estrés, o ansiedad, que ha crecido en los últimos años gracias a las múltiples evidencias de sus beneficios y a la legalización de su uso en cada vez más países. (Lara R. Emily, 2022)

En Estados Unidos, por ejemplo, en 2020 el mercado del Cannabis medicinal superó los \$9 billones de dólares según la revista FORBES, por su parte en Colombia ese mismo año el mercado no superó los \$50 millones de dólares, Según la Asociación Colombiana de Industrias de Cannabis, se estima que para el año 2025 el mercado global del Cannabis será de \$166.000 millones de dólares. (Luisa et al., 2021)

Según el Global Cannabis Report (2020) Norteamérica es uno de los principales mercados de Cannabis con ventas que superan los \$85.600 millones de dólares americanos. La población que más busca este tipo de productos se encuentra entre los 19 y los 75 años de edad y padecen estrés, trastornos del sueño, ansiedad, dolores asociados a cáncer, esclerosis o cefaleas por lo cual buscan mejorar su estado nutricional y reducir estos trastornos. Existen actualmente diversas investigaciones que buscan sustentar sin lugar a dudas beneficios del compuesto en el cuerpo humano, demostrando además que algunos de sus derivados, como el CBD no generan efectos adversos si se consumen en porcentajes admitidos y reconocidos como seguros. (Lara R. Emily, 2022)

Según la Consulta “Potential Market for Health Products containing Cannabis that would not require practitioner oversight” realizada por el gobierno de Canadá en el 2020, el 62% de la población muestra interés en productos de Cannabis; además, esta investigación encontró que el 93% de los encuestados considera que el CBD es un remedio natural y un 61% de los encuestados prefiere ingerirlo por vía oral (Lara R. Emily, 2022)

Al año 2020 Canadá había legalizado todos los usos de la planta de Cannabis, representando un 0,3% del PIB del país mientras que en países latinoamericanos como Uruguay la industria del Cannabis había significado a ese año un ingreso de \$45.5 millones tan solo con un mercado de 40 toneladas anuales (Lara R. Emily, 2022)

A partir del año 2016 en Colombia y con la entrada en vigencia de la Ley 1786 la cual reglamentó el uso y comercialización de Cannabis medicinal, el interés en este tipo de productos ha venido incrementando, ya que este tipo de determinaciones generan un pensamiento de seguridad hacia estos; adicionalmente, Colombia cuenta con un geografía muy apropiada para el cultivo de esta planta a bajo costo, y por ende la obtención de sus derivados, lo que le genera una ventaja competitiva en este mercado. (Lara R. Emily, 2022)

Organizaciones como Fedesarrollo estiman que “el mercado legal de Cannabis pasará del 7% en 2018, a cerca del 44% en 2025 en el mundo”. En términos económicos se estima que el mercado legal mundial pasara de 12 billones de dólares en el año 2018 a 166 billones de dólares en el año 2025; se estima además “que esta industria podría generar al año 2030, 41.748 empleos, de los cuales 26.968 serían empleos agrícolas y los demás estarían asociados a transformación y administración” lo que demuestra una gran oportunidad de negocio y crecimiento en esta área desde la siembra, la transformación de la materia prima, la investigación y desarrollo, hasta la distribución, comercialización y venta de productos terminados tanto en Colombia como para la exportación, con especial importancia en mercados de Norte América, Latinoamérica y Europa en general, toda vez que estas regiones buscan cada vez proveedores competitivos de este tipo de productos (Luisa et al., 2021)

Debido a los beneficios demostrados para la salud y el bienestar que productos como el CBD pueden aportar al ser humano por una ingesta diferente a los fármacos conocidos actualmente, y al gran potencial económico y de mercado en este segmento de productos, el crecimiento de esta industria es inminente. Sin embargo, como se ha mencionado, existen actualmente brechas tanto políticas, como normativas y de conocimiento al respecto que hacen necesario establecer normas, leyes y criterios claros para el consumo seguro.

Por este motivo este trabajo busca dilucidar y comparar el marco normativo nacional e internacional actual en relación al uso de CBD en aplicaciones alimentarias, incluyendo exigencias normativas para su uso legal y revisar los conocimientos existentes relacionados con la seguridad del consumo de CBD cuando se consume vía ingesta alimentaria.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Dilucidar y comparar el marco normativo nacional e internacional actual en relación al uso de CBD en aplicaciones alimentarias, incluyendo exigencias normativas para su uso legal, y determinar si esta vía de administración es segura o representa algún beneficio adicional respecto al consumo de esta sustancia, comparada con otras vías de administración.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva que permita dar a conocer los avances y modificaciones actuales en términos de legislación para el CBD en alimentos nacional e internacionalmente.

2. Comparar la normatividad actual internacional con la normatividad colombiana, permitiendo evidenciar si existen brechas de conocimiento y legislación en el país.

3. Revisar estudios existentes relacionados con la farmacocinética y posible toxicidad del CBD en el organismo humano tras diferentes vías de administración, incluyendo su consumo a través de alimentos, con el fin de determinar la seguridad de este tipo de ingesta y si existen beneficios plausibles y/o disminución en los efectos secundarios a través de ésta.

2. MARCO TEORICO

Cannabis Sativa es una planta perteneciente a la familia Cannabaceae, clasificada a nivel botánico por primera vez en el año 1753. Se conoce actualmente que esta planta es originaria del Continente Asiático, donde se reconocieron sus usos textiles alrededor de los años 4000 a.C. y sus usos en medicina tradicional datan de los años 2700 a.C. al descubrirse en ella propiedades analgésicas, relajantes, inmunosupresoras, ansiolíticas, antiinflamatorias, entre muchas otras. Adicionalmente a esto, es una de las plantas con reconocidos efectos psicotrópicos más antigua, encontrándose a su vez con el objetivo de obtener estos efectos 3 tipos de preparaciones: preparaciones con hojas secas, con flores de la planta femenina secas y con la resina de las hojas. (Ángeles López et al., 2014)

Debido a las propiedades terapéuticas descritas y evidenciadas en el Cannabis, en el año 1854 esta planta fue incluida en el Dispensario de los Estados Unidos, y se incluyó además en la Farmacopea Británica como extracto y tintura durante más de 100 años. (Kopustinskiene et al., 2022)

Si bien diversos estados de manera independiente han aprobado leyes prohibicionistas referentes al Cannabis, la prohibición de Cannabis a nivel mundial se da después de adoptar la Convención Única Sobre Estupefacientes, en el año 1961, respaldada por la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas, emitida por las Naciones Unidas en 1971. Sin embargo, debido a los crecientes estudios que informan sobre sus posibles efectos beneficiosos existen actualmente diversos debates sobre la legalización de su uso con fines médicos y hasta recreativos. (Zuleta et al., 2021; Kopustinskiene et al., 2022)

Cannabis sativa es una de las 3 especies reportadas hasta la fecha de la planta de Cannabis, las otras dos especies reportadas son Cannabis indica y Cannabis ruderalis, además de una serie de variedades para las especies C. sativa y C. indica. La composición química de la planta depende de factores como las semillas empleadas para su siembra, la temperatura (20-25°C), humedad (60-70%), luminosidad (fotoperiodo: 16h luz/ 8h oscuridad o 12h luz/ 12h oscuridad) entre otras. La

diferencia entre estas especies y entre una planta y otra de la misma especie radica principalmente en la proporción y naturaleza de sustancias químicas en las mismas. (Ángeles López et al., 2014)

Según el Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral (NCCIH) del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, la planta de Cannabis Sativa contiene al menos 540 sustancias químicas, entre las cuales se encuentran fito cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, amidas fenólicas, aceites, entre otros; de estas sustancias se considera que al menos existen 100 tipos de cannabinoides diferentes. Los Cannabinoides son los compuestos más conocidos, abundantes, estudiados y exclusivos de las plantas de Cannabis sativa; entre los cuales se destacan el Cannabidiol (CBD), el Tetrahidrocannabinol THC, Cannabigerol (CBG), Cannabinol (CBN), Cannabicromeno (CBC) y algunas formas ácidas: ácido Cannabidiólico (CBDA), ácido Tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido Cannabigerólico (CBGA) (National Center for Complementary and Integrative Health, 2019; Nyland & Moyer, 2022)

Los Cannabinoides son de naturaleza terpeno fenólica y se concentran principalmente en la resina producida en las hojas de la planta; son sintetizados y almacenados en su forma ácida y posteriormente por el proceso de secado de las misma, los ácidos se descarboxilan hasta alcanzar su forma final. (Ángeles López et al., 2014)

Adicional a los Cannabinoides se han identificado alrededor de 120 terpenos en la planta de Cannabis sativa y se considera que algunos de éstos tienen actividad farmacológica y por tanto podrían producir efectos sinérgicos con los Cannabinoides. (Ángeles López et al., 2014)

Se conocen además alrededor de 20 flavonoides diferentes, metabolitos que también han demostrado actividad farmacológica, y algún tipo de modulación en la acción de los Cannabinoides. (Ángeles López et al., 2014)

El THC es uno de los Cannabinoides más abundantes de la planta de Cannabis y el más conocido y estudiado hasta el momento dado que como se ha mencionado anteriormente, se ha asociado su uso a efectos psicotrópicos una vez ingresa al organismo humano; sin embargo, se ha

han demostrado también efectos terapéuticos como estimulantes del apetito, antiinflamatorio y analgésico. (Zuleta et al., 2021)

En función del contenido de THC se pueden definir 3 tipos de Cannabis:

Tipo 1: Con una proporción de THC/CBD superior a 1, con propiedades psicoactivas y empleada para fabricar drogas como la marihuana y el hachís.

Tipo 2: Con una proporción de THC/CBD cercano a 1 con baja actividad psicotrópica

Tipo 3: Con una proporción de THC/CBD menor a 1, y con un % menor a 0,3% de THC, conocido como cáñamo, variedad no psicoactiva y empleada como fibra y aceite comestible en algunos casos. (Kopustinskiene et al., 2022)

Se ha evidenciado que el THC puede agravar trastornos psicóticos y que su uso a largo plazo puede provocar reacciones de depresión, ansiedad, aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca. El CBD por su parte, tiene pocos efectos adversos graves, sin embargo, se han documentado efectos como vomito, diarrea, fatiga y algunas anomalías hepáticas. Se presume que todos estos efectos son producidos por la naturaleza agonista o antagonista de estos Cannabinoides sobre el sistema de receptores endógenos en el cuerpo humano (CB1-CB2). (Kopustinskiene et al., 2022)

El sistema endocannabinoide se compone de endocannabinoides naturales (N-araquidonoiletanolamina, conocida como anandamida y 2-araquidonoilglicerol), enzimas involucradas en su síntesis, receptores (CB1-CB2), transportadores de membrana y proteínas como la 1A que interactúa en la transducción de señales del receptor. Este sistema está relacionado con la memoria, la formación de nuevas neuronas, la regulación del dolor, las emociones, el metabolismo, el apetito, el sueño, el estrés, las respuestas inmunitarias e inflamatorias, entre muchas otras. (Kopustinskiene et al., 2022)

Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el corazón, hígado, páncreas, sistema reproductivo, los músculos y el cerebro, y los CB2 por su parte se localizan principalmente en células inmunitarias y órganos periféricos, es por esta razón, que los efectos de los Cannabinoides

dependerán principalmente de el o los órganos en los cuales sean reconocidos por los receptores endocannabinoides. (Turck et al., 2022)

Como se mencionó anteriormente, la prohibición extensiva del Cannabis comienza después de la Convención única Sobre Estupefacientes. Esta convención generó 4 listas de control, de acuerdo a los diferentes grados de fiscalización de las sustancias; el Cannabis y sus derivados se mencionaron en dos de ellas:

Lista I: Considerando al Cannabis y otras como sustancias muy adictivas y con riesgo grave de abuso y uso indebido

Lista IV: Considerándose una sustancia de la Lista I con escaso o nulo valor médico o terapéutico (Zuleta et al., 2021)

A pesar de todo esto, y en vista de que el consumo de Cannabis también ha demostrado en algunos casos tener efectos beneficiosos para el ser humano, por ejemplo en el tratamiento de dolencias, o disminución de efectos secundarios generados por tratamientos contra el cáncer o el VIH/SIDA y debido al valor nutritivo que se ha reportado para algunas partes de la planta, actualmente existen crecientes debates a nivel mundial que buscan la autorización de su uso tanto en el área de la medicina como a nivel industrial y alimentario. A este respecto, se han adelantado diferentes estudios que buscan determinar la utilidad y seguridad de los Cannabinoides en estas áreas. Actualmente, se conocen algunos medicamentos aprobados a nivel internacional; uno de los más importantes conocido como Epidiolex, contiene CBD purificado y se aprobó para el tratamiento de convulsiones asociadas con síndromes de formas raras y graves de epilepsia. (National Center for Complementary and Integrative Health, 2019)

