



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Cannabis sativa: Propiedades Fisicoquímicas, Farmacológicas y Aplicaciones.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ARACELI BOLAÑOS BISCALLA

ASESORA: Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis.

Cannabis sativa: Propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y aplicaciones.

Que presenta la pasante: Araceli Bolaños Biscalla

Con número de cuenta: 403070538 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de junio de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Mario Arturo Morales Delgado	
VOCAL	M.F.C. María Eugenia R. Posada Galarza	
SECRETARIO	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
1er. SUPLENTE	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
2do. SUPLENTE	Dr. José Juan Escobar Chávez	

Agradecimientos:

- ❖ A la Dra. Flora Adriana Ganem Rondero por brindarme su confianza, disposición, compromiso y su enorme conocimiento, sobre todo por su guía y paciencia para realizar este proyecto, por ser una excelente profesora.
- ❖ A la Universidad Nacional Autónoma de México que me dio la oportunidad de ser parte de ella, se transformó en mi segunda casa, gracias por brindarme un título, trabajo, prestigio y las mejores experiencias, gracias por darme a las personas más importantes de mi vida.
- ❖ A los sinodales: Q. Mario Arturo Morales Delgado, M.F.C. María Eugenia R. Posada Galarza, M. en C. Lidia Rangel Trujano, Dr. José Juan Escobar Chávez; por su tiempo invertido en este trabajo, por sus comentarios y valiosas aportaciones.
- ❖ A todos los profesores por compartir su conocimiento, y experiencia que me hicieron acentuar más el amor a la carrera.
- ❖ A cada uno de mis compañeros y amigos, con los que compartí momentos inolvidables y con los que viví maravillosas experiencias las cuales quedaran como los más preciados recuerdos.
- ❖ Al proyecto PAPIIT IN226119
- ❖ Al proyecto PIAPI1803

Dedicatorias:

- ❖ Para mi mamá **María Juana Lucia**, aunque fue poco el tiempo de vida que compartí contigo, gracias a tus enseñanzas, guía, apoyo y sobre todo gracias a tu amor y dedicación es que he llegado hasta este punto, infinitas gracias por los valores que me inculcaste por darme la vida y por siempre creer en mí, donde quiera que estés, te amo madre.
- ❖ Para mi papá **J. Joel**, mil gracias por tu apoyo incondicional en lo económico, moral, emocional por la comprensión, por no dejar que me diera por vencida, te amo papá, gracias a ambos por darme la mejor herencia que se puede recibir, el conocimiento.
- ❖ Al amor de mi vida, mi esposo **Agustín Antonio**, el destino nos puso en el mismo camino, gracias por caminar a mi lado, por creer en mí y alentarme a ser mejor persona, profesionista, esposa y madre, gracias por tu apoyo económico, moral y emocional, gracias por ser mi compañero de vida, te amo.
- ❖ A mis amados hijos **Gustavo** y **Daniela**, por ser el mejor motor para buscar el éxito en todos los aspectos de mi vida, por ustedes y para ustedes, es este logro, espero ser quien los inspire a ser personas y profesionistas exitosos, los amo.
- ❖ A mi gran amiga **Magali Dánae**, el azar quiso que nos encontráramos para ser no solo amigas y comadres sino para ser hermanas espirituales, gracias por estar siempre, por tu confianza, comprensión, por crecer junto a mí y compartir cada etapa de esta maravillosa aventura llamada vida, a su esposo **Alejandro**, que llegó un día por casualidad y se quedó a formar parte de esta gran familia, gracias compadre por tu amistad.
- ❖ A mis suegros **Lucia** y **Agustín**, a mi cuñada **Luz** y su esposo **Adrián**, que me alentaron a seguir adelante, gracias por todo su apoyo.
- ❖ A la señora **Maru** y a su esposo **Antonio**, por su apoyo, confianza; gracias por creer en mí y en mi familia.

Índice

Lista de Abreviaturas	I
Lista de Figuras	III
Lista de Tablas	IV
Resumen.....	1
1.- Introducción	2
2.- Objetivos.....	4
Objetivo General	4
Objetivos Particulares.....	4
3.- Desarrollo.....	5
3.1 Usos de <i>C. sativa</i> a lo Largo de la Historia	5
3.1.1 China e India.....	5
3.1.2 Persia y Asiria.....	7
3.1.3 Egipto y Judea.....	9
3.1.4 Grecia y Roma	10
3.1.5 Edad Media.....	11
3.1.6 Edad Moderna.....	12
• Europa.....	12
• América	16
3.2- Propiedades y Características de <i>C. sativa</i>	19
3.2.1 Aspectos Botánicos.....	19
3.2.2 Cultivo	21
3.2.3 Composición Química de <i>C. sativa</i>	22
3.2.4 Propiedades de los Cannabinoides.....	30
3.2.5 Mecanismo de Acción	31

3.2.6 Propiedades Biofarmacéuticas de <i>C. sativa</i>	35
3.2.7 Fases de la Cinética de <i>C. sativa</i>	36
3.2.8 Farmacocinética	36
3.2.9 Fase de Absorción.....	37
3.2.10 Fase de Distribución	37
3.2.11 Fase de Metabolismo o Biotransformación	38
3.2.12 Fase de Eliminación o Excreción.....	39
3.2.13 Toxicología	40
3.3.- Preparaciones de <i>C. sativa</i> Utilizadas con Fines Terapéuticos	40
3.3.1 Preparados y métodos de obtención.....	41
3.3.1.1 Extractos o Resinas.	41
3.3.1.2 Obtención con Disolventes	41
3.3.1.3 Extracción Discontinua o Simultánea.....	42
• Maceración	42
• Digestión.....	42
• Infusión.....	42
• Decocción o Cocimiento	42
3.3.1.4 Extracción Continua o Progresiva	43
• Percolación	43
• Destilación	43
3.3.1.5 Obtención con Gases en Condiciones Supercríticas.....	44
3.3.1.6 Aceites y Tinturas	44
3.3.1.7 Otros Preparados.....	44
• Rimonabant.....	45
• Dexanabinol.....	46

• Nabilona.....	46
• Sativex	47
• Cannabidiol.....	47
• Tetrahidrocannabinol.....	48
• Dronabinol	48
3.4.-Aplicaciones Farmacológicas de <i>C. sativa</i>	50
3.4.1 Enfermedad Neurodegenerativa	52
3.4.2 Enfermedad de Alzheimer	54
3.4.3 Enfermedad de Huntington.....	55
3.4.4 Enfermedad de Parkinson	56
3.4.5 Enfermedad de Esclerosis Múltiple	58
3.4.6 Enfermedad de Esclerosis Lateral Amiotrófica	59
3.4.7 Capacidad Antitumoral de los Cannabinoides.....	59
3.4.8 Náuseas y Emesis por Quimioterapia	62
3.4.9 Sistema Inmune.....	62
3.4.10 Dolor	64
3.4.11 Asma Bronquial	65
3.5.-Sistemas Terapéuticos de Liberación y Vías de Administración de <i>C. sativa</i>	66
3.5.1 Inhalación.....	67
3.5.2 Oral, Oromucosal, Sublingual	69
3.5.3 Vía Tópica.....	70
3.5.4 Vía Rectal	70
Análisis de Resultados y Conclusiones	72

Referencias

Lista de Abreviaturas

- a.C** Antes de Cristo
- ACH** Acetilcolina
- AEA** N-araquidonil etanolamina
- 2-AG** 2-araquidonil glicerol
- AINEs** Antinflamatorios no esteroideos
- AMP_C** Adenosín monofosfato cíclico
- AMT** Transportador de membrana de anandamina
- BHE** Barrera hematoencefálica
- CAG** Citosina-adenina-guanina
- CBC** Cannabicromeno
- CBD** Cannabidiol
- CBE** Cannabielsoina
- CBG** Cannabigerol
- CBGM** Monometileter cannabigerol
- CBL** Cannabiciclol
- CBN** Cannabinol
- CBND** Cannabinodiol
- CBT** Cannabitriol
- d.C** Después de Cristo
- C. indica** *Cannabis indica*
- COX-2** Ciclooxygenasa 2
- C. sativa** *Cannabis sativa*
- DA** Dopamina
- Da** Dermatitis atópica
- DAG** Diacilgliceroles
- DAGL** Diacilglicerol lipasa
- EA** Enfermedad de Alzheimer
- EH** Enfermedad de Huntington
- EP** Enfermedad de Parkinson
- FAAH** Hidrolasa de ácidos grasos

GABA Acido γ -aminobutírico
GPCR Receptores unidos a proteínas G
5 – HT Hidroxitriptamina o Serotonina
IFN – γ Interferón gamma
IL Interleucina
LDL Lipoproteínas de baja densidad
MAGL Monoacilglicerol lipasa
MAPK Mitogen activated Protein Kinase
NA Noradrenalina
NAEs N-aciletanolaminas
NArPE N-araquidonil fosfatidiletanolamina
NK Asesino natural
NMDA N-metil-D-aspartato
P Presión
RCB 1 Receptor Cannabinoide subtipo 1
RCB 2 Receptor Cannabinoide subtipo 2
SE Sistema endocannabinoide
SCE Sistema endocannabinoide endógeno
SI Sistema Inmune
SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC Sistema Nervioso Central
SP Una especie dentro de un género
T Temperatura
THC COOH Acido Tetrahidrocannabinol - 11-oico
THC Tetrahidrocannabinol
 Δ 8-THC Delta 8- Tetrahidrocannabinol
 Δ 9-THC Delta 9- Tetrahidrocannabinol
 Δ 10 α -THC Hexilo Pirahexil
 Δ 9-THCV Delta 9-Tetrahidrocannabivarina
TNF - α Factor de necrosis tumoral
VR1 Receptor vaniloide

Lista de Figuras

Figura 1. *C. sativa*

Figura 2. Cannabinoides presentes en *C. sativa*

Figura 3. Terpenos presentes en *C. sativa*

Figura 4. Flavonoides presentes en *C. sativa*

Figura 5. Alcaloides presentes en *C. sativa*

Figura 6. Estilbenos presentes en *C. sativa*

Figura 7. Amidas fenólicas y lignanamidas presentes en *C. sativa*

Figura 8. Sistemas Nervioso Central

Figura 9. Neurona

Figura 10. Sistema Inmune

Lista de Tablas

Tabla 1. Cannabis y derivados

Tabla 2. Usos farmacéuticos del *C. sativa*

Resumen

La *C. sativa*, (figura 1) es una planta que se puede aprovechar casi en su totalidad, pues proporciona fibras textiles, combustible, alimento, siendo además una fuente de medicamentos, cuyos principios activos son los cannabinoides, también conocida popularmente como marihuana, Cannabis, cáñamo, maría; es una planta reconocida por sus propiedades psicoactivas y medicinales, usada desde la antigüedad, para tratar una multitud de dolencias. La planta pasó de ser recolectada a ser cultivada e incluso se discute si fue el primer ejemplo de domesticación, encontrándose ampliamente distribuida en regiones templadas y subtropicales del mundo. En México, su distribución incluye los estados de Chiapas, Chihuahua, Colima, Distrito Federal, Durango, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Querétaro, Sinaloa, Sonora, Yucatán y Zacatecas. Una de las variedades cultivadas de la *C. sativa* de mayor aceptación y propagación en México es la “Acapulco Gold”, que se reconoce por su característico color dorado en las hojas. Es considerada una variedad de grado especial por su alta concentración de cannabinoide (López, Brindis, & Niizawa, 2015).