Adicional a esto, se busca actualmente el desarrollo del Cannabis y sus Cannabinoides como un ingrediente alimentario en variedad de alimentos que incluyen panadería, confitería, bebidas, lácteos, verduras, frutas y carne, dado principalmente a que ciertas partes de la planta como las semillas son ricas en proteínas fácilmente digeribles, ácidos grasos poli insaturados, lípidos, fibra, carbohidratos entre otros componentes con alto valor nutritivo. Además, aunque es bien sabido que algunos Cannabinoides como el THC son causantes de los efectos secundarios asociados a los “efectos recreativos” de la planta, se han reportado algunos efectos positivos como

efecto antiepilépticos, antiinflamatorios, neuro protectores, facilitador del sueño, entre otros; sumado a esto, se ha demostrado que los antioxidantes propios del Cannabis como los polifenoles pueden ayudar con problemas como la ansiedad, el estrés oxidativo, las enfermedades crónicas, problemas digestivos e incluso problemas de la piel (Iftikhar et al., 2021)

A pesar de estos avances, Agencias de Seguridad Alimentaria como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) han concluido a la fecha que no se puede confirmar la seguridad del CBD y por lo tanto no puede considerarse como un ingrediente alimentario; otras agencias como la Food Standards Agency (FSA) no han declarado una opinión oficial al respecto. (National Center for Complementary and Integrative Health, 2019)

2.1 MARCO NORMATIVO

2.1.1 EUROPA

El reglamento (UE) 2015/22831 establece normas aplicables a la comercialización de nuevos alimentos en la Unión Europea (UE), indicando que para que un producto o compuesto sea declarado como Novel Food, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) debe evaluar previamente todas las características que puedan suponer un riesgo para la salud humana de ese potencial nuevo alimento, teniendo en cuenta no solo el grupo de la población al que este destinado si no también, aquellos posibles grupos expuestos aunque no sean el objetivo. (Turck et al., 2022)

Entre las principales preocupaciones de la Agencia se encuentra el desconocimiento de las posibles afectaciones a la salud relacionadas con las interacciones con los receptores Cannabinoides que presenta el CBD; preocupa además su posible interacción con fármacos, así como su toxicocinética, vida media, acumulación, y posibles afectaciones al hígado, sistema endocrino, nervioso, reproductivo, tracto gastrointestinal y función psicológica (Turck et al., 2022).

Al respecto la EFSA, a través de su Panel Científico de Nutrición de Nuevos Alimentos y Alergenos Alimentarios (NDA), encargado específicamente de evaluar las solicitudes presentadas de aprobación de Novel Foods publicó en abril del 2022 su análisis exhaustivo de datos de la literatura científica al respecto de la seguridad del Cannabidiol (CBD) específicamente y con esto dar su parte sobre su aprobación o no como Novel Food en el continente europeo. Ante esta revisión la EFSA consideró que existen vacíos importantes de conocimiento y diferencias significativas en los datos experimentales tanto en humanos como en animales que deben ser abordados antes de llegar a una conclusión definitiva sobre la seguridad del CBD como nuevo alimento, ya que existen contradicciones entre los diferentes estudios aun tratándose de un mismo objeto de investigación. (Turck et al., 2022)

Al respecto, la EFSA encontró diferencias referentes a la biodisponibilidad del CBD, sus concentraciones plasmáticas una vez ingerido, su distribución y acumulación en tejidos adiposos,

así como su vida media plasmática, tasas de biotransformación y excreción del cuerpo humano. (Turck et al., 2022)

Algunos de las brechas de conocimiento que encontró la EFSA se encuentran relacionados con la variedad y diferencia entre los resultados de los diferentes investigadores; las principales razones de esto se considera que pueden ser el tipo de planta o producto a partir del cual se extrae el CBD, y la pureza y concentraciones empleadas de éste que pueden intervenir significativamente en los resultados de los estudios. (Turck et al., 2022)

La pureza del CBD depende entre otros factores, de la forma en que se realiza su extracción, a partir del cáñamo, tanto en términos de técnicas utilizadas como en términos de solventes empleados en aquellos casos en que se realiza extracción asistida por éstos. Depende también de la parte y variedad específica de la planta de la cual sea extraído, dando todo esto como resultado un CBD de diferentes purezas, donde en algunos casos puede encontrarse mezclado con otras sustancias químicas biológicamente activas, como por ejemplo terpenos, casos en los cuales el extracto obtenido se conoce como extracto de espectro completo. (Nyland & Moyer, 2022; Turck et al., 2022)

Otra posible razón de la variación en los resultados se ha encontrado en el hecho de que el CBD tiene una gran naturaleza lipídica, lo que lo hace ser poco soluble en agua, y muy soluble en lípidos, con lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es bastante variable y por lo tanto su perfil toxicocinético también. Al respecto Chayasirisobhon, en el 2020, estimaron una biodisponibilidad posterior a la administración oral de CBD de 6% en promedio, sin embargo, Taylor et al., 2018 encontraron que la disponibilidad de CBD en el sistema puede aumentar hasta 5 veces si se metaboliza con una dieta rica en grasa, lo cual tiene sentido dado su naturaleza lipídica (Turck et al., 2022) (Taylor et al., 2018)(Chayasirisobhon, 2020)

Dada esta conclusión de la EFSA a la fecha el único producto de la Unión Europea aprobado con CBD sigue siendo el Epidyolex, un medicamento controlado evaluado como favorable por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que se utiliza con el fin de tratar algunas convulsiones asociadas a síndromes de epilepsia no convencionales, toda vez que en

Europa la Directiva 2001/84/CE7 dictamina que la EMA puede determinar si los efectos adversos causados por una posible sustancia terapéutica son tolerables, al ser su beneficio superior a dichos efectos negativos.; sin embargo, esta decisión no es extrapolable a los alimentos ya que según el Reglamento (CE) N 178/2002 y el Reglamento (UE) 2015/2283 todos los alimentos, incluso aquellos considerados como nuevos alimentos o “Novel Food” deben ser completamente seguros para el consumidor. (Turck et al., 2022)

2.1.2 ESTADOS UNIDOS

Además de la EFSA, otra agencia de seguridad alimentaria internacional, la FDA, (Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos) declaró en el año 2020 que el perfil de seguridad de los productos derivados del cannabis, así como aquellos que los contienen, incluyendo al CBD, sigue siendo demasiado limitado para declarar su seguridad alimentaria, por lo que amplió indefinidamente una audiencia pública con el fin de obtener la información y los datos científicos necesarios para establecer la seguridad de productos que contengan compuestos derivados del cannabis en lo concerniente a toda su cadena productiva (Turck et al., 2022)

Según esta Agencia, estudios preliminares realizados al CBD han arrojado resultados que indican daños hepáticos, daños al sistema reproductivo, además de interacciones farmacológicas, aumentando o disminuyendo el efecto de medicamentos; ha determinado además que no se ha encontrado información suficiente que permita esclarecer que el CBD se pueda consumir y durante cuánto tiempo antes de causar daños a la salud. Una preocupación inminente de la FDA es que el uso de este compuesto en alimentos puede dificultar el control sobre la dosis que las personas consuman de la misma, o que incluso lo puedan consumir por accidente si se trata de un producto de aspecto normal, o incluso llamativo para un niño, por ejemplo. (U. S food & drug administration, 2022)

A nivel federal, la Ley Agrícola de 2018, promulgada el 20 de diciembre de ese año entre otras cosas, establece un cambio respecto a la producción y comercialización del cáñamo, entendiendo cáñamo como “La planta de Cannabis Sativa L. y cualquiera de sus partes, incluidas sus semillas, derivados, extractos, cannabinoides, isómeros, ácidos, sales, y sales de isómeros, en

crecimiento o no con una concentración de delta-9 tetrahidrocannabinol inferior a 0,3% en peso seco”, lo que significa que ya no serán sustancias controladas por la ley entre tanto cumplan con el contenido de THC descrito. (U. S. food & drug administration, 2023)

A demás de esto se han presentado diferentes proyectos de ley al congreso de los Estados Unidos para permitir el uso del cáñamo y CBD derivado de éste como ingrediente para alimentos y suplementos dietarios. Por ejemplo, el proyecto de Ley H.R. 8413 se presentó en abril del año 2021, buscando la legalidad del cáñamo y sus derivados bajo la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, para estos productos, suplementos dietarios y otros fines industriales. En mayo de ese mismo año se presentó al senado el proyecto S.1698 para permitir que el CBD derivado del cáñamo y las sustancias que lo contengan puedan usarse igualmente como alimentos y suplementos dietarios. (Pineda E. David, 2021)

A partir de todas estas iniciativas, a diciembre del 2021 en Estados Unidos 18 de los estados miembros legalizaron la Marihuana recreativa, estableciendo regulaciones para la venta de extractos de Cannabis, incluyendo alimentos e infusiones de THC y CBD a través de dispensarios autorizados (Nyland & Moyer, 2022)

En general en Estados Unidos, no se han establecido limites referidos a las dosis de CBD, lo que si se requiere es un límite de THC $< 0,3\%$ en extractos de CBD; en este país las opiniones siguen siendo divididas respecto a la seguridad y consumo de Cannabis; por un lado, existen estados como Massachusetts, donde el Cannabis en cualquiera de sus formas sigue siendo ilegal, hasta Colorado donde ya es legal su uso en alimentos y suplementos dietarios. (Nyland & Moyer, 2022)

Michigan, Montana, Nevada y Washington siguen considerando ilegal el Cannabis en alimentos, aunque se realizan excepciones cuando estos se consumen en dispensarios de marihuana autorizados. (Nyland & Moyer, 2022)

Por su parte, estados como Alaska, California, Colorado, Connecticut, Maine, Nueva York, Vermont y Virginia, han declarado como legal el CBD en alimentos con algunas restricciones (Nyland & Moyer, 2022)

Nueva York, es el estado pionero en establecer directrices claras para el uso de CBD en alimentos y bebidas, en busca de garantizar tanto el mercado como la seguridad alimentaria, exigiendo pruebas validadas de los productos para garantizar que el THC siempre sea inferior a 0,3% y exigiendo en los establecimientos donde se fabrique o comercialice Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) con énfasis en la trazabilidad del producto hacia adelante y sobre todo hacia atrás incluyendo el origen del cáñamo del cual se deriva. Adicional a esto, exige que los productos incluyan en sus etiquetas una advertencia de que no han sido sometidos a evaluaciones federales de seguridad y eficacia, y una advertencia adicional para las mujeres embarazadas y lactantes. Nueva York es además el único estado donde se han establecido dosis de Cannabinoides, estableciendo dosis máximas de 25 mg de Cannabinoides totales por paquete de producto terminado, e indicando la cantidad exacta de THC y CBD en mg por porción y mg por paquete, así como el perfil de Cannabinoides completos del producto; medidas con las que se pretende que los consumidores puedan controlar las cantidades de Cannabinoides consumidas. (Nyland & Moyer, 2022)

En Canadá, los productos alimenticios con CBD están regulados y se requieren licencias federales para su producción, distribución y venta (Nyland & Moyer, 2022)

A continuación, se relacionan los diferentes estados de los Estados Unidos y su estatus legal en relación al CBD:

Tabla 1. Usos legales del CBD en diferentes estados de los Estados Unidos de Norte América

ESTADO	USO LEGAL	ESTADO	USO LEGAL	ESTADO	USO LEGAL
Alabama	Médico	Luisiana	Médico	Ohio	Médico
Alaska	Recreativo/médico	Maine	Recreativo/médico	Oklahoma	Médico
Arizona	Recreativo/médico	Maryland	Médico	Oregón	Recreativo/médico
Arkansas	Médico	Massachusetts	Recreativo/médico	Pensilvania	Médico
California	Recreativo/médico	Michigan	Recreativo/médico	Rhode Island	Médico

Colorado	Recreativo/médico	Minnesota	Médico	Carolina del sur	Médico de CBD/bajo THC
Connecticut	Recreativo/médico	Misisipi	CBD/bajo THC	Dakota del sur	Médico
Delaware	Médico	Misuri	Médico	Tennessee	Médico de CBD/bajo THC
Florida	Médico	Montana	Recreativo/médico	Texas	Médico de CBD/bajo THC
Georgia	Médico de CBD/bajo THC	Nebraska	No permitido	Utah	Médico
Hawái	Médico	Nevada	Recreativo/médico	Vermont	Recreativo/médico
Idaho	No permitido	Nuevo Hampshire	Médico	Virginia	Recreativo/médico
Illinois	Recreativo/médico	New Jersey	Recreativo/médico	Washington	Recreativo/médico
Indiana	Médico de CBD/bajo THC	Nuevo México	Recreativo/médico	Virginia del oeste	Médico
Iowa	Médico de CBD/bajo THC	Nueva York	Recreativo/médico	Wisconsin	Médico de CBD/bajo THC
Kansas	No permitido	Carolina del norte	Médico de CBD/bajo THC	Wyoming	Médico de CBD/bajo THC
Kentucky	Médico de CBD/bajo THC	Dakota del Norte	Médico		

(Nyland & Moyer, 2022)

Como se puede evidenciar, el Cannabidiol (CBD) es ilegal en alimentos a nivel federal en Estados Unidos pero legal en algunos estados (uso recreativo). La demanda creciente de productos con CBD en los diferentes estados ha generado la necesidad de su estudio a profundidad con el fin de esclarecer la seguridad de su consumo, ya que actualmente su marco legal a nivel mundial es inconsistente; sin embargo, es importante aclarar que el crecimiento en la industria del CBD está actualmente más impulsada por el aspecto financiero que por el beneficio al consumidor (Nyland & Moyer, 2022)

Dado que la FDA es la autoridad encargada de la supervisión de los productos de Cannabis y la seguridad alimentaria en general, el congreso de los Estados Unidos ha solicitado a esta agencia crear una guía para comercializar legalmente el CBD en alimentos y suplementos siempre y cuando provenga del cáñamo, ya que como se mencionó anteriormente, la Ley de Mejora de la Agricultura del 2018 eliminó al cáñamo y sus semillas de la clasificación de las sustancias controladas en este país. Por su parte, la FDA considera necesario hacer más estudios de toxicidad

y farmacocinética a corto y largo plazo para establecer con claridad una dosis segura de CBD. (Nyland & Moyer, 2022)

2.1.3 ASIA

Se sabe actualmente que el Cannabis fue descubierto en el continente asiático y que se cultivaba de forma generalizada en Japón por su valorado uso en textiles y como parte de las prácticas religiosas y espirituales por los efectos psicoactivos que se presentan tras su consumo; sin embargo, una vez se adoptó la Ley de Control de Cannabis en 1948 éste se convirtió en una sustancia prohibida. Esta Ley no ha presentado cambios importantes hasta la fecha, sin embargo, las recientes revisiones de la regulación de Cannabis en otros países han abierto las puertas a cambios regulatorios en Japón. (Pineda E. David, 2021)

En el año 2021 el Ministerio de Salud de Japón, designó un comité de expertos con el objetivo de revisar la Ley de Control de Cannabis y que propongan las reformas respectivas a la ley. Se busca entre otras cosas categorizar la planta de Cannabis en base a sus ingredientes y no en base a sus partes como se hace actualmente, favoreciendo con esto que solo aquellas sustancias psicotrópicas como el THC estén reguladas. En Japón, ni la semilla, ni los tallos, ni el aceite de CBD extraído de los tallos y semillas de la planta se consideran en sí mismo Cannabis, y por lo tanto no se encuentran regulados por la Ley, sin embargo, demostrar que los productos provienen exclusivamente de esas partes de la planta ha sido complicado y por esto se espera que se cambie a la categorización donde el único elemento importante sea el contenido de THC. (Pineda E. David, 2021)

En China, la semilla de Cannabis ha sido tradicionalmente usada como medicina para la salud digestiva y como alimento debido a sus grandes beneficios nutricionales, llegando a estar incluida en la Lista de ingredientes botánicos reconocidos como de uso alimentario y medicinal del 2002. (Pineda E. David, 2021)

En Corea del Sur también se encuentra permitido el uso de la semilla en alimentos siempre y cuando sus cascaras hayan sido eliminadas. (Pineda E. David, 2021)

En Hong Kong, el CBD libre de THC no se encuentra incluido en la Ordenanza sobre drogas peligrosas, por lo que su uso es permitido en alimentos. (Pineda E. David, 2021)

Tailandia por su parte, es el primer país del sudeste asiático en legalizar el uso del Cannabis con fines alimentarios; allí se permite el uso de CBD en alimentos y suplementos una vez que el Ministerio de Salud Pública (MOPH), anunció que el Cannabis y el cáñamo fueron eliminados de la lista de estupefacientes categoría 5 de la Gaceta Real. Con esta decisión fue posible legalizar la siembra, consumo, importación y uso alimenticio de semillas de cáñamo y sus derivados, incluyendo sus proteínas, siempre que se informe en todos los casos los límites máximos de THC (siempre menor al 0,2%) y CBD. (Pineda E. David, 2021)

2.1.4 REINO UNIDO

A partir del 1 de enero del 2021 el Reino Unido abandonó a la Unión Europea y por lo tanto ya no le aplica su misma legislación, excepto en Irlanda del Norte. La Food Standards Agency (FSA) departamento gubernamental responsable de la seguridad alimentaria en Inglaterra y Gales y la Food Standards Scotland (FSS), responsable por su parte de Escocia tienen opiniones divididas. La FSA opina que los extractos de CBD pueden incluirse en la normativa sobre nuevos alimentos del Reino Unido, previa solicitud de aprobación de Novel Food por parte de la industria, y aunque actualmente de hecho se encuentran en la evaluación de algunas solicitudes no se ha llegado a ninguna conclusión al respecto, sin embargo, se permite la venta de este tipo de productos siempre y cuando hayan mandado previamente su solicitud de revisión. La FSS por su parte, no permitió la venta de estos productos entre tanto no se tenga un dictamen final al respecto. (Pineda E. David, 2021)

2.1.5 SUIZA

En Suiza los productos que contienen CBD se consideran nuevos alimentos y por tanto están permitidos; sin embargo, deben tener la respectiva licencia de las autoridades o de la Comisión Europea para comercializarse. La legislación suiza además incluye normas sobre el etiquetado del CBD y los niveles permitidos de THC en los productos alimenticios. (Pineda E. David, 2021).

2.1.6 URUGUAY

A través del Decreto N 19/2020 se modificó el reglamento nacional para permitir el uso de la proteína de semillas de cáñamo de Cannabis Sativa en alimentos siempre y cuando el remanente de la extracción del aceite presente una concentración de THC inferior a 10 mg/kg (Pineda E. David, 2021)

2.1.7 ECUADOR

En Ecuador se entiende por Cannabis o cáñamo no psicoactivo sus aceites, resinas, tinturas extractos o cualquier derivado obtenido a partir de Cannabis con un contenido de THC < 1%. Teniendo en cuenta esto, en ese país se permitió el uso de cualquier parte del cannabis no psicoactivo en alimentos y suplementos con una concentración menor al 0,3% de THC en el producto terminado. (Pineda E. David, 2021)

2.1.8 CANADÁ

En el año 2019 se modificó la Ley del Cannabis de Canadá, permitiendo a partir de esa fecha su venta para consumo humano, empleando semillas de cáñamo descascarilladas y/o tostadas, aceite de semilla de cáñamo y proteínas. En todos los casos, los alimentos con cáñamo deben contener menos de 10 microgramos/g de THC. Ahora las actividades relacionadas con el cáñamo se controlan por el reglamento del cáñamo industrial.(Pineda E. David, 2021)

2.1.9 OCEANIA

Los ministros de Australia y Nueva Zelanda aprobaron cambios en el Código de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelanda para permitir la venta de semillas de cáñamo con bajo contenido de THC como alimento o ingrediente alimentario. Esta probación entró en vigor en noviembre del 2018, y entre las modificaciones que hicieron a los reglamentos sobre alimentos y medicamentos correspondientes se incluyeron las condiciones de uso de las semillas del cáñamo, sus extractos y los límites máximos de THC y CBD (Pineda E. David, 2021)

2.1.10 FRANCIA

Según el código de sanidad francés en el artículo L-5132-1 las sustancias estupefacientes y psicotrópicas se consideran sustancias venenosas y en su artículo R-5132-86 apartados 1 y 2 se prohíbe la producción, fabricación, transporte, importación del Cannabis, planta y sus resinas, y productos derivados o productos que las contengan; con la salvedad de que podrían autorizarse variedades de Cannabis no estupefacientes previa solicitud de aprobación a los ministerios de agricultura, aduanas, industria y sanidad. (Tribunal de justicia (Sala Cuarta), 2020)

Sin embargo, a través de la orden ministerial del 22 de agosto de 1990 relativa a la aplicación del artículo R 5132-86 se autoriza el cultivo, importación, exportación y uso industrial y comercial de fibras y semillas de variedades de Cannabis sativa que contenga porcentajes de THC inferiores a 0,2% siempre y cuando la determinación de este compuesto se realice según el método aprobado por la Unión Europea. (Tribunal de justicia (Sala Cuarta), 2020)

La República Francesa argumenta que la normativa que prohíbe la comercialización de los productos procedentes de las partes de la planta de Cannabis (distintas de sus fibras y semillas) tiene por objeto la protección de la salud pública según como figura en el artículo 36 TFUE, de acuerdo con este reglamento la salud y la vida de las personas ocupan el primer puesto entre los bienes e intereses protegidos por el Tratado FUE y corresponde a los Estados miembros decidir qué nivel de protección de la salud pública pretenden asegurar y de qué manera se debe alcanzarse ese nivel. Dado que este concepto puede variar de un Estado miembro a otro, se reconoce entre

estado y estado un “margen de apreciación” (sentencia de 19 de octubre de 2016, Deutsche Parkinson Vereniging, C-148/15, EU:C:2016:776, apartado 30); este “margen de apreciación” cobra importancia en el sentido en que existen dudas actualmente sobre la seguridad de ciertos productos como es el caso del CBD y existen por tanto opiniones y posiciones divididas al respecto. (Tribunal de justicia (Sala Cuarta), 2020)

2.1.11 COLOMBIA

El uso del Cannabis y sus derivados se reguló inicialmente en Colombia por la Ley 1787 de 2016 y el Decreto 613 de 2017, estas normas se aprobaron para el uso de Cannabis con fines médicos y científicos, reglamentando la evaluación, seguimiento y control de las actividades de importación, exportación, cultivo, producción fabricación, adquisición a cualquier título almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, uso de las semillas para siembra de la planta de cannabis y de sus derivados, para fines médicos y científicos, así como los productos que los contengan en el marco de la Ley 1787 de 2016. (Congreso de la República de Colombia, 2016)

En el año 2020 se aprueba la resolución 0315 por medio de la cual se actualizan los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización, de aquellas clasificadas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario. En el anexo técnico 1 de la resolución mencionada se encuentra el listado de sustancias incluidas como sustancias de control especial y sometidas a fiscalización por parte del Ministerio de Salud y Protección Social; en la cual se encuentra listado el Cannabis, con algunas salvedades: Sumidades floridas o con fruto, de la planta de (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, incluyendo derivados de Cannabis que contengan cantidades de THC (sus isómeros y formas acidas), iguales o superiores a 0,2%. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020)

Actualmente, la Resolución 227 del 2022, reglamenta el Decreto 811 del 2021, relacionado con las licencias, cupos, autorizaciones para el acceso seguro e informado al uso del cannabis y la planta de cannabis, sus derivados y productos. Mediante la Resolución 539 del 2022 se reglamenta el mismo Decreto, pero en relación a las operaciones de comercio exterior, de semillas,

componente vegetal, planta, cannabis y sus derivados. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022)

En el título 6 de la Resolución 227 del 2022 se dictan las disposiciones sanitarias para el uso del Cannabis; en el capítulo 1 al respecto de los alimentos y bebidas, se indica que pueden emplearse para la fabricación de alimentos y bebidas alcohólicas componentes vegetales, granos y/o derivados no psicoactivos de la planta de Cannabis. Se reitera además el límite de fiscalización ya previamente establecido en la Resolución 315 del 2020, que clasificó como fiscalizadas aquellas sustancias derivadas del Cannabis con contenidos de THC incluyendo sus isómeros, formas ácidas y sales, iguales o superiores al 0,2% y como derivado no psicoactivo fiscalizado los aceites, resinas, tinturas y extractos crudos purificados o procesados obtenidos a partir del cannabis y/o del componente vegetal cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC), incluidos sus isómeros, sales y formas ácidas, sea igual o superior al límite de fiscalización establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social, y menor al 1% de THC. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022). Indicadores de calidad como parámetros microbiológicos, fisicoquímicos y contenido de Cannabidiol (CBD) siguen sin establecerse, y se deberán estipular por el Ministerio de Salud y Protección Social. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022)

A partir de la aprobación del Decreto 811 se viabilizó la aprobación de usos industriales de cannabis, diferentes a los usos medicinales y de investigación. Entre estos usos industriales se incluyeron las fibras del material vegetal, usos hortícolas, alimentos, bebidas, cosméticos, suplementos dietarios y demás derivados para uso tanto humano como veterinario. Se incluye además en este Decreto el concepto de cáñamo o derivado no psicoactivo fiscalizado, entendiendo cáñamo como la planta de Cannabis con contenidos de tetrahidrocannabinol (THC) incluyendo sus isómeros, sales y formas ácidas, inferior al 1% en peso seco que a su vez será regido por el régimen de licenciamiento de cultivo de plantas de cannabis no psicoactivo (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021)

Con el artículo 85 del Decreto 2106 de 2019 se asignó la competencia al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) como el ente encargado de otorgar las licencias de fabricación de Cannabis no psicoactivo y de la conversión del componente vegetal en

derivados no psicoactivos, lo cual comprende desde la recepción de la cosecha hasta la elaboración del producto industrial sea cual sea su uso. Estas licencias permitirían la importación, exportación, producción, fabricación, adquisición cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución y uso de derivados de cannabis, así como, de los productos que los contengan. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022)

El Ministerio de Justicia y del Derecho por su parte, a través de la Subdirección de Control y Fiscalización de Sustancias Químicas y Estupefacientes, es la autoridad competente para expedir las licencias de semillas para siembra y grano, y de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo. Estas competencias se reiteran en la Resolución 227 del 2022.