La *C. sativa* es una planta que merece ser estudiada desde el punto de vista terapéutico; con el aislamiento de sus principios activos y el descubrimiento del sistema endocannabinoide a finales del siglo XX, surge el interés por la planta debido a la interacción en las funciones fisiológicas básicas del organismo, que le brindan propiedades analgésicas, antitumorales, antieméticas, antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras y anticonvulsivantes, con el fin de apoyar con mayor eficiencia a los pacientes; por lo que con el presente trabajo se pretende apostar a la construcción de un uso responsable.

1.- Introducción

La *C. sativa* es una planta que se puede aprovechar casi en su totalidad, pues proporciona fibras textiles, combustible, alimento, siendo además una fuente de medicamentos. La planta pasó de ser recolectada a ser cultivada y se perfeccionó para su explotación gracias a su cultivo. Los primeros botánicos chinos describen la existencia de plantas femeninas y masculinas (Ferrer, 2005).

C. sativa, es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae, clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus, posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica* (Missouri Botanical Garden, 2013).

Desde la antigüedad se han tratado de aprovechar las propiedades curativas que han sido asociadas a su consumo, dentro del marco limitado por los conocimientos médicos existentes en cada época, por otro lado, los efectos que podía producir sobre el cerebro del individuo, fueron dirigidos, en algunas ocasiones hacia la práctica religiosa, mientras que en otras lo han sido simplemente para la búsqueda de placer. A lo largo del tiempo, los cannabinoides han pasado por etapas de uso generalizado, a otras de un uso más restringido o incluso de prohibición en los países que podríamos considerar como sus consumidores tradicionales. La información existente sobre las propiedades químicas de los cannabinoides y su mecanismo de actuación en el organismo hacen que en los últimos años hayan aumentado el interés por profundizar en las aplicaciones médicas de los mismos, estando relacionadas con el descubrimiento de la existencia de un sistema cannabinoide.

Con la incorporación del empleo de cannabinoides sin efectos psicoactivos y la utilización de vías adecuadas de administración, el Cannabis puede convertirse en un fármaco de uso más habitual y contribuir a mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

La presente revisión es una recopilación de información que pretende concientizar sobre el uso terapéutico de la *C. sativa*, incluyendo los mecanismos de acción y su utilidad para múltiples patologías.

2-. Objetivos

Objetivo General

- Llevar a cabo una revisión biblio-hemerografica sobre las propiedades y características químicas y farmacológicas de *C. sativa* y sus aplicaciones terapéuticas, con el fin de ofrecer a la comunidad universitaria, un documento en español que permita visualizar las posibilidades de aplicación de este compuesto en el campo de la medicina.

Objetivos Particulares

- Mencionar los diferentes usos de la *C. sativa*, a lo largo de la historia.
- Conocer las propiedades químicas y biofarmacéuticas de la *C. sativa*.
- Describir las preparaciones de *C. sativa* utilizadas con fines terapéuticos.
- Describir las diferentes aplicaciones farmacológicas de la *C. sativa*.

3.- Desarrollo

3.1 Usos de *C. sativa* a lo Largo de la Historia

La *C. sativa* es una planta cuyos usos, tanto medicinales como recreativos, se conocen desde hace siglos, en consecuencia se considera necesario analizar los usos medicinales que ha tenido a lo largo de la historia.

3.1.1 China e India

La *C. sativa* ha sido utilizada en China desde hace unos cinco mil años. Su cultivo en este país estuvo generalmente relacionado con la obtención de fibra así como el aceite de sus semillas (Camp, 1936).

Existen diversos libros en los que se indica la relación que tuvo esta planta con la medicina en aquel país. El emperador Huang Ti (2600 *a.C.*) es considerado como el autor de un libro de medicina titulado “*Nei Ching*”, algunas de cuyas recetas se han conservado hasta la actualidad en el que aparece la primera referencia documentada sobre las aplicaciones médicas del Cannabis.

Otro texto médico escrito por el emperador Shen Nung, describe unas trescientas medicinas entre las que se encuentra el Cannabis, que en chino se expresa con la palabra “*Ma*”. El término “*Ma*” tiene una connotación negativa lo que podría indicar la existencia de un conocimiento acerca de las propiedades psicotrópicas indeseables de la planta (L & H, 1974).

El Cannabis era recomendado para tratar la malaria, el beri-beri, el estreñimiento o las alteraciones menstruales (Touw, 1981).

Algunas de estas aplicaciones médicas, han encontrado una justificación en las investigaciones realizadas en la actualidad sobre los mecanismos de acción de los cannabinoides.

Así ocurre con la utilización de las pepitas del cáñamo, el aceite y el jugo de sus hojas, las propiedades antibióticas atribuidas a las aplicaciones tópicas de los cannabinoides (Kabelic, Krejci, & Santavy, 1960).

Su uso en enfermedades de la piel, como úlceras, heridas, erupciones, así como antihelmíntico podría relacionarse con la similitud existente entre la estructura de los cannabinoides y la del hexilresorcinol, que es uno de los fármacos utilizados como antihelmínticos. En cuanto a su presencia en la India, se sabe que el Cannabis formaba parte del acervo religioso de los arios, tribu nómada que invadió ese país hacia el año 2000 *a.C.* Su nombre es mencionado en los Vedas sagrados y aparece relacionado con el dios Siva, del que se dice “que trajo la planta para el uso y la alegría de su pueblo”.

En el Atharvaveda (cuarto libro de los vedas), escrito entre el 1500 y el 1200 *a.C.*, la planta es descrita como una hierba sagrada (Chopra & Chopra, 1957). El bhang, es una bebida fabricada con semillas del Cannabis y de otras especies, siendo mencionado como una hierba ansiolítica.

La planta no solo fue utilizada en la realización de rituales religiosos, sino que también se apreciaron sus propiedades medicinales, cuyo poder curativo se extendía a muy diversos tipos de enfermedades, los efectos beneficiosos de la planta eran atribuidos por los hindúes a la bondad de los dioses, por lo que la medicina aparecía estrechamente relacionada con la religión, como se describe en el Ayurveda, que era un suplemento de los Vedas (Cambell,J, 1894).

Las hojas de la *C. sativa* eran recomendadas como anti flemático, como remedio para el catarro crónico acompañado de diarrea y como una cura para la fiebre biliar.

El término “antiflemático” tenía para los hindúes un sentido bastante más amplio que el actual, la “flema”, junto con el espíritu y la bilis eran las tres sustancias elementales del cuerpo (Chopra & Chopra, 1957).

El uso de los cannabinoides estuvo muy extendido para calmar el dolor y como febrífugo mediante una aplicación local u oral, aplicando cataplasmas en las zonas relacionadas con el dolor; en algunas regiones de la India su uso se amplió a la mejora del estado físico y mental, se pensaba que servía para aumentar el apetito y como tónico general, para aliviar la fatiga, como diurético, para reducir el delirium tremens, disminuir la hinchazón de los testículos o actuar como un afrodisiaco (Chopra & Chopra, 1957).

Las drogas derivadas de la Cannabis fueron usadas en el tratamiento de los calambres, convulsiones infantiles, dolores de cabeza, entre los que se incluye la migraña, histeria, neuralgia, ciática y tétanos (O'shaugnessy, 1841).

En relación con el uso de los derivados del Cannabis en la disentería y en el cólera, hoy se conoce que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) reduce la movilidad intestinal, lo que ayudaría a explicar su utilidad terapéutica. En el caso de las enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio se utilizaba el Cannabis en la fiebre del heno, bronquitis, asma y para la tos, los datos indican que al menos en relación con el asma, la tradición india tenía una base real.

3.1.2 Persia y Asiria

El uso del Cannabis se extendió desde la India a Persia y Asiria en la octava centuria *a.C.* Aunque no hay pruebas de que Zaratrusta (siglo VII *a.C.*), que fue el fundador del pensamiento religioso persa, recomendara el uso de la Cannabis, hay evidencias de su utilización religiosa y de la importante contribución de la intoxicación cannábica al éxtasis chamánico. Es posible que el papel que tuvo el hachís en el misticismo islámico fuera debido a la influencia iraní preislámica (Eliade, 1964).

El uso terapéutico de la Cannabis en la antigua Persia, es mencionado varias veces en la “Historia de la Farmacia” de Schulenz; en Asiria era conocido como “quanabu” o “kanabas”.

En varias tablas que se han conservado desde el reinado de Asurbanipal (669 a 626 *a.C.*) aparecen en escritura cuneiforme diversos nombres para la Cannabis, principalmente asociados al término “azallu” (Campbell & Thompson, 1949).