(Ministerio de Salud y Protección Social, 2022)

Tabla 2. Entes competentes y tipos de licencias asociados a la fabricación y cultivo de Cannabis psicoactivo y no psicoactivo

INVIMA	Licencia de fabricación de derivados del Cannabis	Transformación de Cannabis psicoactivo y no psicoactivo y del componente vegetal en ambos tipos de derivados, para uso nacional, investigación y/o exportación.
	Licencia de fabricación de derivados no psicoactivos de Cannabis	Transformación de Cannabis no psicoactivo y de su componente vegetal en derivados de la misma naturaleza
Ministerio de Justicia y del Derecho	Licencia de semillas para siembra y grano	Manejo de semillas para siempre y grano, en modalidad de comercialización o entrega, investigación y/o transformación del grano
	Licencia de cultivo de plantas de Cannabis psicoactivo	Producción de semillas para siembra, producción y transformación del grano, fabricación de derivados para fines industriales, de investigación y/o exportación.

	Licencia de cultivo de plantas de Cannabis no psicoactivo	Producción de semillas para siembra, producción y transformación del grano, fabricación de derivados para fines industriales, de investigación y/o exportación.
	Licencia extraordinaria para el cultivo de plantas de Cannabis	<p>Esta licencia se otorgará para los siguientes casos:</p> <p>A. Agotamiento de existencias: Para usar existencias de semillas con licencia próxima a vencerse por hasta 6 meses</p> <p>B. Investigación no comercial: Uso de material para investigación no comercial con el aval de una institución educativa superior reconocida por Min Educación.</p>

El Decreto 811 del 2021 exige a todos los fabricantes de Cannabis y sus derivados tener un control de Cannabinoides como el THC, el CBD y el CBN, incluyendo sus formas acidas, isómeros y sales, a través de metodologías analíticas validadas, tanto en las cosechas de Cannabis como en los lotes de derivados que se produzcan; estas metodologías analíticas deberán encontrarse además documentadas en un protocolo de validación de las técnicas analíticas que incluyan mínimamente, curva de calibración, límite de detección, y de cuantificación. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021)

3. ANTECEDENTES

3.1 Línea de tiempo contexto normativo asociado al Cannabis a nivel Nacional e Internacional

A nivel internacional La Convención Internacional de 1961 sobre Estupefacientes, la Convención Internacional de 1971 sobre sustancias Psicotrópicas y la Convención Internacional de 1988 en Contra del tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas constituyen el marco jurídico mundial respecto al control y fiscalización de drogas incluyendo listados que disponen que sustancias deben ser sometidas a medidas de fiscalización y control estatal en los diferentes países. (Ramos et al., 2021)

Año 1920. Colombia prohíbe la venta sin orden medica de Cannabis con la entrada en vigencia de la Ley 11 sobre importación y venta de drogas que formen hábito pernicioso. (Ramos et al., 2021)

Año 1946. Este año y a través de la Ley 45 se establecieron y modificaron en Colombia algunas disposiciones penales sobre la elaboración, venta y/o suministro de drogas estupefacientes y comenzó a partir de ese momento la penalización del cultivo y conservación de plantas a partir de las cuales pudiesen extraerse dichas drogas. Adicionalmente se decidió que aquellas personas portadoras de sustancias estupefacientes sin permiso legal vigente serian consideradas traficantes ilícitos. (Ramos et al., 2021)

Año 1961. Se crea la Convención Única Sobre Estupefaciente, considerada hasta la fecha como la “piedra angular” de la normatividad internacional contra las drogas. En esta convención se crearon cuatro Listas de Control a través de las cuales se clasificaron las sustancias consideradas como estupefacientes según los diferentes grados de fiscalización, listando al Cannabis y sus derivados en dos de ellas, la Lista I y la Lista IV. Durante esta Convención 185 países firman entonces un pacto pretendiendo re estructurar las leyes y limitar los usos de los estupefacientes, incluido el Cannabis, que sigue en vigor hasta la fecha. (Zuleta et al., 2021)

Año 1971. Entra en vigencia en Colombia el decreto 522 de 1971, posiblemente uno de los avances reales hacia la despenalización del uso y posesión en lo que respecta al Cannabis, ya que por medio de esta ley si bien se penalizó su uso en espacios públicos, se permitió por otra parte su uso y posesión privada. (Ramos et al., 2021)

Año 1975. Se adopta en Colombia a partir del 2 de abril del año 1975 la Convención Internacional de Estupefacientes de 1961 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020)

Año 1981. El 10 de agosto se adopta la Convención Internacional de Sustancias Psicotrópicas. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020)

Año 1986. Se aprueba la Ley 30 de 1986 por medio de la cual se adoptó el Estatuto Nacional de Estupefacientes que nos rige actualmente y penaliza nuevamente el consumo de Cannabis en el país. (Ramos et al., 2021)

Año 1991. Se plantean las primeras iniciativas de leyes que buscaban despenalizar el Cannabis; en San Francisco Estados Unidos, se aprueba la “Propuesta P”, primer proyecto de Cannabis medicinal que autorizaba a los médicos a prescribir Cannabis con fines terapéuticos. (Zuleta et al., 2021)

Año 1994. Se adopta en Colombia el 10 de septiembre la Convención Internacional de 1988 en Contra del Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas. En este año, además, se dicta la Sentencia C-221 CC donde se declaran inexecutable los artículos de la Ley 30 de 1986 que penalizan el uso y porte de dosis mínima personal de Cannabis, dejando como resultado nuevamente su despenalización. (Ramos et al., 2021)

Año 1996. California se convierte en el primer estado en legalizar el Cannabis medicinal por medio de la “Proposición 215” permitiéndole a los pacientes con enfermedades como SIDA y cáncer a portar, consumir, e incluso cultivar Marihuana para su uso personal y manejo de sus enfermedades (Zuleta et al., 2021)

Año 2015. Este año se reglamenta el cultivo de plantas de Cannabis y la posesión de sus semillas para siembra, otorgando además las primeras licencias para la fabricación de derivados de Cannabis con usos científicos y medicinales exclusivamente a través del decreto 2467. A través de este decreto además se reglamenta nuevamente la Ley 30 de 1986, y Colombia se suma a los países que abrieron camino al uso de Cannabis medicinal (Zuleta et al., 2021)

Año 2018. Decreto 1156, con este decreto se da vía libre en el país a la producción de productos Fito terapéuticos a partir de plantas que contienen estupefacientes o sustancias controladas, reconociéndolas como plantas medicinales con fines terapéuticos controladas y registradas por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA (Ministerio Salud Y Protección Social, 2018)

Año 2020. Resolución 315 por la cual se actualizan los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020)

Año 2021. Se aprueba el decreto 811 en el cual se consignan las disposiciones relativas a la producción, cultivo, comercialización exportación e importación de cannabis y sus derivados. Este decreto trae importantes cambios a la reglamentación que existía hasta la fecha sobre el Cannabis toda vez que permite nuevos tipos de licencia, abre la posibilidad a su uso industrial con las respectivas medidas de control y seguimiento de la producción, entre otros cambios notables. A partir de este decreto, además, se comienza a diferenciar la fabricación de derivados psicoactivos y no psicoactivos (Ramos et al., 2021)

Este decreto reglamenta los usos industriales, alimenticios y hortícolas de la planta de Cannabis. En cualquier caso, se deja en claro que los productos con estos fines, deben ajustarse a la normatividad sanitaria aplicable a cada uno y no podrán contener cantidades de THC (incluidos sus isómeros, sales y formas ácidas) iguales o superiores al límite de fiscalización señalado por el Ministerio de Salud y Protección Social (Ramos et al., 2021)

Año 2022. La ley más actual emitida en el país referente al Cannabis es la Ley 227 “Por la cual se reglamenta el Decreto 811 de 2021 que sustituye el Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con las licencias, cupos y autorizaciones para el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis, sus derivados y productos, y se establecen otras disposiciones" (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022)

4. METODOLOGIA

Esta monografía consistió en un trabajo de carácter exploratorio y descriptivo y se realizó a partir de una búsqueda exhaustiva de literatura principalmente en bases de datos científicas, teniendo en cuenta la utilización de descriptores de sensibilidad como “Cannabis, seguridad, alimentario, normativa, actualidad, farmacocinética” y dando un carácter exhaustivo al complementar la información obtenida con la revisión de información no indexada de portales web oficiales tanto nacionales como internacionales, haciendo especial énfasis en publicaciones de Autoridades de Seguridad Alimentaria. Adicionalmente se consultó la normatividad específica de interés arrojada por la búsqueda preliminar de información desarrollada durante el anteproyecto de la presente trabajo de monografía.

Para este proyecto solo se tuvieron en cuenta artículos de investigación y publicaciones oficiales con antigüedad igual o inferior a 15 años, escritos principalmente en inglés o español.

5. RESULTADOS

5.1. Actualidad en la normatividad mundial respecto al consumo de CBD en alimentos

En el informe de la sesión 40 del Comité de Expertos en farmacodependencia de la OMS, se concluyó que el CBD no está incluido en las listas de fiscalización de las Convenciones de las Naciones Unidas para el control internacional de drogas de 1961,1971, y 1988 y que, además, conforme a la evidencia revisada, el CBD no exhibe efectos de potencial de abuso o generación de dependencia en humanos. (Tribunal de justicia (Sala Cuarta), 2020)

Por su parte, la Comisión de Estupeficientes del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas en su sesión 64 de diciembre del 2020, aprobó retirar al Cannabis y sus derivados de las listas de control más restrictivas, toda vez que la evaluación científica, dio indicios sobre su bajo riesgo para la salud e incluso sobre sus posibles beneficios terapéuticos. (Tribunal de justicia (Sala Cuarta), 2020)

En el año 2020, en el mes de noviembre, a través del asunto C-663/18 el Tribunal de Justicia de la Unión Europea entre una de sus conclusiones determino que el CBD no debía considerarse un Estupefaciente en el sentido de la definición de estupefaciente de la Convención Única de 1961, entendiendo que en el artículo 1, apartado 1, letra j) de la Convención Única se designa como “Estupefaciente” a cualquier sustancia de las listas I y II de la mencionada convención, bien sean naturales o sintéticas; teniendo en cuenta que la finalidad misma de la Convención Única es la protección de la salud física y moral de la humanidad, debe tenerse siempre en cuenta ese enfoque para interpretar sus disposiciones. Dado que en este caso en específico la definición dada al Cannabis se encuentra vinculada al conocimiento científico a la fecha de la nocividad de los productos del cannabis para la salud humana, por las concentraciones presentes de la sustancia considerada psicoactiva (THC), el Tribunal consideró que cuando los derivados del Cannabis, como es el caso del CBD no contengan la sustancia psicoactiva se iría contrario a la finalidad de la Convención Única al incluirlo en la definición de Estupefaciente. (Pineda E. David, 2021)

Como consecuencia de esto, entidades de orden internacional como lo es la Organización Mundial de la Salud (OMS), han flexibilizado su posición frente a las regulaciones de Cannabis para usos medicinales y científicos, tanto así que emitió un informe en Junio de 2018 donde concluía que no existían pruebas de ningún problema relacionado con la salud pública asociado al consumo de CBD puro y en enero del 2019 solicitó a la Comisión de Estupefacientes de la ONU (CND) que se le reconociera el valor terapéutico y medicinal al cannabis y que se realizaran las siguientes revisiones:

1. Retirar el Cannabis y sus resinas de la Lista IV de la Convención de 1961
2. Retirar los extractos y tinturas de Cannabis de la lista I de la Convención de 1961
3. Añadirse la indicación en la entrada del Cannabis y sus resinas en la lista 1 que indicara que los preparados que contuvieran predominantemente Cannabidiol y menos de 0,2% de THC no serían sometidos a fiscalización internacional.

De estas recomendaciones, y teniendo en cuenta el fallo del Tribunal de Justicia de la Unión Europea, fue adoptada por el CND la primera recomendación de la OMS, retirando finalmente al Cannabis de la Lista IV de la Convención de 1961, el 2 de diciembre de 2020, y reconociendo con esto su potencial medicinal y terapéutico.

La Comisión Europea, también adoptó el fallo del tribunal de justicia, declarando que, a la luz de dicha sentencia, el Cannabidiol, no debería ser considerado como una droga en la medida en que no presenta efecto psicotrópico. Sin embargo, como se mencionó, los fines industriales siguen siendo ilegales, y antes de vender cualquier producto de carácter alimenticio que contenga CBD en la Unión Europea, deberá someterse dicho producto a evaluación previa por la regulación de nuevos alimentos de la Unión (Reglamento (UE) 2015/2283), el cual busca velar por la protección y los intereses de los consumidores en su territorio, para lo cual, solicitó realizar la respectiva revisión de literatura y análisis como “Novel Food” (NF) del Cannabis a la EFSA. (Nadja Vietz, 2022)

El procedimiento para que un producto sea aprobado como nuevo alimento en la Unión Europea comienza con la solicitud de aprobación del producto ante la Comisión Europea;

posteriormente la CE evalúa preliminarmente los datos científicos del producto, para determinar si cumple o no los requisitos establecidos por el Reglamento (UE) 2015/2283, luego la CE eleva la solicitud a la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) con el fin de profundizar en la información científica del producto y concluya finalmente si éste debe ser o no aprobado. Finalmente, y en caso de ser aprobado por la EFSA, el producto pasa a evaluación final al Comité de PAFF (Comité permanente de Plantas, Animales, Alimentos y Piensos) y si se da esta aprobación, el producto se agrega a la lista de productos aprobados dentro del catálogo de nuevos alimentos de la UE (Nadja Vietz, 2022)

Para el mes de abril del 2023, se habían presentado a la EFSA 19 expedientes para el reconocimiento del CBD como nuevo alimento y El Panel NDA adoptó una Declaración sobre la seguridad del Cannabidiol (CBD) como nuevo alimento, sin embargo el grupo de trabajo de la EFSA debatió las implicaciones de la declaración del Panel NDA sobre la "Seguridad del cannabidiol (CBD) como nuevo alimento" en la evaluación en curso de las solicitudes de CBD recibidas; a este respecto, el grupo de trabajo de la EFSA debatió y evaluó los datos relativos a la caracterización del producto, el proceso de producción, los usos propuestos y los niveles de uso, la ingesta diaria prevista, la toxicología, los estudios en humanos y la alergenicidad, discutiendo toda esta información con un enfoque de evaluación de riesgos para el CBD extraído de Cannabis sativa. (EFSA & European Commission, 2023)

A pesar de todo esto, la EFSA suspendió las evaluaciones al considerar que son necesarios nuevos datos al respecto, concluyendo que no se podía tomar una decisión sobre la seguridad del CBD debido a las lagunas en los datos disponibles, en especial, con respecto a sus efectos sobre el hígado, el tracto gastrointestinal, el sistema endocrino, nervioso central y respecto al bienestar psicológico. (EFSA & European Commission, 2023)

Al respecto, la Comisión Europea ha tomado las siguientes Decisiones: (EFSA & European Commission, 2023)

Tabla 3. Decisiones Comisión Europea respecto a la aprobación de cannabidioles y otros componentes del Cannabis como Nuevo Alimento

Decisión	Fecha	Conclusión
Decisión de Ejecución de la Comisión	30 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento para autorizar la comercialización del destilado de amplio espectro de cannabidiol de Cannabis sativa L. (NF 2020/1883) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos (C(2023) final de 2096)
Decisión de Ejecución de la Comisión	30 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento para autorizar la comercialización de aceite extraído de Cannabis sativa L. (NF/2019/1304) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos (C(2023)2097) final)
Decisión de Ejecución de la Comisión	9 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento para autorizar la comercialización de aceite destilado de cannabidiol de Cannabis sativa L. (NF 2021/2332) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos (C(2023) 2064) final)
Decisión de Ejecución de la Comisión	9 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento para autorizar la comercialización de cannabidiol aislado de Cannabis sativa L. (NF 2021/2331) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos (C(2023) 1941 final)
Decisión de Ejecución de la Comisión	3 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento de autorización de comercialización de cannabidiol (NF/2019/1190) como nuevo

		alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos C(2023) 757 final
Decisión de Ejecución de la Comisión	3 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento de autorización de comercialización de cannabidiol (NF/2019/1050) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos C(2023) 755 final
Decisión de Ejecución de la Comisión	3 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento de autorización de la comercialización del extracto de <i>Cannabis sativa</i> L. (NF/2019/1391) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos C(2023)) 746 finales
Decisión de Ejecución de la Comisión	3 de marzo de 2023	Por la que se pone fin al procedimiento de autorización de la comercialización del extracto de <i>Cannabis sativa</i> L. (NF/2019/1420) como nuevo alimento sin actualizar la lista de la Unión de nuevos alimentos C(2023)) 741 finales

La FDA por su parte, realizó una invitación a la EFSA para realizar una reunión técnica con el fin de debatir la situación de la evaluación del CBD. Los participantes debatieron los datos disponibles públicamente en la literatura y las lagunas de datos actuales identificadas para la evaluación de la seguridad del CBD. Ambas partes acordaron seguir colaborando en este ámbito de interés mutuo, sin llegar a conclusiones finales. (EFSA & European Commission, 2023)

Esta misma agencia, a través del Comité de Productos de Cannabis (CPC) desarrolla e implementa estrategias y políticas entre agencias para la regulación de productos de Cannabis, y declaró el 26 de enero del año 2023 que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos dietarios no son apropiados para el cannabidiol, y que deberá seguir trabajando con el congreso sobre este tema; concluyendo que es necesaria una nueva vía regulatoria para el CBD

que permita gestionar los riesgos asociados a su consumo, considerando su potencial daño por ejemplo en el hígado, sobre el sistema reproductivo masculino y sus posibles interacciones con medicamentos. Además de las preocupaciones asociadas a poblaciones vulnerables como niños y embarazadas.(Food & Drug Administration, 2023)

Algunas herramientas de gestión de riesgos, mencionadas por la FDA, incluyen etiquetas claras, límites de contenido de CBD y medidas de restricción como edad mínima de compra. Según esta agencia, no se ha encontrado evidencia adecuada para determinar cuánto CBD se puede consumir y durante cuánto tiempo antes de causar algún daño. (Food & Drug Administration, 2023)

Según la FDA, el CBD también presenta riesgos para los animales, y las personas podrían estar expuestas sin saberlo a esta molécula a través de la carne, la leche y los huevos de animales alimentados con CBD. Debido a que tampoco existe evidencia de cómo los productos de CBD podrían cumplir con el estándar de seguridad en los alimentos para animales, esta agencia tampoco tiene intenciones actuales en buscar una normativa que permita el uso de CBD en este tipo de alimentos. (Food & Drug Administration, 2023)

Algunos países que cuentan actualmente con normatividad asociada a la legalización del Cannabis con fines no médicos se listan a continuación: (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2022)

Tabla 4. Normatividad asociada a legalización del Cannabis con fines no médicos a nivel internacional

CANADÁ	
Normatividad asociada a la legalización con fines no médicos	-Ley del Cannabis - Ley de control de Cannabis y concesión de licencias (CCLA) -Ley de distribución de cannabis (CDA) -Ley de venta segura y responsable de Cannabis al por menor.
Autoridad regulatoria	-Ministerio de salud de Canadá -Subdivisión y comisiones reguladoras estatales de bebidas alcohólicas y Cannabis

Contenido máximo de THC	<p>En todos los casos: <30% en peso - Restricción: No se puede añadir THC a productos secos ni frescos -Comestibles sólidos y extractos de cannabis: <10 mg THC/envase -Comestibles líquidos: <5 mg THC/envase</p> <p>-Restricción: Entre los comestibles no pueden encontrarse dulces, confitería, chocolates, postres u otros artículos atractivos para menores de 21 años.</p>
Restricciones a los productos comestibles	<p>Los comestibles no deben ser perecederos, ni contener carne o pescado entre sus ingredientes; salvo productos secos con aw: < 0,85.</p> <p>En todos los casos deberán cumplir lo dispuesto en la Ley de Alimentos y Fármacos</p>
Restricciones al consumo	<p>-Zonificación para negocios basados en Cannabis -Restricción de lugares de consumo -Modificación de leyes de seguridad vial, para evitar problemas asociados a la conducción de vehículos bajo los efectos del cannabis</p>

ESTADOS UNIDOS

Normatividad asociada a la legalización con fines no médicos	-Ley de regulación del Cannabis
Autoridad regulatoria	-Oficinas de control de alcohol y Marihuana -Departamentos de salud -Comisión junta para control de cannabis
Contenido máximo de THC	En todos los casos: <10 mg/porción y <100 mg/envase
Restricciones a los productos comestibles	<p>-Etiquetas con advertencias e información sobre la potencia del THC, lista de ingredientes y concentración de Cannabinoides</p> <p>-Etiquetas no atractivos para niños y que contengan advertencias del tipo: “ No se deje al alcance los niños ”</p>
Restricciones al consumo	- Prohibido consumir en público, sobre todo en zonas donde haya niños y zonas sin licencia para consumo

URUGUAY	
Normatividad asociada a la legalización con fines no médicos	-Ley nacional (iniciativa del gobierno)
Autoridad regulatoria	-Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA)
Contenido máximo de THC	En todos los productos deberá indicarse contenido de THC: <9% y CBD: >3%
Restricciones a los productos comestibles	N/A
Restricciones al consumo	Se prohíbe consumir cannabis en espacios públicos cerrados donde esté prohibido fumar tabaco

En el caso de Colombia, actualmente no toda planta de Cannabis o sus derivados están prohibidos. A partir de la aprobación de la Resolución 315 del 2020, por medio de la cual se actualizan los listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización de aquellas clasificadas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario se establece el listado de sustancias incluidas como sustancias de control especial y sometidas a fiscalización por parte del Ministerio de Salud y Protección Social; en la cual se encuentra listado el CANNABIS, con algunas salvedades: Sumidades floridas o con fruto, de la planta de CANNABIS (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, incluyendo derivados de CANNABIS que contengan cantidades de THC (sus isómeros y formas acidas), iguales o superiores a 0,2%; así, derivados del Cannabis con contenidos menores a 0,2% de THC no serían sustancias de control especial o sometidas a fiscalización. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020)

5.2 Directrices internacionales referentes al consumo de CBD en alimentos

En todas las jurisdicciones de Estados Unidos donde el consumo de CBD en alimentos es legal, se exige el abastecimiento de cáñamo a partir de un programa aprobado, además de un contenido de THC <0,3%, sin embargo, solo el estado de Nueva York ha exigido que se indique

el contenido de todos los cannabinoides como el CBD, estableciendo una dosis límite de 25 mg de Cannabinoides por paquete tanto para alimentos como para bebidas. Se exige también en este estado que se identifiquen tanto el THC como el CBD en mg/porción y por paquete. (Nyland & Moyer, 2022)

A la fecha el estado de Nueva York, es el único en Estados Unidos que ha propuesto directrices claras para el uso de CBD en alimentos y bebidas; entre estas directrices se incluye, la realización de pruebas validadas por terceros que garanticen un contenido de THC < 0,3%, además de buenas prácticas de fabricación que permita realizar trazabilidad del producto hasta el cáñamo del cual se derivó. (Nyland & Moyer, 2022)

Adicional a esto, el Estado de Nueva York exige que se den advertencias en las etiquetas de los productos con CBD, que le indiquen claramente al consumidor que los productos que consumen con esta molécula no se encuentran sometidos a evaluaciones federales de seguridad y eficacia, además de advertencias adicionales para niños, mujeres embarazadas y lactantes y que en el empaque se defina claramente que el consumo de estos productos puede generar resultados positivos en pruebas de drogas. Siguiendo por esta línea, el Estado de Colorado, ha requerido que se exprese claramente la cantidad de CBD y otros Cannabinoides, así como la proporción CBD:THC. (Nyland & Moyer, 2022)

A continuación, se listan algunas determinaciones que se han tomado en diferentes estados de Estados Unidos, referentes al consumo de CBD en alimentos y bebidas. (Nyland & Moyer, 2022)

Tabla 5. Medidas tomadas en diferentes estados para disminuir los posibles riesgos de consumo de CBD

Estado	Cantidad de CBD	Composición del CBD	Advertencias	Prohibiciones
Alaska	Dosis recomendada en etiqueta	Deberá ser fuente de algún programa de cáñamo industrial y declararlo en la etiqueta	“Advertencia: Contiene THC”, en caso de tenerlo	No se deben declarar propiedades terapéuticas

California	No especificado	Deberá ser fuente de algún programa de cáñamo industrial	“El uso de cannabidiol durante el embarazo y la lactancia puede ser dañino. Mantener fuera del alcance de los niños.”	No se deben declarar propiedades terapéuticas, engañosas o sin fundamento
Colorado	Debe especificarse la cantidad de CBD	Se debe identificar el aislado de cáñamo o CBD en la etiqueta, se deben enumerar las cantidades de otros cannabinoides y declararse la proporción CBD a THC	“Eficacia y seguridad no probados por FDA”	No se deben declarar propiedades terapéuticas
Connecticut	No indicado	Debe provenir de cáñamo que contenga < 0,3% de THC	Ninguna	No se deben declarar propiedades terapéuticas
Maine	Se debe enumerar la cantidad de CBD o cáñamo	Se debe indicar si es cáñamo o CBD propiamente	Advertencia de que su seguridad no ha sido evaluada	No se deben declarar propiedades terapéuticas
Nueva York	25 mg cannabinoides totales/paquete . CBD y THC en mg/paquete, así como definir las porciones	Se debe indicar la fuente de cáñamo	Mantener fuera del alcance de los niños, no probado para eficacia y seguridad, puede causar un resultado positivo de THC en la prueba de drogas, consulte al médico si está	No se deben declarar propiedades terapéuticas No se puede comercializar para atraer a menores de edad y no se permiten cannabinoides sintéticos

			embarazada o amamantando	
Vermont	No indicado	Declarar la potencia de THC	Si hay THC, declarar su potencia	No se permiten cannabinoides sintéticos
Virginia	No indicado	Debe provenir de cáñamo industrial < 0,3% de THC	Ninguna	Ninguna

La política de Gobierno del Reino de Tailandia ha promovido al cannabis y cáñamo como cultivos comerciales, con especial énfasis en los extractos de Cannabidiol (CBD), que contengan cantidades de THC <0,2% en peso, para su uso en alimentos siempre que cumplan con la legislación alimentaria. En Tailandia los extractos de CBD se consideran Novel Food, de acuerdo a la Resolución N° 376 el Ministerio de Salud Pública de 2016 relativa a los nuevos alimentos y son clasificados como alimentos de control especial, sujeto al cumplimiento de los siguientes requisitos:

1. La cantidad de cannabidiol (CBD) en el extracto no deberá ser inferior al 30% en peso.
2. La cantidad de tetrahidrocannabinol (THC) no deberá superar el 0,2% en peso.
3. El extracto podrá contener o mezclarse con otros ingredientes como coadyuvante de elaboración que no constituya una amenaza para la salud.
4. El uso de aditivos alimentarios incluidos los disolventes de extracción deberán ajustarse a la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa a los aditivos alimentarios.
5. Los residuos de plaguicidas no deberán ser superiores a los límites máximos especificados en la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa a los alimentos que contienen residuos de plaguicidas.
6. Los niveles de contaminantes químicos no deberán ser superiores a los límites máximos especificados en la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa a las Normas sobre contaminantes presentes en los alimentos.