Los sumerios, que fueron los pobladores más antiguos de Mesopotamia, donde se instalaron unos 4000 años *a.C.*, usaban un nombre similar “azalla”, lo que indica un origen muy antiguo para este término. A finales del siglo VIII *a.C.*, es mencionado por primera vez el término “qunnabu”, en referencia a determinados ritos, en los que se utilizaba junto con la mirra, que es una resina aromática relacionada con el incienso. La Cannabis también fue utilizada con fines médicos formando parte de diversos tipos de ungüentos o siendo añadido al agua en aquellos tratamientos en los que se utilizaba el baño con fines terapéuticos. Sus vapores fueron usados en una enfermedad que era conocida como “envenenamiento de las piernas”, y que posiblemente corresponda a la artritis. Disuelto en la bebida o mezclado con los alimentos fue prescrito para la “depresión del espíritu”, para la impotencia, para las piedras renales y para ciertos tipos de hechicerías. Un tipo de cerveza que contenía sus semillas, junto con menta y azafrán, era dado en cierta dolencia femenina, cuyos síntomas eran parecidos a lo que actualmente se denomina amenorrea (Mechoulam & Boca, 1986).

Herodoto (485-425 *a.C.*), describió cómo el cáñamo crecía en Escitia en forma salvaje y cultivada y era utilizado por los escitas, tribu guerrera que vivía en las proximidades de los mares Caspio y Aral. Estos pueblos “bárbaros” se intoxicaban, durante sus ritos funerarios, con semillas del cáñamo sobre piedras enrojecidas por el calor (Nash,G, 1973).

La misma costumbre, sin estar asociada a ceremonias funerarias, era realizada por los habitantes de algunas islas situadas en el río Aras, en la Armenia turca (Brunner,T, 1973).

3.1.3 Egipto y Judea

Algunos autores consideran que el Cannabis no fue conocido por los egipcios (Peters & Nahas, 1999). Otros han indicado su utilización en el incienso y como medicina oral para “beneficio de las madres y de sus hijos” con el propósito de prevenir la hemorragia en el parto; tal y como era usado en otras culturas, se utilizó en enemas donde aparecería mezclado con otras hierbas y con miel, en la medicación de los ojos, en ungüentos y en vendajes, la planta habría sido usada también como fibra, la referencia por algunos investigadores al uso religioso como incienso, costumbre similar a la que ocurría en Asiria, está a favor de la idea de su conocimiento por parte de los egipcios, no hay ninguna evidencia directa de que la Cannabis fuera conocida en la antigua Judea (Harrison, 1966).

Parece improbable que los antiguos judíos no tuvieran noticias de la existencia de los cannabinoides y de sus propiedades médicas y hedonísticas, así como de sus usos rituales. Una primera fuente de conocimiento podría haber sido el contacto mantenido con los egipcios, en cuyo suelo permanecieron muchos años hasta el 1220 *a.C.* En el caso de que los egipcios no hubieran utilizado estas sustancias, los escitas podrían haber sido los correos de esta información, dado que en su marcha hasta Egipto atravesaron Palestina entre el 630 y el 610 *a.C.*

La influencia del imperio asirio sobre Judea fue muy importante durante diversos periodos de tiempo, en los que la sometieron a su dominación, por lo que el Cannabis, como medicina o como droga, debió ser usado, cuando menos por sus clases dirigentes; tras la muerte de Asurbanipal y la posterior decadencia de su Imperio, el rey judío Josías trató de erradicar todas las influencias paganas que hubieran impregnado la vida de los judíos.

Si el hachís se encontraba entre los símbolos de la laxitud moral asiria, no es de extrañar que esa palabra hubiera sido borrada de la Biblia, lo que explicaría la extraña ausencia de este símbolo en el libro sagrado para los judíos (Mechoulam & Boca, 1986).

3.1.4 Grecia y Roma

Los griegos como los romanos cultivaron el cáñamo por su fibra, que era utilizada para la fabricación de cuerdas y de velas. Los médicos griegos conocieron algunas propiedades medicinales del cáñamo entre las que se encontraba la producida por una mezcla de Cannabis, cenizas y miel para el tratamiento de algunas ulceraciones. Sus usos medicinales son indicados al principio de la Era Cristiana. Plinio “El Viejo” (23-79 d.C), que era un naturalista romano, describió su uso detalladamente en su obra *Nature Historiarum Libri XXXVII*: En este texto se dice que “Sus semillas hacen a los genitales impotentes; su jugo expulsa de las orejas cualquier gusano que haya entrado en ellas, pero a costa de un dolor de cabeza, su raíz, cocida en agua, alivia los calambres en las articulaciones, así como la gota y otros dolores similares” (Brunner, T, 1973).

Dioscórides, que murió en el año (90 d.C), estudió las plantas de diversos países; recopiló sus estudios en “*De Materia Médica*”, obra considerada durante siglos como la más importante en botánica médica, en ella describió dos tipos de Cannabis uno utilizado para hacer cuerdas de gran resistencia, y cuyo jugo era bueno para el dolor de oídos, las raíces del otro tipo servían para ablandar las inflamaciones, disolver los edemas y disipar lo que él denominó “materia dura” de las articulaciones.

Galeno (131-200 d.C), que fue el médico griego más famoso de la primera época cristiana, utilizó diversos preparados vegetales como medicamentos; escribió dos libros “De Anatomicis Administrationibus Libri XV” y “De Usu Partium Corporis Humanis Libri XVII”, en ellos, indicó que las semillas de la *C. sativa* eran “de digestión pesada y nociva para el estómago y la cabeza”; indicó que su jugo era un analgésico para los dolores causados por la obstrucción del oído y que aliviaba los músculos de las extremidades, aunque también podía producir una conversación carente de sentido.

3.1.5 Edad Media

En la Edad Media no se produjo ningún avance significativo en el conocimiento y uso de las drogas Plinio, Dioscórides y Galeno fueron durante siglos la principal fuente de conocimiento farmacológico para los médicos del Oriente y de Europa.

Peter Schoffer en su herbario “Der Gart Der Gesundheit” publicado en Mainz en 1485 indicaba varias aplicaciones médicas de la planta (Schoffer, 1485).

En Inglaterra, John Parkinson, quien era el herbalista real, describió en 1640 diversas propiedades terapéuticas del cáñamo, citando las descritas por Galeno y Dioscórides, así como a diversos herboristas de los siglos precedentes al suyo, como Matthiolus, Tragus, Ruellius, Fuschius y Lugdunensis (Parkinson, 1640).

En relación con el Islam, el profeta Mahoma, que había prohibido el vino, no dijo nada sobre los derivados del Cannabis, lo que permitió la expansión de su consumo en los territorios conquistados hacia Persia por un lado y hasta la Península Ibérica por el otro; “Hashish”, que significa hierba en árabe, fue el nombre utilizado para designar al extracto de la Cannabis.

La medicina árabe pudo haber sido influenciada por la medicina india y por los dogmas médicos grecoromanos de los siglos I y II d.C. En la Edad Media los árabes fueron los “divulgadores de los clásicos grecolatinos” y mantuvieron estrechos contactos con la India; como evidencias, el gran califa Haroun-al-Rashid hizo traer a sus dominios médicos hindúes para que organizaran una escuela de medicina en Bagdad (Durant, 1942).

Durante el periodo del apogeo islámico, los médicos árabes describieron otros usos medicinales para el Cannabis, aparte de los indicados por Dioscórides y Galeno. Al-Razi (900 años d.C) preconizaba su uso para el oído, para la flatulencia y para curar la epilepsia. Al-Badri (1251 d.C) recomendaba el hachís para estimular el apetito y producir el deseo de tomar dulces.

Mucho tiempo después, en una farmacopea del siglo XVII era prescrito para una amplia variedad de dolencias, siendo también mencionadas la euforia y la letargia producidas por la droga (Rosental, 1971).

Según Ebn-Beitar “la gente que la usa habitualmente ha probado sus efectos perniciosos: debilita sus mentes, lo que les lleva a la manifestación de sentimientos maníacos, y les conduce en algunos casos a la muerte” (Watson, 1938).

Maimonides filósofo y médico judío, que residió mucho tiempo en el Cairo, aunque lo menciona en su “Glosario de nombres de drogas”, no realiza ningún tipo de indicación terapéutica (Maimonides, 1979).

3.1.6 Edad Moderna

- **Europa**

El consumo del Cannabis llegó hasta la Península Ibérica a través del norte de África, tras ser conquistada esta por los árabes, no alcanzando una presencia significativa, sobre todo en los reinos cristianos (Nahas, 1982).

Los datos sobre el consumo de los preparados de Cannabis en Europa son escasos durante la Edad Moderna y han sido descritos junto a los de la Edad Media. En el siglo XIX es cuando aparecen los primeros datos contrastados sobre el Cannabis, su uso se popularizó en Gran Bretaña en relación con sus propiedades curativas; el divulgador fue O`Shaughnessy, que había residido en la India como médico del ejército colonial inglés y había observado la utilización que se hacía de esta droga para el tratamiento de la rabia, el reumatismo, la epilepsia y el tétanos (O`shaughnesy, 1842).

A su vuelta a Inglaterra este doctor administró extractos de resina de Cannabis disuelta en etanol, que era conocido como “tintura de Cannabis” a pacientes con tétanos, reumatismo, rabia, convulsiones infantiles, cólera o delirium tremens, las altas dosis utilizadas en los primeros pacientes con reumatismo que fueron tratados con este preparado produjeron en ellos efectos laterales como catalepsia o un comportamiento incontrolable; tras la disminución de la dosis, se obtuvieron resultados positivos; las dosis altas de tintura de Cannabis fueron más útiles en otros tipos de dolencias y fueron capaces de controlar las convulsiones y los espasmos asociados a la rabia y al tétanos; se obtuvieron resultados positivos en las convulsiones infantiles, en el tratamiento del cólera, estos estudios también permitieron comprobar sus propiedades anti-vomitivas. Los estudios de O`Shaughnessy facilitaron la incorporación del cáñamo hindú a la farmacopea inglesa y posteriormente, aunque en menor extensión a la de otros países europeos y a la de los Estados Unidos; su utilización en estos países sirvió para corroborar el poder analgésico de la tintura de cáñamo, en particular en la ciática y en los dolores reumáticos y dentales; se describió la mitigación de varios tipos de espasmos, el alivio de los paroxismos asmáticos, los efectos hipnóticos y la facilitación del parto al aumentar la fuerza de las contracciones uterinas.

Los extractos de Cannabis utilizados no parecían ser lo bastante fuertes para producir efectos psicoactivos, aunque a concentraciones altas se describió la aparición de psicotoxicidad. Por otro lado, la amplia variabilidad existente en la potencia de los diferentes extractos obtenidos de la planta, dificultaba la obtención de resultados reproducibles (Reynolds, J, 1890).

En la India, el que los médicos ingleses dispusieran de un Cannabis fresco y de alta calidad, les permitió añadir a los usos recomendados en Inglaterra el tratamiento de la diarrea y de la adicción al opio y al cloral, disolución de cloro en etanol que era utilizada como anestésico.

Desde 1971, el uso del Cannabis fue controlado por la denominada “Acta de Drogas de Abuso”, que prohibía la utilización médica tanto de la hierba como de sus constituyentes activos, los cannabinoides, cuya utilización ya había sido desterrada de la práctica médica hacia 1932, año en el que fue eliminada de la Farmacopea Británica; diez años después, lo fue de la de los Estados Unidos y 34 años después de la Farmacopea India; debido a la controversia sobre sus acciones alucinógenas sobre el cerebro que habían eclipsado sus posibles usos médicos (Evans,F, 1997).

El aislamiento de la morfina en 1803, la síntesis de la heroína en 1874 y la introducción de la aguja hipodérmica en 1853 llevó a una aplicación más rápida y efectiva de los opiáceos. La llegada de otros fármacos con acción analgésica, como la aspirina y los barbitúricos, llevó a un segundo plano el consumo de los cannabinoides (Notcutt, Price, & Chapman, 1997).

En la Europa continental, el cultivo de Cannabis tenía como fin la producción de fibra para fabricar cuerdas, alpargatas y tejidos, alcanzando su máximo apogeo en la segunda mitad del siglo XIX. Durante este período de tiempo fue raramente utilizado como medicamento, pese a conocerse sus propiedades curativas. En Francia si hubo un flujo importante de datos sobre el Cannabis, relacionado con la expedición de Napoleón a Egipto.

Sus soldados, tras el regreso a Francia, contaban historias sobre el “paraíso” fácilmente alcanzable después de haberlo fumado o de haber comido pasteles en los que aparecía mezclado con miel. M. Rouyer, que acompañaba como farmacéutico al ejército francés, redactó un informe sobre las plantas utilizadas por la medicina popular egipcia en el que se explicaba el uso de las flores y las hojas de la *C. sativa* para su consumo recreacional (Rouyer, 1810).

En 1846 se fundó en París del denominado “Club Des Hachichins”, cuyos miembros más conocidos fueron Teófilo Gautier y Carlos Baudelaire; en este club, se practicaba el consumo de los cannabinoides en su faceta psicoactiva, a la búsqueda de las “emociones del espíritu”, su influencia cultural fue considerable sobre todo en la literatura. Las propiedades intoxicantes del Cannabis fueron descritas en 1840 por Jacques-Joseph Moreau; médico considerado como el padre de la psicofarmacología, describió en su libro “Du Hashish Et de L’aliénation Mentale”, los síntomas y sentimientos que experimentó tras el consumo de unos 30 gramos de una preparación de este compuesto, obtenida por la ebullición en agua con mantequilla de los brotes florecidos de la planta, el producto resultante era posteriormente endulzado con azúcar y aromatizado con frutas; Moreau describió los ocho síntomas cardinales observados tras la intoxicación con hachís: “Inexplicables sentimientos de felicidad, disociación de ideas, errores en la apreciación del tiempo y del espacio, exacerbación del sentido del oído, ideas fijas, alteración de las emociones, impulsos irresistibles e ilusiones o alucinaciones”. Este libro fue la primera publicación sobre “Psiquiatría Experimental”, proponiendo el autor que en algunos casos la intoxicación con hachís podía ser considerada como un modelo de enfermedad psiquiátrica (Moreau, 1973).

La terapéutica británica, utilizó la Cannabis en diversas prácticas médicas, corroborando la importancia de su uso como oxitócico y el éxito de su aplicación a pacientes con hemorragias uterinas. Otros médicos franceses describieron la utilidad del Cannabis como diurético y en el tratamiento de los dolores de tipo reumático y ocular (Mechoulam & Boca, 1986).

En Alemania hay referencias de su utilización en algunos casos, en los desórdenes gástricos, dosis bajas de un extracto, que no producía efectos desagradables, aliviaba el dolor y aumentaba el apetito. También mitigaba el vómito y los calambres del vientre (Sée, G, 1890).

Fröhmüller (1860) propuso su uso como anestésico, en las enfermedades inflamatorias agudas y en las afecciones ocasionadas por tifoidea.

- **América**

La Cannabis fue introducida en los Virreinos de Perú y de México por los conquistadores Españoles, en Canadá y Estados Unidos por los colonos franceses e ingleses. En todos estos países la planta fue usada inicialmente para la obtención de fibra; sus propiedades intoxicantes fueron descubiertas posteriormente.

En Brasil, los esclavos africanos empezaron a fumar marihuana en el siglo XVII; el consumo de “riamba”, que era el nombre que recibía, no fue adoptado ni por los colonos portugueses ni por los indios. Durante el siglo XIX, pasó a Centroamérica y a México donde fue consumido por las poblaciones agrarias indígenas (Peters & Nahas, 1999).

En México, el uso de *C. sativa* se remonta a la época de la Colonia, donde se estableció su cultivo para la obtención de fibras textiles, principalmente. En 1531, de acuerdo a Juan de Torquemada, don Sebastián Ramírez de Fuen-Leal como Presidente de la Real Audiencia de la Nueva España, determinó que se pusiera “especial ánimo en plantar frutas de castilla, cáñamo y lino” (Torquemada, 1983).

Los indígenas la sembraban en sus solares para uso medicinal y, debido a sus propiedades psicoactivas, la conocían con el nombre de “*pipiltzintzintlis*”, refiriéndose a las hojas y semillas de la planta (Campos, I, 2012).

Los otomíes la utilizan para el diagnóstico de las enfermedades, así como para su curación y prevención; en la época de la independencia se popularizó su uso con propósitos medicinales y para rituales mágico-religiosos. Hasta la fecha, su principal uso medicinal en México es en el tratamiento del reumatismo; en el que se utiliza un preparado con las hojas secas de la planta maceradas en alcohol etílico con ajo y hojas de tabaco, el cual se aplica mediante fricciones en la parte afectada (Argueta, Zolla, & Matas, 2009).

Los migrantes mexicanos que se establecieron en Texas y en Luisiana lo pasaron a Estados Unidos; el uso de Cannabis se extendió a otros sectores pobres de la población. Cuando los negros popularizaron el jazz en Nueva Orleans, la marihuana pasó a ser parte integrante de esta forma de expresión cultural y su uso se extendió por aquellos sitios donde se escuchaba este tipo de música. En Estados Unidos el tipo de Cannabis productor de fibra fue cultivado desde 1720 hasta finales del siglo XIX para la fabricación de sogas, cordeles y lona para velas; el aceite de las semillas era utilizado para hacer jabones y pinturas. Durante la segunda guerra mundial la gran necesidad de fibra para cuerdas y lonas hizo reanudar su cultivo. La posterior aparición de la fibra sintética volvió a eliminar su producción industrial. Los médicos norteamericanos imitaron a sus colegas ingleses en la prescripción de Cannabis en el tratamiento de diversas enfermedades como epilepsia, reumatismo, calambres menstruales, cólera, convulsiones, histeria, depresión, demencia, tétanos, gota, neuralgia y hemorragia uterina. Aulde narró los efectos anti vomitivos del Cannabis, indicando que cuando se administraba a pacientes con delirium tremens detenía el vómito y les hacía caer gradualmente en el sueño.

En el Merck Índice de 1896 aparecían 6 tipos de preparaciones diferentes que contenían Cannabis; preparaciones como la tintura y el extracto de Cannabis estaban reconocidas como drogas legales y aparecieron en la Farmacopea de los Estados Unidos entre 1850 y 1942.

Aunque permanecieron en ella hasta 1942 y en el Merck Índice hasta 1950, su uso estaba prácticamente abolido desde 1937. En este año se puso el Cannabis bajo control federal, lo que condujo a la prohibición de su uso, pese a ello, la marihuana se continuó consumiendo de forma clandestina, hasta la gran eclosión de los sesenta, coincidiendo con el movimiento hippy; en ese momento, se produjo un aumento considerable de su consumo, principalmente entre los estudiantes universitarios, que lo utilizaron por sus propiedades recreativas y no por sus valores médicos. El consumo del Cannabis ha seguido creciendo a ambos lados del Atlántico especialmente entre la población juvenil (Peters & Nahas, 1999).

El interés por los cannabinoides reapareció entre 1940 y 1950. Aunque no se conocía el principio activo presente en la planta, se sintetizaron una serie de compuestos con actividad cannabimimética, que fueron investigados en animales y en la clínica. El más probado fue el $\Delta^6\alpha, 10\alpha$ -THC hexilo (pirahexil o sinhexil); se ha sabido que este compuesto solo se diferencia del THC en un doble enlace. Se observó que el pirahexil era beneficioso en el tratamiento de los síntomas de la abstinencia al alcohol y aunque con menor eficacia en el de los síntomas relacionados con el consumo de opiáceos (Thompson & Proctor, 1953).

El primer cannabinoide aislado de la *C. sativa* fue el cannabinoil (Figura 2) (CBN) (Wood, Spivey, & Easterfield, 1899). El Cannabidiol (CBD) fue aislado algunos años más tarde, y fue caracterizado posteriormente por Mechoulam y Shvo. Los estudios realizados con ambos compuestos indicaron que ninguno de ellos podía ser el responsable principal de los efectos alucinógenos del Cannabis.

El Δ^9 -THC, que es el principal componente psicoactivo del Cannabis fue caracterizado en la década de los sesenta; este descubrimiento abrió las puertas a la investigación científica de las propiedades biológicas y médicas de la marihuana y sirvió para el desarrollo de derivados con capacidad terapéutica, en los que se trató de separar las propiedades farmacológicas de los efectos psicoactivos (Gaoni & Mechoulam, 1964).

En 1972, el Congreso de los Estados Unidos creó el “National Institute on Drug Abuse” para la prevención y el tratamiento de las drogas de abuso. Uno de sus objetivos fue el desarrollo de un programa de investigación sobre las propiedades médicas y biológicas de la marihuana. Con ello, se abrió una nueva etapa en el conocimiento de los cannabinoides.