7. Los microorganismos patógenos deberán ajustarse a la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa a la normas, los principios, las condiciones y los métodos de análisis aplicables a los microorganismos patógenos en los alimentos.
8. Los fabricantes de productos alimenticios que contienen extracto de CBD deberán llevar a cabo la adquisición legal del extracto, así como un proceso de control de la producción con arreglo a la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa a los procesos de producción con un registro de las existencias de extracto de CBD en sus instalaciones.
9. Los envases y el proceso de envasado de los productos alimenticios que contienen extracto de cannabidiol deberán cumplir la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa al envasado de los productos alimenticios.
10. El etiquetado de los productos alimenticios que contengan extracto de CBD deberá cumplir la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa al etiquetado de los productos alimenticios envasados; en las etiquetas deberán figurar las siguientes declaraciones:
 - "ADVERTENCIA" en letras no inferiores a 15 mm y dentro de un recuadro rectangular en un color contrastante con el fondo de la etiqueta.*
 - "No deben tomar el producto los niños ni las mujeres embarazadas o en período de lactancia".*
 - "Si presenta síntomas anormales deje de tomar el producto inmediatamente". "Las personas con una hipersensibilidad al THC o el CBD deben tener en cuenta que pueden producirse reacciones alérgicas".*
 - "Puede provocar somnolencia. Evitar conducir o manejar maquinaria pesada".*
11. El nombre del producto alimenticio se certificará mediante una declaración de "Extracto de cannabidiol" o "Cannabidiol" o "CBD" u otra declaración similar como parte del nombre o deberán aparecer juntos.
12. La información nutricional de los productos alimenticios que contienen extracto de CBD deberá cumplir la Resolución del Ministerio de Salud Pública relativa al etiquetado nutricional.(WORLD TRADE ORGANIZATION: Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures, 2021)

En Oceanía, hasta el año 2017, el Código de normas alimentarias de Australia y Nueva Zelanda, incluían al Cannabis spp. entre los productos botánicos prohibidos, por lo tanto, no existía autorización para comercializar este producto o sus derivados como un alimento; sin embargo, en vista de las solicitudes presentadas ante los comités de normas alimentarias de estos países, y bajo el argumento de que diversas partes de la planta no contienen cantidades significativas de THC, se realizaron estudios que permitieron la aprobación de las semillas de cáñamo y sus aceites toda vez que no se encontraron pruebas de efectos adversos para la salud en los seres humanos a niveles bajos de exposición al THC además de su regulación como Novel Food, ya que los productos derivados de Cannabis spp. no eran tradicionales en Australia o Nueva Zelanda ni se conocía un historial de consumo significativo por parte de la comunidad en general. (Autoridad alimentaria de Australia y Nueva Zelanda (ANZFA), 2017)

Entre los estudios realizados previa a la autorización del Cannabis como Novel Food, se encontró la evaluación de la peligrosidad de la exposición al THC, los cuales arrojaron como resultado que aquellos individuos sensibles a esta molécula, requerían una dosis mínima oral de 10 mg y que en promedio se requerían de 15 a 20 mg para provocar algún efecto psicotrópico, por lo que se determinó que el nivel de dosis más bajo para provocar un efecto psicotrópico por parte del THC es de 140 $\mu\text{g}/\text{kg pc x día}$. Además, se determinó la dosis mínima para provocar cualquier tipo de efecto, incluso aquellos no psicotrópicos, estableciendo un nivel mínimo observable (NMOE) de 60 $\mu\text{g}/\text{kg pc x día}$, al cual se le aplicó un factor de incertidumbre de 10 con el fin de tener en cuenta la posible variabilidad en la respuesta, obteniendo una **ingesta diaria tolerable (IDT) de 6 $\mu\text{g}/\text{kg pc x día}$** . (Autoridad alimentaria de Australia y Nueva Zelanda (ANZFA), 2017)

A partir de estos datos se estableció que, si las partes aprobadas de la planta se utilizan como alimentos, el nivel de THC en los productos finales debe ser tal que la ingesta alimentaria de THC no supere los 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal al día. Sobre esta base, se propone un nivel máximo permitido de THC de 10 mg/kg para el aceite de semilla de cáñamo, 5 mg/kg para la semilla de cáñamo, 0,2 mg/kg para las bebidas a base de cáñamo y 0,2 mg/kg para otros alimentos que contienen cáñamo. (Autoridad alimentaria de Australia y Nueva Zelanda (ANZFA), 2017)

Sumado a esto, la Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) estimó la probabilidad de alcanzar el IDT estimado para el THC al ser consumido como parte de un alimento

encontrando que las estimaciones de exposición alimentaria oscilaron entre el 5 y el 26% de la IDT de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal día para las poblaciones australiana y neozelandesa y que la exposición dietética potencial más alta fue de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/día. (Food Standards Australia New Zealand, 2017)

Se estimó además la dosis terapéutica oral más baja (LOHTD) para el CBD en 2 mg/kg/pc x día, como valor orientativo de las estimaciones de exposición dietética segura de esta molécula. (Food Standards Australia New Zealand, 2017)

Adicionalmente, analizaron que cantidad de alimentos debía consumirse antes de alcanzar este valor (LOHTD), encontrando que se requieren alrededor de 6 kg/día de aceite de semilla de cáñamo a 70 kg/día de harina de semilla de cáñamo para alcanzar estos niveles, considerando que no es probable que la población en ninguno de sus grupos exceda el LOHTD definido para el CBD. (Food Standards Australia New Zealand, 2017)

Entre los principales alimentos que se consumen al día de hoy en Australia y Nueva Zelanda con derivados de cáñamo industrial se encuentran las barras saludables, los aceites para ensaladas, el tofu, el queso y las leches no lácteas, galletas, pasteles, y productos de panadería en general. (Autoridad alimentaria de Australia y Nueva Zelanda (ANZFA), 2017)

5.3 Farmacocinética y toxicocinética del CBD en el organismo humano

Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado informes que explican la seguridad del CBD puro, no se ha definido a la fecha por parte de esta Organización, una cantidad o dosis segura; para establecer esta dosis, la FDA considera importante la realización de pruebas de toxicidad y farmacocinética a corto y largo plazo, teniendo en cuenta la ingesta y exposición acumulada esperada, y los posibles métodos de consumo. (Nyland & Moyer, 2022)

Uno de los principales inconvenientes alrededor de las investigaciones de seguridad del CBD es que los resultados no son representativos ya que cada uno tiene particularidades respecto

a los extractos utilizados, las concentraciones de CBD empleadas, los modos de administración, entre otras. (Turck et al., 2022)

Se han demostrado diversas similitudes en cuanto a la ingestión del CBD y el THC, procesos como el patrón de biodisponibilidad sistémica, el patrón metabólico, y la tasa de excreción de metabolitos son similares en ambos tipos de moléculas. (Grotenhermen, 2003); diferentes estudios han arrojado que alrededor del 90% del THC se distribuye al plasma, principalmente a lipoproteínas, donde tiende a acumularse en puntos del cuerpo con mayor grasa muscular almacenándose a largo plazo, sobre todo durante administraciones crónicas y se presume que esta misma actividad sucede con el CBD, al ser también ésta una molécula de naturaleza lipofílica similar al THC. (Grotenhermen, 2003) (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2022).

Las principales vías de administración estudiadas para este tipo de moléculas han sido la endovenosa, la inhalada y la oral, evidenciando que su absorción y biodisponibilidad varía dependiendo de la vía de administración empleada. En este sentido, se conoce que la absorción por vías inhalatoria y endovenosa es la más rápida con C_{max} entre los 3 y 8 minutos tras la administración, y biodisponibilidades al rededor del 35%; por otra parte, por vía oral se ha estimado una absorción variable, pero asociada generalmente a una baja biodisponibilidad variando entre aproximadamente el 6% en condiciones de ayuno y 19% cuando se consume con una comida rica en grasas. (Francesc Pla Juncá, 2022) (Gingrich et al., 2023)

Es bien sabido que el CBD tiene naturaleza lipídica, por esta razón, presenta baja solubilidad acuosa y buena solubilidad sobre lípidos. Se ha evidenciado que vía oral el CBD se encuentra sujeto al metabolismo de primer paso, es decir, en el hígado la mayor parte del CBD se transforma, dando lugar a diversos metabolitos, evitando así que pase directamente al torrente sanguíneo y por tanto a sus dianas de acción; por esta razón la administración del CBD vida oral, reduce su biodisponibilidad en comparación con otras vías de administración (Schaiquevich et al., 2020) (Grotenhermen, 2003). Sin embargo, su absorción en el tracto gastrointestinal es variable, lo que implica que su perfil toxicocinético también lo es; siendo justamente esta variabilidad, lo que ha impedido que entidades como la EFSA, hayan podido a la fecha generar conclusiones

respecto a la seguridad de esta molécula, teniendo en cuenta las diferencias respecto a la biodisponibilidad, concentraciones plasmáticas, distribución y acumulación en tejidos, reflejadas en los diferentes estudios realizados a este respecto, aun empleando una misma vía de administración. (Turck et al., 2022)

Distintos estudios han demostrado que la administración de diferentes concentraciones de CBD con comidas hipercalóricas ricas en grasa resultan en un incremento de la exposición sistémica a la molécula si se compara con su administración en ayunas. En humanos, la administración oral ha sido estudiada a partir del medicamento EPIDIOLEX®, con lo que se pretende tener una concentración y forma controlada y estandarizada del CBD; como resultados generales de este estudio se obtuvieron *T_{max}* entre 3 y 5 horas, además, se evidenció que con respecto al ayuno los alimentos ricos en grasas y calorías aumentaron hasta 5 veces la biodisponibilidad de la molécula y los alimentos bajos en grasa hasta 4 veces. (Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 2023) Una posible explicación a este comportamiento puede ser que la comida rica en grasas aumenta el tiempo del tránsito gastrointestinal y estimula además la secreción de ácidos biliares que emulsionan las grasas y favorecen con esto la absorción del CBD. (Schaiquevich et al., 2020)

Diversos investigadores han estudiado el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad del CBD, comparando resultados obtenidos en diversos tipos de comida, incluyendo alimentos ricos en grasas y calorías, bajos en grasas y calorías, lácteos y sobre estados de ayuno, encontrando que cuanto mayores son los niveles de grasa, mayor es la biodisponibilidad del CBD, sin aumento de los efectos adversos, lo que concuerda con su naturaleza lipofílica. (Nyland & Moyer, 2022)

Siguiendo por esta misma línea, se ha intentado determinar de una manera cuantitativa cual es el efecto de los lípidos en la biodisponibilidad del CBD, encontrando en algunos estudios que cuando se realiza una administración oral en base a lípidos, la biodisponibilidad del CBD aumenta al menos 3x respecto a una solución no lipídica, concluyendo con esto que, el consumo con alimentos grasos debe ser tenido en cuenta en estudios de potencia ya que este tipo de alimentos podría generar problemas de seguridad en la auto dosificación, al aumentar la exposición al CBD. (Nyland & Moyer, 2022)

Por otro lado, Struebin Abbott et al. evaluaron en su estudio “*Cannabidiol and Cannabidiol Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function*” la farmacocinética del CBD a través de diferentes formulaciones para su ingesta. Entre las formulaciones se encontraron:

Comida mixta de macronutrientes con ingestión seguida inmediata de CBD o placebo. El CBD se administró a través de las siguientes formulaciones:

1. Aislado de CBD soluble en agua + sorbitol
2. CBD no soluble en agua + aceite de coco + curcumina
3. Aislado de CBD soluble en agua + goma arábica + maltodextrina
4. Aislado de CBD soluble en agua + goma arábica + sorbitol
5. Aislado de CBD no soluble en agua (polvo cristalino >99%)

Todas las formulaciones contenían 30 mg de CBD en total, y se administraron el 227 mL de agua (Abbotts et al., 2022)

En este estudio se evidenció que la formulación 3: “Aislado de CBD soluble en agua + goma arábica + maltodextrina”, arrojó la menor T_{max} (tiempo necesario para alcanzar máxima concentración plasmática), así como la mayor C_{max} (concentración plasmática). Esto se puede explicar al presumir que la maltodextrina puede modificar favorablemente la presión osmótica, promoviendo el transporte del CBD desde el intestino hacia la circulación directamente, teniendo en cuenta que este compuesto se emplea comúnmente por ejemplo para la entrega de ingredientes activos en bebidas deportivas. (Abbotts et al., 2022).