3.2- Propiedades y Características de *C. sativa*

3.2.1 Aspectos Botánicos

La *C. sativa* (figura 1), es una planta anual perteneciente a la familia de la Cannabaceae; es una planta dioica, es decir con sexo separado. A veces, cuando se encuentra en condiciones desfavorables, la misma planta contiene flores masculinas y femeninas y puede revertir su sexo después de haber sido trasplantada (Laskowska, 1961).

La flor femenina no es polinizada por los insectos sino por el viento. La planta masculina muere poco después de haber esparcido el polen, mientras que la femenina sobrevive hasta la maduración de las semillas o hasta que sea víctima de las heladas; estas semillas permanecen en el humus hasta que reaparecen las condiciones adecuadas para su desarrollo. Se trata de una planta muy resistente que tolera bien los cambios climáticos, excepto la congelación.

Sus semillas pueden crecer en muy diferentes tipos de suelos y de climas y requiere muy poco cuidado una vez que ha hundido su raíz en el suelo. Los brotes florecidos y las hojas de la planta femenina secretan una resina, llamada charas en la India.

En el clima caliente y seco del norte de África se produce tanta resina que, incluso bajo el sol de mediodía, la planta parece estar cubierta de rocío; la resina se forma desde que aparecen las primeras flores hasta que las semillas alcanzan su madurez, la producción de resina podría ser una reacción adaptativa de la planta para proteger la semilla en la maduración por calor y de la baja humedad del aire (Paris & Nahas, 1984).

La planta, que inicialmente se utilizó en su forma silvestre, fue posteriormente cultivada para aumentar su producción, actualmente se puede encontrar en ambas formas, donde mejor crece la planta es en suelos húmedos, fácilmente desmenuzables y con alto contenido en nitrógeno, crece peor en suelos arcillosos. La *C. sativa* (figura 1), se ha adaptado a varios tipos de climas. La adaptación suele venir acompañada por variaciones morfológicas, principalmente en las hojas (Wilsie & Reddy, 1946).

Las principales modificaciones observadas en los diferentes tipos de plantas son debidas a una cierta plasticidad genética, a las influencias del entorno y a la manipulación humana (Dewey, L, 1928).

Una planta importada de la India muestra después de varias generaciones las mismas propiedades que las europeas, y una de estas últimas, utilizada para la producción de fibra, tras ser plantada en áreas secas y calientes de Egipto, tiende a producir después de varias generaciones plantas con alto contenido psicoactivo y sin apenas fibra (Bouquet, R, 1951).

La mayor concentración de cannabinoides se localiza en los brotes florecidos seguidos por las hojas, hay pequeñas cantidades en el tronco y en las raíces y no parece haber nada en las semillas, el contenido en THC varía según la parte de la planta siendo los brotes florecientes la parte con mayor cantidad y en menor cantidad las hojas, tallos y semillas.

La resina o aceite de Cannabis, se recoge de la secreción de las brácteas y de las terminaciones de los tallos, esta secreción también cubre las flores. Las concentraciones de THC en plasma o en otros fluidos biológicos dependerán en gran medida de la procedencia de la planta, de la forma de preparar la droga y de la vía de administración. La forma más frecuente de consumir el Cannabis es fumado en cigarrillos (“porros”) o pipas, mezclándolo con tabaco.

Los productos de la planta pueden ser también masticados, fumados en una pipa de agua o comidos en diversos productos cocinados, en los últimos años, el desarrollo de técnicas de cultivo hidropónico en invernaderos ha aumentado el contenido en THC en las plantas de Cannabis (Adams & Martin, 1996).



Figura 1. *C. sativa*. (<http://www.theplantlist.org>. Consultado 11 de enero de 2019).

3.2.2 Cultivo

El ciclo natural de *C. sativa* (figura 1) comienza en la primavera con la germinación de las semillas. La etapa de crecimiento vegetativo se lleva a cabo a mediados del verano, hasta que las plantas comienzan a florecer. El desarrollo floral se mantiene durante dos o tres meses y, para la mayoría de las variedades, la cosecha óptima se da a principios del otoño (Gallego, 2011).

El cultivo controlado permite mantener las condiciones óptimas para que las plantas de *C. sativa* puedan desarrollarse, por lo que en las condiciones adecuadas la planta llega a crecer de tres a cuatro metros, estas condiciones incluyen desde la selección de las semillas hasta factores ambientales como: temperatura (25-20 °C), humedad (60-70 %), fotoperiodo (de 16 h luz/ 8 h oscuridad a 12 h luz/ 12 h oscuridad) e intensidad luminosa; su crecimiento con una solución nutritiva permite obtener mayores cantidades de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). También es necesario realizar un control adecuado de plagas (áfidos, arañas, caracoles, chapulines, moscas blancas, entre otras) para asegurar su calidad (Rosenthal, E, 2012).

3.2.3 Composición Química de *C. sativa*

Los compuestos químicos identificados en la *C. sativa* son más de quinientos, entre los que se encuentran cannabinoides (figura 2), terpenos (figura 3), flavonoides (figura 4), alcaloides (figura 5), estilbenos (figura 6), amidas fenólicas y lignanamidas (figura 7), todos ellos varían en número y en cantidad en dependencia del clima, tipo de suelo, variedad cultivada e incluso de la forma en que se haya realizado su cultivo, estas variaciones también dependen de la parte de la planta utilizada para su extracción, del modo de preparación de la droga para su consumo, así como de las condiciones en que se haya producido su almacenamiento. Los cannabinoides (figura 2) son los metabolitos más abundantes de esta especie, se conocen alrededor de 70 de los cuales el THC es el más estudiado (Waller, 1971).

El término cannabinoide describe aquellas sustancias que tienen una estructura carboxílica con 21 carbonos y entre los que se incluyen sus análogos y los productos procedentes de su transformación. Están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. Algunos de ellos son los responsables del poder psicoactivo de los diversos preparados procedentes de la planta (Mendelson, 1987).

Los principales cannabinoides (figura 2), son el Δ^9 -THC, el Δ^8 -THC y el CBD, el cannabicromeno (CBC), que es un producto intermedio en la síntesis de THC, está presente en grandes cantidades en algunas variedades de la planta, el CBN es un subproducto del THC que se forma cuando ha habido un almacenaje inapropiado de los brotes florecidos o de la resina, o durante su manipulación química; las flores masculinas y las femeninas presentan la misma cantidad de cannabinoides (Valle, 1968).

Otros cannabinoides presentes en la planta son el cannabiciclol (CBL), el cannabigerol (CBG) y el monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT) dehidrocannabifurano, cannabicitrano, cannabiripsol que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de *C. sativa* valorada. Parte de las propiedades fisicoquímicas de los cannabinoides ácidos identificados en el Cannabis son parecidas a las de los ácidos de chaumogra presentes en el aceite del mismo nombre, que ha sido utilizado en el tratamiento de la lepra. Entre estas propiedades se encuentran su elevada liposolubilidad debida a las largas cadenas alifáticas de sus moléculas y la existencia de regiones “aniónicas” en ambos tipos de compuestos, y que son debidas a los grupos carboxilos presentes en ellas; la importancia se debe a que son capaces de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos (sistema cannabinoide endógeno). Además, son de naturaleza terpeno fenólica y se concentran generalmente en la resina producida de la planta. (Mechoulam, Devane, & Glaser, 1986).

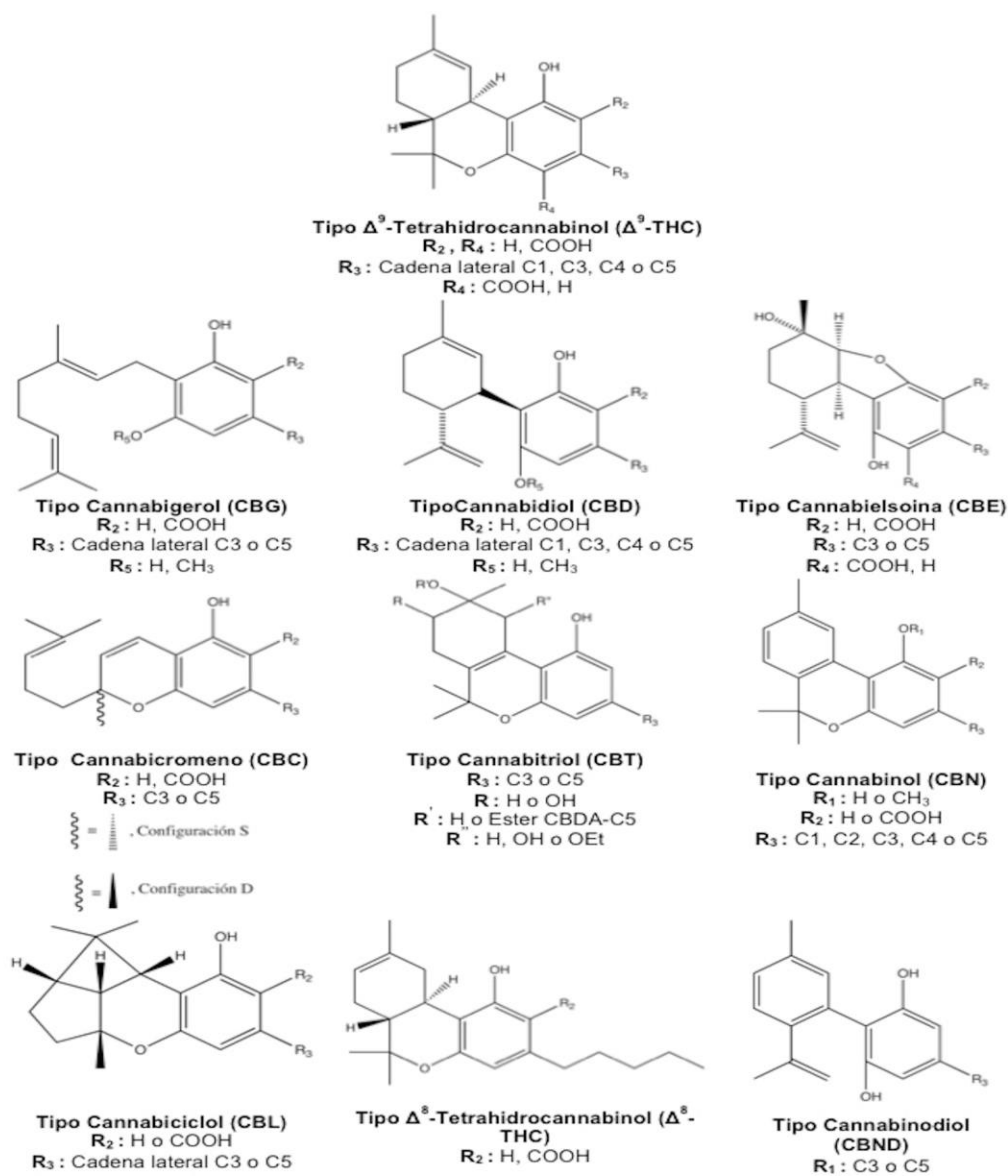


Figura 2. Cannabinoides presentes en Cannabis (Flores-Sánchez, 2008).