En un estudio de Taylor L et al., se evidenció que tras la administración de dosis de 700 y 1.500 mg se duplico la exposición sistemática al duplicar la dosis de 700 a 1.500, mostrando una cinética lineal en este rango; además se evidenció que tras dosis únicas y ascendentes de concentraciones entre 1.500 y 6.000 mg de CBD, se alcanzaba una concentración máxima plasmática (C_{max}) entre 3 y 5 horas (T_{max}), independientemente de la concentración suministrada. Se constato además en el estudio que el CBD conserva una cinética no lineal a partir

de una dosis de 4.500 mg (aproximadamente 64 mg/kg/día) y dado que no se observaron diferencias en la vida media de eliminación con las distintas dosis de CBD, se sugiere en el estudio que este comportamiento se puede deber a la disminución de la biodisponibilidad en cuanto se aumentan las dosis de CBD a partir de esta concentración. (Schaiquevich et al., 2020) (Taylor et al., 2018b)

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A la fecha, entidades con reconocimiento a nivel mundial como lo es la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas y el Tribunal de Justicia de la Unión Europea, han flexibilizado su posición respecto a las regulaciones de Cannabis, toda vez que diferentes investigaciones han dado cuenta que moléculas como el CBD no deben considerarse riesgosas para la salud humana. Sin embargo, aunque se han flexibilizado ciertas restricciones aun no es muy claro el panorama de la seguridad de moléculas como el CBD dado que no se han logrado obtener conclusiones claras en los resultados de estudios relacionados con su consumo y debido a esto, las Agencias de Seguridad Alimentaria, han suspendido cualquier evaluación que permita determinar la seguridad de su consumo como un alimento, entre tanto no se tengan datos más claros para tomar una decisión final.

Entre las brechas de conocimiento más importantes que han encontrado las Agencias de Seguridad Alimentaria a nivel internacional, se destaca la diferencia entre los resultados de las investigaciones realizadas respecto a la seguridad del consumo de CBD en matrices alimentarias; las razones principales de esto se han atribuido a la variabilidad en el tipo de planta o de producto a partir del cual se extrae el CBD, así como la pureza y concentraciones empleadas. (Turck et al., 2022)

En este sentido, y con el fin de lograr la disminución de brechas de conocimiento frente a este tema, se hace necesario adelantar estudios que permitan establecer cantidades o dosis de consumo seguras, realizando pruebas de toxicidad y farmacocinética a corto y largo plazo, teniendo en cuenta factores como la exposición acumulada y la variabilidad en los métodos de consumo y estandarizando mínimamente el origen del CBD a emplear, su concentración, los modos de administración, y los rangos etarios para el estudio.

Una preocupación inminente de la FDA a este respecto, es que el uso del CBD en alimentos puede dificultar el control sobre la dosis que las personas consuman del mismo, o que incluso lo puedan consumir por accidente si se trata de un producto de aspecto normal, o incluso llamativo para un niño, por ejemplo. En este sentido se consideran prudentes las siguientes recomendaciones:

1. Permitir la venta de productos con CBD únicamente en dispensarios autorizados y con un registro de compra que permita entre otros, obtener datos de preferencia de consumo, cantidad, y cumplimiento de la edad autorizada para la compra, asociado a una base de datos conectada directamente a entidades de salud que permita hacer seguimiento a estos indicadores y con ello, obtener datos que permitan esclarecer en mayor medida los efectos asociados al consumo de estas sustancias.
2. Prohibir el uso de cannabinoides sintéticos, ya que las brechas de conocimiento sobre los mismos, son aún mayores.
3. No permitir la producción de comestibles del tipo dulce, confitería, chocolates, postres u otros especialmente atractivos para menores de 18 años.
4. Establecer prohibiciones para su consumo en lugares públicos, especialmente en zonas donde haya menores de edad.

Entre tanto, y dada la demanda de productos en el mercado con CBD, debido a las posibles propiedades terapéuticas que se le han atribuido, entidades como la FDA recomiendan la implementación de herramientas de gestión de riesgos con el fin de mitigar los riesgos asociados a su consumo, considerando que el mismo es inevitable, hasta que se cuente con los estudios que permiten definir a ciencia cierta su consumo seguro. Según esta agencia, no se ha encontrado evidencia adecuada para determinar cuánto CBD se puede consumir y durante cuánto tiempo antes de causar algún daño, por lo que deben tomarse medidas restrictivas para el consumo.

Entre las herramientas de gestión de riesgos recomendadas por la FDA se encuentra la utilización de etiquetas claras y precisas que contengan límites de contenido de CBD y medidas de restricción como edad mínima de compra. Teniendo en cuenta esto, en diversos países a nivel mundial, ya se cuenta con aprobación y directrices específicas respecto al consumo de CBD en matrices alimentarias; directrices que podrían servir como línea base para la construcción, implementación y mejora de normatividad asociada al consumo de CBD en alimentos en Colombia, ya que, a la fecha de esta revisión en nuestro país la única directriz al respecto al consumo de CBD es la siguiente: *“Transitoriamente los alimentos y bebidas alcohólicas no deben contener CBD, por lo que su resultado analítico deberá ser no detectable”*

En términos generales, en Estados Unidos no se han establecido a la fecha límites referidos al consumo de CBD en alimentos, pero se busca su control estableciendo un límite para cannabinoides totales de 25 mg/paquete, e indicando claramente la cantidad de CBD y THC en mg/porción y por paquete, así como perfil de cannabinoides completo, con el fin de que se puedan controlar las cantidades consumidas de éstos.

En Japón, el aceite de CBD extraído de tallos y semillas de la planta de Cannabis, no se consideran en sí mismo Cannabis, por lo que no se encuentran regulados por ley, y por tanto se puede usar en alimentos. Por su parte en Hong Kong el CBD libre de THC no se considera una droga peligrosa y por tanto su uso es también permitido en alimentos.

En Tailandia se permite el CBD en alimentos ya que el mismo, no se encuentra en la lista de estupefacientes, siempre y cuando se asegure en los mismos una cantidad de THC <0,2% y el CBD en el extracto empleado como materia prima no se encuentre por debajo del 30% en peso. En este país, además, se tienen a la fecha definidas normatividades claras respecto a las condiciones que deben cumplir los alimentos de CBD, sus fabricantes, desde el proceso de producción hasta el etiquetado de los mismos.

Por último, Australia y Nueva Zelanda, pueden considerarse al igual que Tailandia, uno de los países con mayores avances en cuanto a la normatividad y legalidad del THC y el CBD en alimentos arrojando datos claros del valor de ingesta diaria tolerable (IDT): 6 µg/kg de peso corporal día para el caso del THC, así como el valor de dosis terapéutica oral más bajo para el CBD (LOHTD), definido en 2 mg/kg/pc x día, siempre y cuando provengan de las partes de la planta autorizadas para su uso en alimentos.

A manera de resumen, algunas de las medidas tomadas por diferentes países a nivel internacional que podrían ser evaluadas por Colombia con el fin de lograr un consumo de CBD, son las siguientes:

A nivel normativo:

1. Las autoridades de Inspección, Vigilancia y Control (IVC) y sus respectivas responsabilidades se encuentran bien definidas.

A este respecto en Colombia, a través del artículo 85 del Decreto 2106 de 2019 se asignó la competencia al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de otorgar las licencias de fabricación de Cannabis no psicoactivo y de la conversión del componente vegetal en derivados no psicoactivos, lo cual comprende desde la recepción de la cosecha hasta la elaboración del producto industrial sea cual sea su uso. Con estas licencias se permite la importación, exportación, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución y uso de derivados de cannabis, así como de los productos que los contengan

Por su parte, se asigna a través del mismo decreto, la competencia al Ministerio de Justicia y del Derecho a través de la Subdirección de Control y Fiscalización de Sustancias Químicas y Estupefacientes para expedir las licencias de semillas para siembra y grano, y de cultivo de plantas de cannabis psicoactivo y no psicoactivo.

2. Normatividad específica asociada al consumo de CBD como cannabinoide no psicoactivo en matrices alimentarias.

A nivel productivo:

1. Permitir la producción de productos alimenticios con CBD, únicamente a establecimientos certificados en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), con especial énfasis en la **trazabilidad** del producto hacia adelante y hacia atrás, incluyendo el origen del cáñamo del cual se deriva el CBD empleado en los mismos.
2. Realización de pruebas validadas en laboratorios de ensayo debidamente acreditados, que garanticen que el THC en el producto terminado sea inferior al límite de fiscalización establecido.
3. Abastecimiento de cáñamo del cual se extraiga el CBD a partir de cultivos autorizados y certificados en BPM.

4. Etiquetado:

- Prohibir el uso de etiquetado que pueda considerarse llamativo para menores de edad.

Advertencias respecto a que no se conoce la seguridad del producto y que no podrá ser consumido por mujeres embarazadas, lactantes o menores de edad del tipo: *“El uso de cannabidiol durante el embarazo y la lactancia puede ser dañino”* ó *“No deben tomar el producto los niños ni las mujeres embarazadas o en período de lactancia”*.

“Mantener fuera del alcance de los niños”

“Si presenta síntomas anormales deje de tomar el producto inmediatamente”.

“Las personas con una hipersensibilidad al THC o el CBD deben tener en cuenta que pueden producirse reacciones alérgicas”.

“Puede provocar somnolencia. Evitar conducir o manejar maquinaria pesada”.

- Advertencia respecto a que el consumo del producto puede generar resultados positivos en pruebas de drogas.
 - Indicación exacta de cantidad de THC/paquete y/o THC/porción.
 - Indicación exacta de cantidad de CB/paquete y/o CBD/porción.
 - Indicación de proporción CBD/THC.
 - Declarar perfil de Cannabinoides completos del producto

Teniendo en cuenta, la presunción de que el CBD puede tender a acumularse a largo plazo, principalmente en tejidos ricos en lipoproteínas, podría considerarse apropiado además tener cuenta, respecto a la restricciones para su consumo, que la población con algún porcentaje de obesidad, podría representar otro tipo de población vulnerable, pues pueden encontrarse sujetos en mayor medida a acumulaciones crónicas en tejidos grasos.

En estos aspectos, Colombia ha tenido avances en los últimos años, en lo referente a la normatividad asociada a la producción de derivados de Cannabis no psicoactivos con fines industriales. El Decreto 811 del 2021 que *“tiene por objeto reglamentar la evaluación, seguimiento y control de las actividades de importación, exportación, cultivo, producción, fabricación,*

adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, disposición final y uso de semillas para siembra, componente vegetal, grano y derivados no psicoactivos de cannabis para fines industriales, hortícolas y alimenticios en el marco de la Convención Única de Estupefacientes de 1961 y su Protocolo de Modificaciones de 1972, aprobada mediante la Ley 13 de 1974”, establece claramente los requisitos para la consecución de las licencias respectivas y la ejecución de las actividades productivas sin perjuicios de ley; además, se exige a todos los fabricantes de Cannabis y sus derivados tener un control de Cannabinoides como el THC, el CBD y el CBN, incluyendo sus formas ácidas, isómeros y sales; metodologías analíticas validadas, tanto en las cosechas de Cannabis como en los lotes de derivados que se produzcan; y se indica que éstas metodologías analíticas deberán encontrarse además documentadas en un protocolo de validación de las técnicas analíticas que incluyan mínimamente, curva de calibración, límite de detección, y de cuantificación.

La resolución 227 del 2022 establece, además:

- Los requisitos que debe cumplir la materia prima procedente de cannabis, usada en alimentos y bebidas alcohólicas.
- La exigencia de la implementación de buenas prácticas de manufactura para las actividades de fabricación, procesamiento, preparación, envase, almacenamiento, distribución y comercialización de alimentos que contengan los ingredientes derivados del cannabis; sin embargo aunque se cuenta con estas salvedades, no se realiza especial hincapié en la importancia de realizar una excelente trazabilidad en toda la cadena productiva, desde la adquisición de la materia prima a partir de la cual se extraen los extracto, hasta la comercialización del producto terminado, que permita por un lado verificar que la materia prima provenga de un cultivo de cáñamo aprobado por la legislación vigente con sus respectivas licencias, y por el otro, que la población que está consumiendo el producto final sea la permitida, como si se realiza en otros países a nivel mundial; además, se exige el cumplimiento de normas generales sobre etiquetado de alimentos y materias primas alimenticias; sin embargo, en este punto especialmente existen aún brechas que podrían disminuirse teniendo en cuenta los modelos de legalización y etiquetado implementados en otros países a nivel mundial,

con el fin de evitar el consumo excesivo de estos productos o incluso que sean ingeridos por poblaciones vulnerables.