Se han identificado alrededor de 120 terpenos (figura 3) en esta especie vegetal, estos metabolitos son responsables del sabor de las diferentes variedades y determinan la preferencia de los usuarios. El óxido de cariofileno, es el principal compuesto aromático y volátil que identifican los perros utilizados para la detección de narcóticos. Estos compuestos se extraen fácilmente a través de una destilación por arrastre de vapor, para obtener el aceite esencial (Flores-Sánchez, 2008).

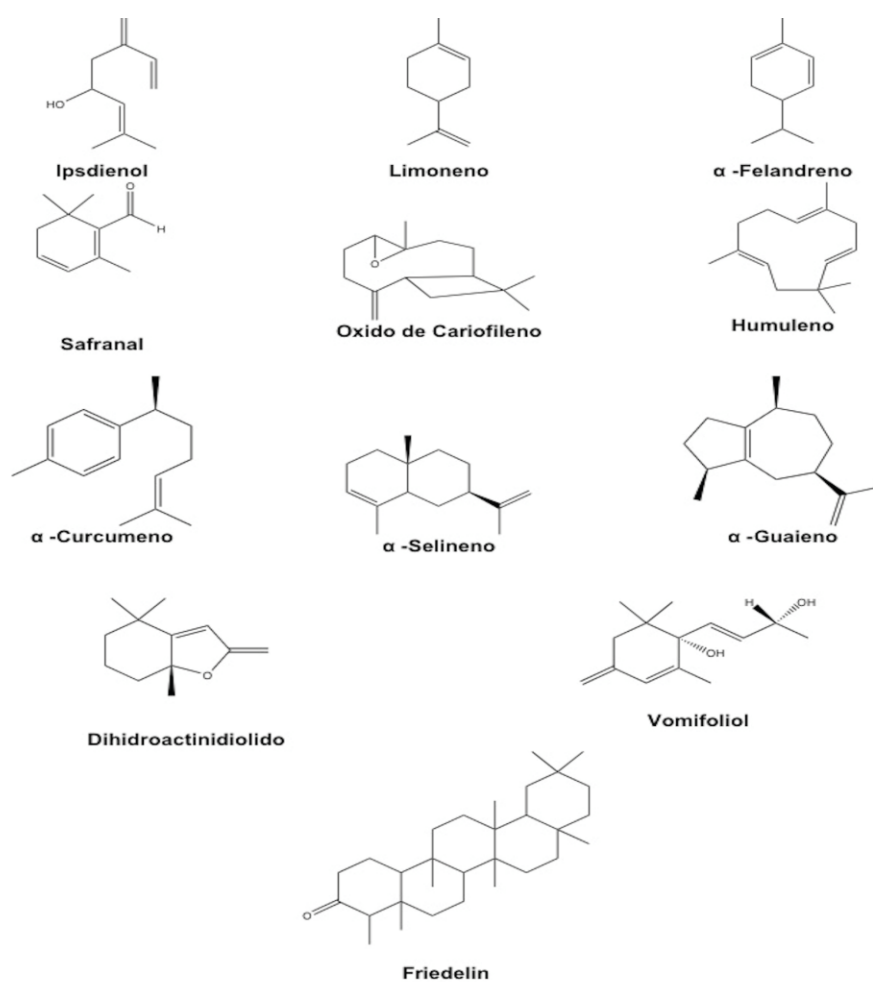


Figura 3. Terpenos presentes en *C. sativa* (Flores-Sánchez, 2008).

Los flavonoides (figura 4) son compuestos aromáticos y se pueden encontrar en forma libre o conjugada con un glucósido. Estos metabolitos que se encuentran principalmente en las hojas (Figura 1). La canflavina A y canflavina B, son dos flavonoides que han mostrado actividad farmacológica, inhibiendo la producción de prostaglandina E, mientras que otros estudios sugieren que modulan la acción de los cannabinoides (Ángeles & Brindis, 2014).

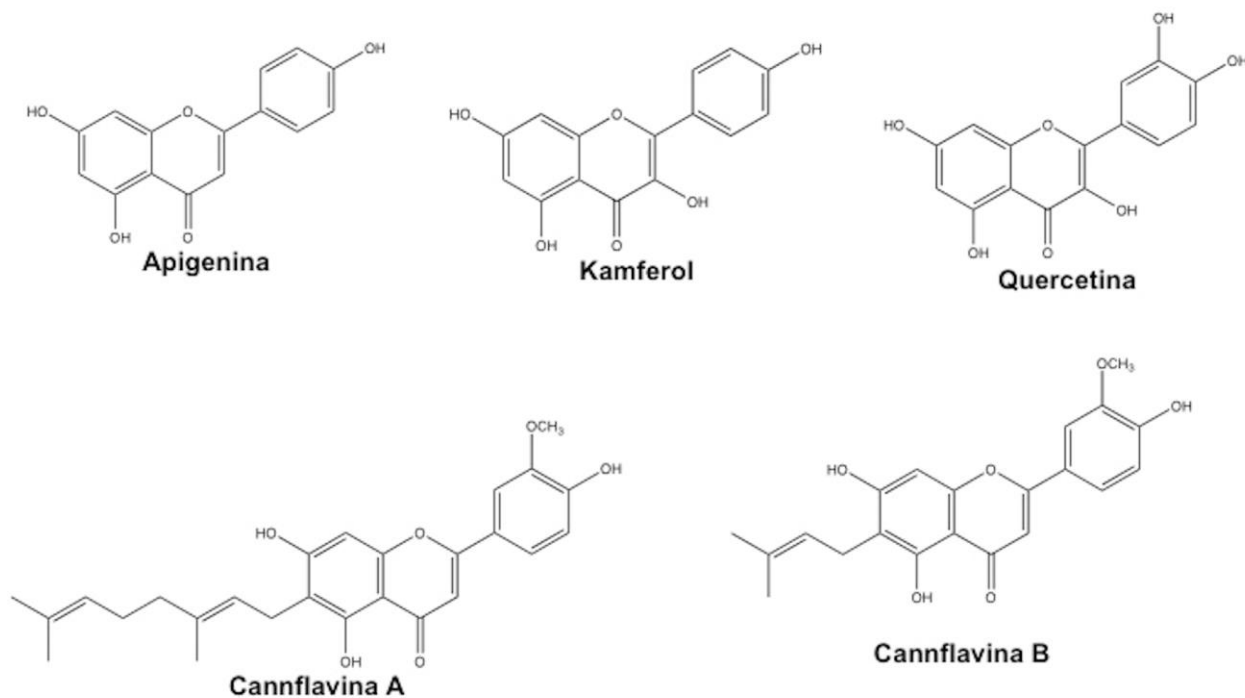
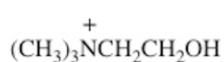


Figura 4. Flavonoides presentes en *C. sativa* (Flores-Sánchez, 2008).

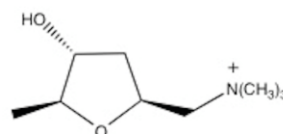
Otros compuestos químicos presentes en la planta, son los alcaloides (figura 5) aunque se encuentran en menor proporción son compuestos nitrogenados que usualmente presentan una actividad biológica a dosis bajas y que pueden derivar de aminoácidos. Se han aislado e identificado por lo menos 10 de estos compuestos en las raíces, tallos, hojas, polen y/o semillas (figura 1) (Ángeles, Brindis, 2014).



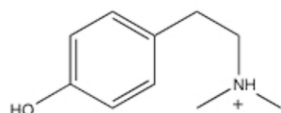
Colina



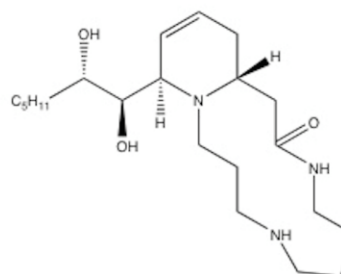
Neurina



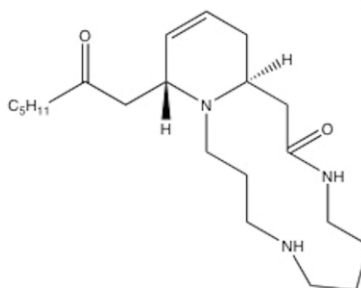
Muscarina



Hordenina



(+)-Cannabisativina



Anhidrocannabisativina

Figura 5. Alcaloides presentes en *C. sativa* (Flores-Sánchez, 2008).

Los estilbenos (figura 6), son compuestos fenólicos cuya función principal en las plantas es participar activamente en los mecanismos de defensa. Se han identificado alrededor de diecinueve y de algunos de ellos se presume cierta actividad farmacológica como antibacteriana y antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, neuroprotectora, de protección cardiovascular y antioxidante (Ángeles, Brindis, 2014).