A pesar de estos avances, en la resolución previamente mencionada se indica textualmente que: *“Los alimentos y bebidas alcohólicas elaborados a partir de los ingredientes descritos en los artículos 109 y 114 de la presente resolución, destinados para consumo humano dentro del territorio nacional, que contengan cannabidiol (CBD) estarán sujetos a la reglamentación que expida el Ministerio de Salud y Protección Social”*, dado que a la fecha, no se han establecido reglamentaciones claras frente al uso de esta molécula en matrices alimentarias, lo cual demuestra la brecha que se tiene actualmente en nuestro país a este respecto.

Entre los aspectos principales que dan lugar a estas brechas de conocimiento no solo en Colombia, si no en diferentes países alrededor del mundo, es como se ha mencionado con anterioridad, la variabilidad de los resultados de estudios respecto a la seguridad del consumo de moléculas como el CBD; por esta razón se hace necesario estandarizar entre otros aspectos, los métodos de análisis, el tipo de ingesta, la naturaleza de los extractos consumidos y las concentraciones de CBD en los mismos, con el fin de poder extrapolar estos resultados a datos y cifras claras que permitan legalizar el consumo de CBD en dosis seguras. Como base para estos estudios, se puede aprovechar el conocimiento actual del THC, toda vez que se ha considerado que ambas moléculas pueden tener comportamientos similares, debido a sus similitudes a nivel molecular, además de los datos compartidos por la Agencia Alimentaria de Australia y Nueva Zelanda respecto a las IDT y LOHDT, para el THC y el CBD respectivamente.

Diferentes estudios han demostrado que la absorción y biodisponibilidad del CBD varía en función del tipo de ingesta del mismo. A través de la ingesta oral el metabolismo predominante es el hepático donde el CBD se transforma a diversos metabolitos antes de llegar a encontrarse disponible a nivel sistémico, por lo que su biodisponibilidad por vía oral disminuye; sin embargo, se ha encontrado que tras su administración con comidas hipercalóricas ricas en grasa se obtiene como resultado un incremento de la exposición sistémica a la molécula si se compara con su administración en ayunas. Se ha evidenciado que con respecto al ayuno los alimentos ricos en grasas y calorías aumentan hasta 5 veces la biodisponibilidad de la molécula y alimentos bajos en

grasa alrededor de 4 veces, sin aumento de los efectos adversos. Una posible explicación a este comportamiento puede ser que la comida rica en grasas aumenta el tiempo del tránsito gastrointestinal y estimula además la secreción de ácidos biliares que emulsionan las grasas y favorecen con esto la absorción y biodisponibilidad del CBD.

En este sentido se hace necesario evaluar los diferentes tipos de metabolitos generados, durante los diferentes metabolismos posibles con el fin de realizar un análisis de riesgos del CBD vs las moléculas derivadas de su metabolismo del mismo, y con esto determinar a ciencia cierta qué tipo de vía otorga mayor seguridad para su consumo.

Estudios como el de Taylor et al., dan cuenta de que posiblemente la biodisponibilidad del CBD puede disminuir en tanto se alcanzan límites máximos en el organismo de alrededor de 64 mg/kg/pc x día; sin embargo, teniendo en cuenta que según la Agencia Alimentaria de Australia y Nueva Zelanda, harían falta cantidades de alrededor de 6 kg/día de aceite de semilla de cáñamo a 70 kg/día de harina de semilla de cáñamo para alcanzar los niveles de LOHDT definida para el CBD, resulta poco plausible alcanzar las dosis estudiadas por los investigadores durante una ingesta real; dicho esto, deberá tenerse en cuenta que a concentraciones inferiores se determinó que la exposición sistémica al CBD, aumenta de manera directamente proporcional a la dosis ingerida.

7. DIFICULTADES Y LOGROS

Si bien el tema del consumo de Cannabis y cannabinoides gana cada vez mayor interés en el mercado mundial, existe poca información a la fecha enfocada en el estudio de la seguridad de su consumo y, sobre todo, pocos estudios a largo plazo que aporten datos claros y con significancia estadística, que permitan tomar posturas y decisiones al respecto. Sin embargo, con el trabajo concienzudo que se desarrolló con este proyecto se logró dilucidar el panorama y los avances que existen actualmente en torno al consumo de CBD, y respecto a los caminos a investigar para esclarecer aún más su seguridad y métodos de administración más apropiados.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Si bien a la fecha se han flexibilizado ciertas restricciones respecto al consumo de CBD, no se han logrado obtener conclusiones claras que permitan definir la seguridad de su consumo; para esto es indispensable lograr ejecutar estudios que permitan disminuir las brechas de conocimiento estandarizando el origen del CBD, su concentración, los modos de administración, rangos etarios para los estudios, y métodos de análisis con el fin de poder extrapolar estos resultados permitiendo tomar decisiones finales respecto a la legalización de consumo de CBD y sus dosis seguras, como ya se ha realizado en Países como Australia y Nueva Zelanda por ejemplo.

En comparación con otros países, Colombia ha tenido avances en los últimos años respecto al consumo de Cannabis, en este sentido las autoridades de Inspección, Vigilancia y Control (IVC) y sus respectivas responsabilidades se encuentran bien definidas y a nivel productivo se han establecido ciertas pautas que permiten estandarizar los lineamientos para su fabricación y comercialización con fines industriales; sin embargo, la normatividad específica asociada al consumo de CBD como cannabinoide no psicoactivo en matrices alimentarias, aun no existe en nuestro país. Adicional a esto, existen brechas aun en aspectos normativos como lo es la reglamentación sobre el etiquetado y dosis máximas permitidas, brechas que podrían disminuirse teniendo en cuenta los modelos de legalización y etiquetado implementados en otros países a nivel mundial.

Es necesario llevar a cabo estudios que permitan definir qué tipo de metabolismo es más seguro para el consumo del CBD, y con esto poder terminar que tipo de matrices alimentarias serían más adecuadas para su administración, teniendo en cuenta que, una vía de administración con comidas bajas en grasa o en ayuno, favorece el metabolismo de primer paso, metabolizando el CBD en otras moléculas y disminuyendo su biodisponibilidad; por otro lado comidas ricas en grasa, favorecen la absorción del CBD y aumentan su biodisponibilidad sistémica.

En este sentido, es necesario definir, por una parte, si las moléculas derivadas del metabolismo de primer paso tienen algún impacto negativo sobre la salud que impliquen tratar de

evitar su ingesta con alimentos que favorezcan esta ruta metabólica y en el caso de la administración con alimentos ricos en grasa, será recomendable además realizar estudios de potencia que permitan definir concentraciones máximas totales en producto final, ya que este tipo de alimentos podría generar problemas de seguridad en la auto dosificación, al aumentar la exposición al CBD.

Este trabajo de monografía aporta información valiosa que puede ayudar a establecer por una lado, que tipo de estudios deben realizarse para tener un panorama más claro respecto a la seguridad del consumo de CBD, además de pautas necesarias para definir reglamentación más clara y robusta para la fabricación y comercialización de alimentos y bebidas destinados para consumo humano que contengan Cannabidiol (CBD) dentro del territorio colombiano.

9. AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer y dedicar a mis abuelos, mi proyecto de grado y mi proyecto de vida, quienes fueron ejemplo de perseverancia, respeto, comprensión, y amor profundo. Espero genuinamente, que desde donde estén, puedan ver mi logros y celebrarlos conmigo como algún día lo soñamos.

10. BIBLIOGRAFIA

- Abbotts, K. S. S., Ewell, T. R., Butterklee, H. M., Bomar, M. C., Akagi, N., Dooley, G. P., & Bell, C. (2022). Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. *Nutrients*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/nu14102152>
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2023). *Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto epidyolex 100 mg/ml solución oral*.
- Ángeles López, G. E., Brindis, F., Cristians Niizawa, S., Ventura Martínez, R., Guadalupe, D., & Ángeles López, E. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. In *Rev Mex Cienc Farm* (Vol. 45, Issue 4).
- Autoridad alimentaria de Australia y Nueva Zelanda (ANZFA). (2017). *Final assessment report [inquiry-s.17] application a360 use of industrial hemp as a novel food*.
- Carcelén R. Mauricio. (2022). *Plan de marketing para la creación de una empresa verde, orientada a la importación y comercialización de semillas de cáñamo, como fuente de fibra natural en la dieta de los usuarios de gimnasios y centros deportivos, dentro del distrito metropolitano de quito*.
- Chayasirisobhon, S. (2020). Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *The Permanente Journal*, 25, 1–3. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.200>
- Congreso de la República de Colombia. (2016). *Ley 1787 de 2016*.
- EFSA, & European Commission. (2023). *Scientific panel on nutrition, novel foods and food allergens - 145th Working Group meeting on Novel Foods*. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/policy_independence.pdf
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/competing_interest_management_17.pdf
- Food & drug administration. (2023). *declaración de la FDA: La FDA concluye que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos no son apropiados para el cannabidiol, trabajará con el Congreso en un nuevo camino a seguir*.
- Food standards australia new zealand. (2017). *Updated estimates of dietary exposure to 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) from foods containing low THC hemp*

- seed (at Approval) – Proposal P1042 Low THC Hemp Seeds as Food.*
<http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/applicationa1039lowt4708.aspx>
- Francesc Pla Juncá. (2022). *Farmacología de la interacción del Tetrahidrocannabinol y Cannabidiol en voluntarios sanos.*
- Garzón P. Sebastian D. (2022). *Factibilidad de introducir al mercado de quito el aceite de cbd y sus derivados.*
- Gingrich, J., Choudhuri, S., Cournoyer, P., Downey, J., & Muldoon Jacobs, K. (2023). Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). In *Food and Chemical Toxicology* (Vol. 176). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113799>
- Grotenhermen, F. (2003). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids.*
- Iftikhar, A., Zafar, U., Ahmed, W., Shabbir, M. A., Sameen, A., Sahar, A., Bhat, Z. F., Kowalczewski, P. Ł., Jarzębski, M., & Aadil, R. M. (2021). Applications of cannabis sativa L. In food and its therapeutic potential: From a prohibited drug to a nutritional supplement. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules26247699>
- Kopustinskiene, D. M., Masteikova, R., Lazauskas, R., & Bernatoniene, J. (2022). Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. In *Antioxidants* (Vol. 11, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox11040660>
- Lara R. Emily. (2022). *“Plan de negocios para la exportación y comercialización de suplementos alimenticios con CBD a américa.*
- Luisa, M., Latorre, R., & Riascos, L. S. (2021). *Modelo de negocio para la comercialización de productos a base de Cannabidiol (CBD) en Colombia.* Universidad Autónoma de Bucaramanga.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2020). *Resolución 0315 de 2020.*
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). *Decreto 811 del 23 de julio de 2021.*
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). *Resolución 227 de 2022.*
- Nadja Vietz. (2022). *Aprobación de productos alimenticios de CBD en la UE.* Harris Bricken.
- National Center for Complementary and Integrative Health. (2019). *Cannabis (Marijuana) and Cannabinoids: What You Need To Know.*
- Nyland, C. R., & Moyer, D. C. (2022). Regulating for Safety: Cannabidiol Dose in Food: A Review. *Journal of Food Protection*, 85(9), 1355–1369. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-374>

- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (2022). *Monografía Cannabis: Consumo y consecuencias*. <https://cpage.mpr.gob.es/>
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2022). *Tendencias de los mercados de drogas (cannabis/opioides)*. www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html
- Pineda E. David. (2021). *Global regulatory trends in CBD use in food and food supplements*.
- Schaiquevich, P., Riva, N., Maldonado, C., Vázquez, M., & Cáceres-Guido, P. (2020). Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias. In *Farmacía hospitalaria : organo oficial de expresion científica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria* (Vol. 44, Issue 5, pp. 222–229). NLM (Medline). <https://doi.org/10.7399/fh.11390>
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018a). A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 32(11), 1053–1067. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018b). A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 32(11), 1053–1067. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>
- Tribunal de justicia (Sala Cuarta). (2020). *Sentencia de 19.11.2020—asunto C-663/18*.
- Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., De Henauw, S., Hirsch-Ernst, K. I., Maciuk, A., Mangelsdorf, I., McArdle, H. J., Naska, A., Pelaez, C., Pentieva, K., Siani, A., Thies, F., Tsabouri, S., Vinceti, M., Cubadda, F., Frenzel, T., Heinonen, M., Marchelli, R., ... Knutsen, H. K. (2022). Statement on safety of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties. *EFSA Journal*, 20(6). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7322>
- U. S food & drug administration. (2022). *What the FDA is Doing to Protect Consumers from Cannabidiol (CBD) in Foods*.
- U. S. food & drug administration. (2023). *FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD)*.

World Health Organization. Management of Substance Abuse Team. (2018). *The health and social effects of nonmedical cannabis use* (Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, Eds.).

World Trade Organization: Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures. (2021). *G/SPS/N/THA/418: "Food Products Containing Cannabidiol Extract."*

Zuleta, P., Martínez, T., Restrepo, D., & Ramos, B. (2021). *Serie Cannabis Legal: Evolución de la normativa mundial.*