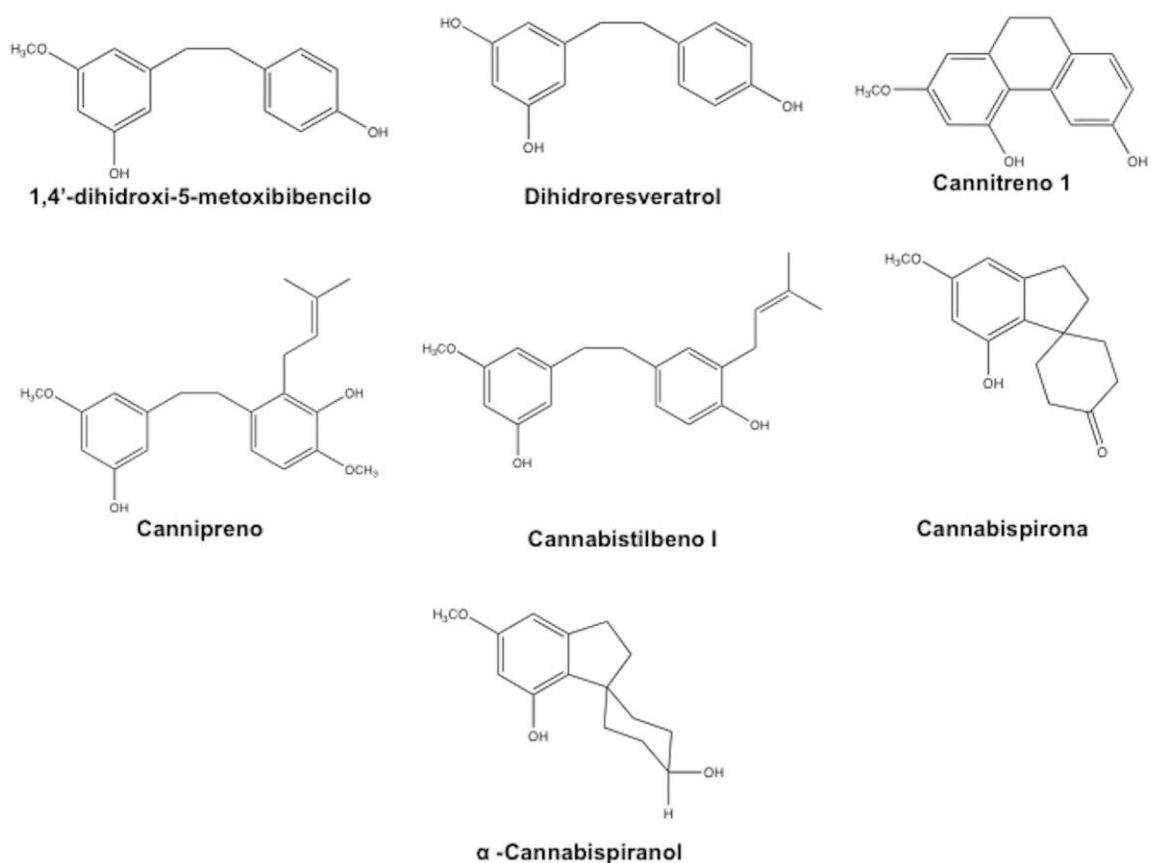


Figura 6 Estilbenos presentes en *C. sativa* (Flores-Sánchez, 2008).

De las lignanamidas y amidas fenólicas (figura 7), se han identificado alrededor de 11 compuestos. Se han reportado que las amidas fenólicas tienen actividad citotóxica, antiinflamatoria, antineoplásica y analgésica, mientras que algunas lignanamidas han presentado actividad citotóxica (grossamida, cannabisina D y G) (Ángeles, Brindis, 2014).

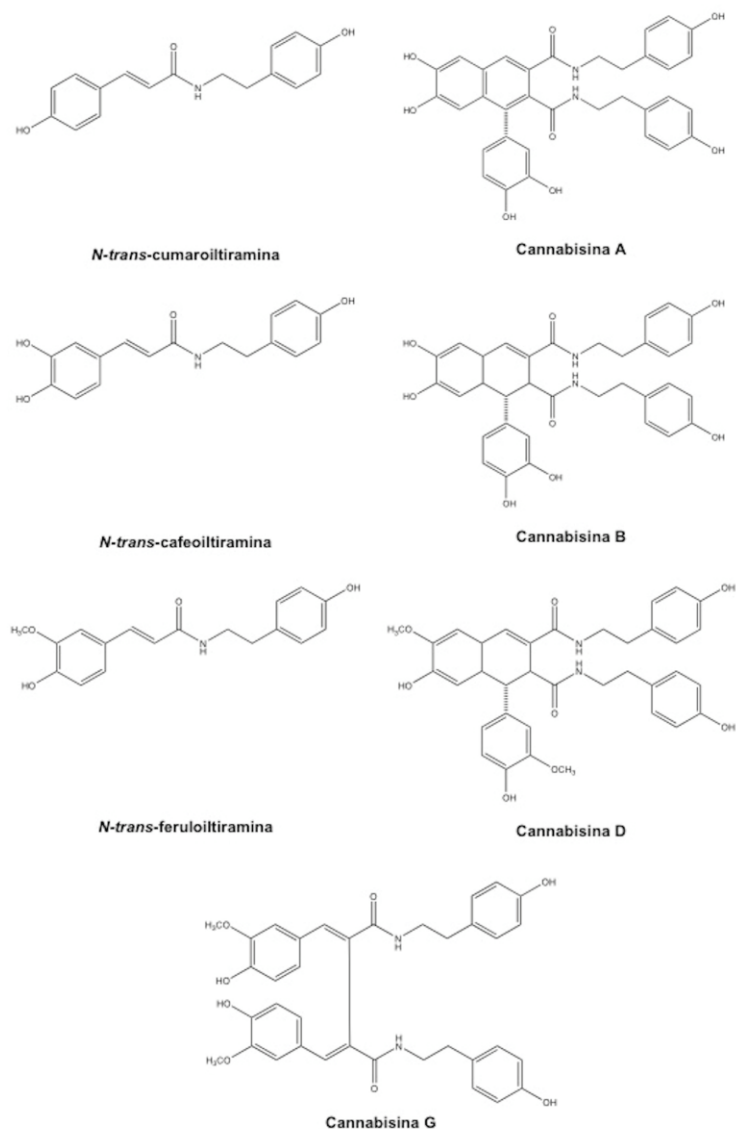


Figura 7. Amidas fenólicas y lignanamidas presentes en *C. sativa* (Flores-Sánchez, 2008).

3.2.4 Propiedades de los Cannabinoides

El Δ^9 -THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva, presenta propiedades hidrófobas por lo que es muy soluble en lípidos, esto le confiere unas características, en relación con su distribución en el organismo y con su eliminación, que le diferencian de otras drogas de abuso. Es bastante inestable, pudiendo ser degradado por el calor, la luz, los ácidos y el oxígeno atmosférico, lo que podría explicar la pérdida de potencia que se produce durante su almacenamiento. Los otros cannabinoides presentes en la planta de los que más datos se disponen son:

El Δ^8 -THC que tiene un perfil farmacológico muy parecido al del Δ^9 -THC, aunque algo más bajo. Sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del Δ^9 -THC (Mechoulam & Devane, 1992).

El CBD es un compuesto bicíclico, al estar el anillo de tetrahidropirano escindido, es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas (Jarbe & Mathis, 1992).

Al tratarse de una sustancia no-psicoactiva, se ha profundizado en la exploración de sus posibles efectos clínicos. Se ha descrito el uso oral del CBD (disuelto en aceite de maíz y empaquetado en cápsulas de gelatina) ha sido efectivo en un tratamiento a largo plazo de la psicosis (Zuardi, Morais, Guimaraes, & Mechoulam, 1995).

La única característica farmacológica del THC que parece compartir el CBD es la actividad anticonvulsivante, aunque posiblemente utilizando diferentes mecanismos de acción. El CBD ha sido relacionado desde hace tiempo con el sistema inmune (Baczynsky & Zimmerman, 1983).

Se ha visto que en algunas líneas celulares del sistema inmune, el CBD inhibe la producción de diversas citoquinas (IL -8, IL-10, TNF- α , IFN- γ).

Estos resultados, que indican sus posibles efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias/ autoinmunes, también advierten de su peligrosidad en relación con el SIDA, tumorigénesis e inflamación alérgica en pulmones (Srivastava, Srivasta, & Brouhard, 1998).

3.2.5 Mecanismo de Acción

Desde la introducción y desarrollo de la teoría de las sustancias receptoras farmacológicas preconizada por Langley (1852 – 1926) y Erlich (1854 – 1915), se ha buscado establecer singularidades que acompañen a cada familia de los actualmente llamados receptores farmacológicos (Pertwee, R,G, 2010).

La familia de receptores que responden a los cannabinoides en todas sus variantes, han sido descritos en 2 subtipos: receptores CB₁ (RCB₁) y CB₂ (RCB₂), ambos comparten la estructura característica de todos los receptores acoplados a proteínas G y comprenden siete dominios transmembrana; los RCB₁ también están acoplados a canales iónicos a través de distintas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca²⁺ y aumentando la de K⁺.

Los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides llamados endocannabinoides, son derivados del ácido araquidónico como la anandamida y el 2-araquidonil-gliceril (2-AG) (Console, Marcu, & Abood, 2012).

Los RCB₁ se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) (figura 8) y son los responsables de los efectos psicoactivos que desencadenan los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos; la mayor densidad de los RCB₁ se encuentran en interneuronas gabaérgicas y glutamatérgicas del hipocampo, en el lóbulo frontal, temporal y área límbica, en el tálamo, en los ganglios basales, en la medula y en cerebelo (figura 8).

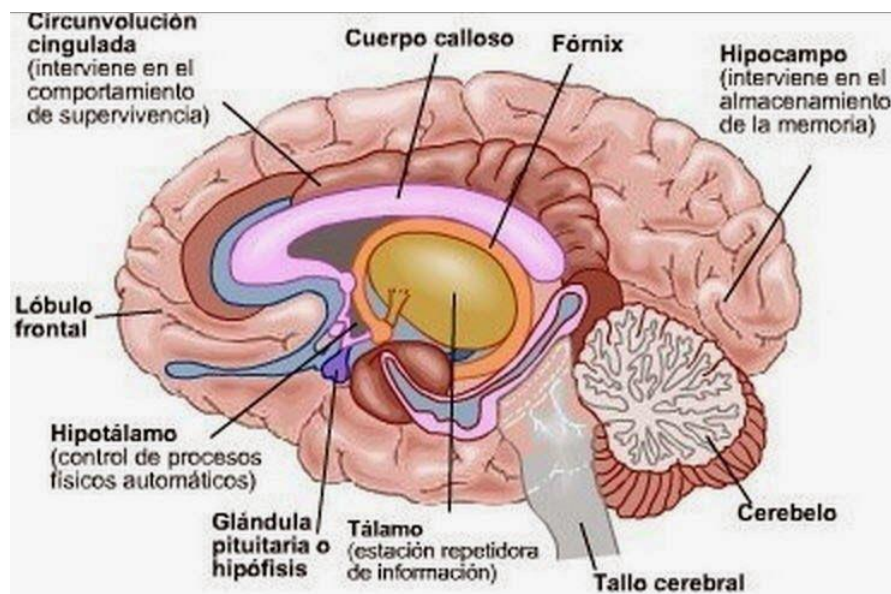


Figura 8 Sistema Nervioso Central (Valdeolivas. Satta V, 2012)

Evidencias neuroanatómicas sugieren que el RCB_1 se encuentra a nivel pre sináptico, por lo que ejercería funciones moduladoras de la liberación de otros neurotransmisores y de la actividad neuronal. El efecto modulador estaría mediado por el acoplamiento de los cannabinoides a sus receptores inhibiendo los canales pre sinápticos de Ca^{2+} y/o activando los canales de K^+ (Console, Marcu, & Abood, 2012). También se han localizado en dendritas y soma de las neuronas (figura 9), a nivel pre -sináptico, y en terminales nerviosas simpáticas (Fride, E, 2004).

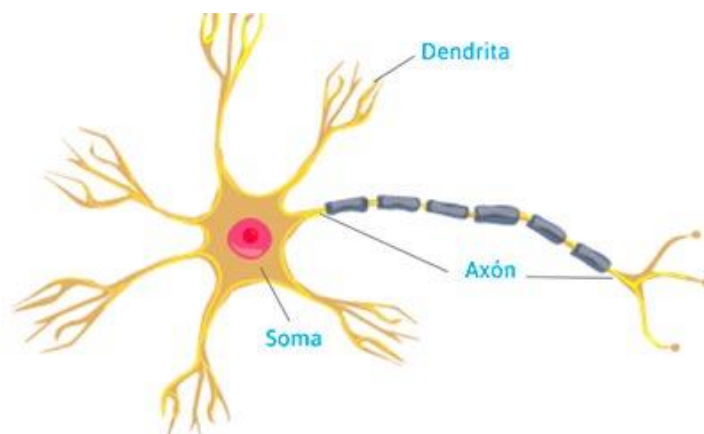


Figura 9. Neurona. <https://ambientech.org/blog/la-neurona>.

Los RBC_2 se encuentran en la neuroglía y en tejidos periféricos, principalmente en el sistema inmune (figura 10) y órganos como el bazo, las amígdalas y en células hematopoyéticas, este receptor produce las acciones inmunomoduladoras de los cannabinoides (Pertwee, R, G, 2012). También se expresa en células de otros tejidos y órganos periféricos como corazón, endotelio, hueso, hígado y páncreas (Mackie, 2016).

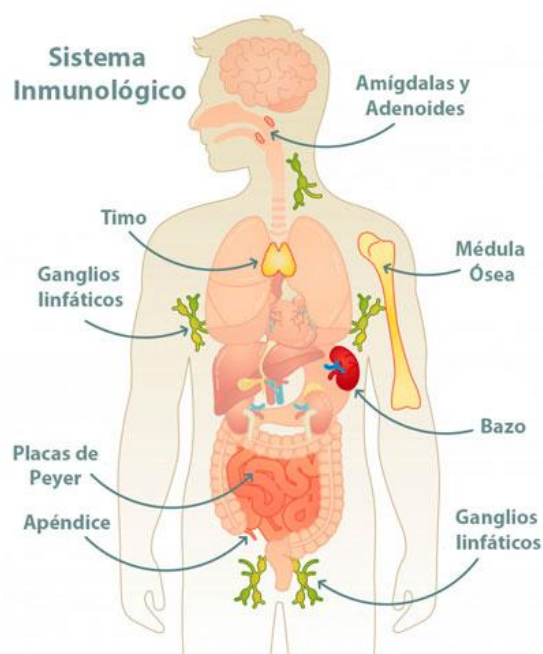


Figura 10. Sistema Inmune (<https://elcuerpohumano.es/sistema-inmunologico/>).

Los RCB2 han sido identificados fundamentalmente en células del sistema inmune, (linfocitos T, Células T8 y T4, macrófagos, monocitos y células NK), involucrados en procesos de migración celular y liberación de citoquinas. A nivel cerebral, se ha localizado en microglías, tejido con funciones inmunológicas en el SNC. Los endocannabinoides se liberan desde la neurona post sináptica para ejercer sus acciones en la pre sináptica. Los endocannabinoides son re captados de la sinapsis por un transportador de membrana específico, una vez en el citoplasma, son degradados por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) a ácido araquidónico y etanolamina.

Algunos de los efectos de los cannabinoides es posible que estén mediados por otros subtipos de receptores cannabinoides no identificados y por la activación de receptores vaniloideos.

Se cree que la anandamida podría actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina (VR1). Su acción sobre los receptores VR1 se ha relacionado con los mecanismos de analgesia y con los efectos cardiovasculares de los cannabinoides. El Sistema Endocannabinoide o Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) se define como un sistema complejo de señalización que está ampliamente distribuido en el organismo e interviene en múltiples vías metabólicas regulando de forma versátil la fisiología celular (Lu,C; Mackie,K, 2016).

La activación de ambos receptores cannabinoides, ya sea por ligandos endógenos o sustancias exógenas, que participan en numerosos procesos fisiológicos centrales y periféricos como:

- Apetito y la ingesta
- La sensación de dolor
- Estado de ánimo
- La neuroprotección
- Inmumomodulador, antiinflamatorio y anti proliferativo

-
- Disminución de la presión intraocular y congestión conjuntival
 - La liberación y acción hormonal
 - La función cardiovascular, respiratoria y reproductiva
 - La motilidad (Ligresti, De Petrocellis, & V, 2016).

3.2.6 Propiedades Biofarmacéuticas de *C. sativa*

Al igual que otras moléculas bioactivas, la actividad de los endocannabinoides está controlada por sus niveles endógenos y por el balance entre los mecanismos de biosíntesis y degradación.

Los endocannabinoides no se almacenan, sino se sintetizan y liberan por medio de la activación de receptores unidos a proteínas G (GPCR) (Katona & Freund, 2012).

Las enzimas de biosíntesis de ambos endocannabinoides son: las DAG lipasas denominadas DAGL- α y DAGL- β , responsables de la biosíntesis de 2-AG en células y tejidos. DAGL- α es responsable de la producción de la mayor parte de 2-AG que interviene en la sinapsis del SNC; la DAGL- β sintetiza 2-AG y es importante en la generación de 2-AG durante la respuesta inmune. La vida media de la AEA es muy corta ya que es recaptada por un transportador de alta afinidad AMT (transportador de membrana de anandamida), que está en neuronas y en células gliales (Di Marzo, Stella, & Zimmer, 2015).

Los endocannabinoides, según dependiendo de su gradiente de concentración, podrían ser captados por las células una vez que han activado los receptores. Las enzimas responsables de estas reacciones son la FAAH para la AEA y la MAGL para el 2-AG. FAAH es una serina hidrolasa unida a membranas intracelulares que cataliza la hidrólisis de la AEA dando lugar a dos compuestos fundamentales: el ácido araquidónico y la etanolamina (Fezza, Bari, Florio, Talamonti, & cols, 2014).

Tanto AEA como el 2-AG son catalizados por lipooxigenasas y por la ciclooxigenasa 2(COX-2), siendo la AEA diana del citocromo P450, los productos de la degradación por lipooxigenasa son ligandos de los receptores CB₁, CB₂ (Lannotti,F; Di Marzo,V; Petrosino,S, 2016).

3.2.7 Fases de la Cinética de *C. sativa*

Los términos toxico cinética y toxico dinamica, son conceptos nucleares de la toxicología, que es necesario tener en cuenta para una mejor comprensión del fenómeno toxicológico y la interacción entre un xenobiótico (sustancia extraña al organismo vivo) y un organismo vivo (Repetto & Repetto, 2009).

La toxico cinética de un xenobiótico es característica propia de cada sustancia y depende de factores propios del mismo xenobiótico en su estructura química y de sus características físicas; el proceso de toxico dinamica de un xenobiótico se refiere a los mecanismos de acción fisiopatológicos que se suceden en la interacción del xenobiótico con los diferentes componentes del organismo y que explican los fenómenos tóxicos que se presentan tanto a nivel molecular, bioquímico, fisiológico y clínico. Es pertinente precisar que los mecanismos de toxicidad de una sustancia, en el caso del Cannabis son específicos, generales y de tipo sistémico. La fase toxico cinética comprende los procesos de absorción, distribución, biotransformación o metabolismo, eliminación o excreción.

3.2.8 Farmacocinética

La farmacocinética de los cannabinoides dependerá de la vía de administración, la parte y modo de preparación de la planta, así como de la forma de consumo (Morena, Patel, Bains, & Hill, 2016).

Los metabolitos del THC tienen un elevado periodo de eliminación debido a la alta liposolubilidad de estos compuestos y por su elevado volumen de distribución.

Aunque al igual que en el caso del tabaco, existe la posibilidad de sufrir una exposición pasiva al humo del Cannabis, se considera muy difícil que esta fuente de exposición produzca concentraciones plasmáticas o urinarias lo suficientemente elevadas como las que se detectan en los fumadores activos de Cannabis (Adams & Martin, 1996).

3.2.9 Fase de Absorción

La vía de administración más utilizada es por inhalación (intrapulmonar) ya que, como en el caso de otras drogas de abuso, es la más eficiente. Durante la combustión se producen más de 200 compuestos adicionales por pirolisis, mientras un 30% del THC se destruye (Abood & Martin, 1992).

El grado de exposición de la sustancia está condicionado por el número de caladas, la duración, el intervalo entre una y otra, el tiempo que se sostiene el humo, el volumen y profundidad de la inhalación, la potencia, la cantidad de THC no destruida por pirolisis y el ritmo respiratorio. Los consumidores habituales son capaces de regular el proceso de inhalación y aparentemente son más eficientes (Huestis, M, 2005).

3.2.10 Fase de Distribución

El THC es una molécula muy lipofílica, que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE). Las concentraciones plasmáticas de THC disminuyen en poco tiempo, al ser rápidamente distribuido hacia los tejidos más vascularizados como los riñones, hígado, pulmones, corazón, glándulas salivares, bazo, gónadas, músculo, hipófisis o glándula tiroides (Huestis, M, 2005).

El metabolismo del THC contribuye a su disminución en sangre, parece que su principal metabolito, el 11-OH-THC, de similar potencia psicoactiva, penetra más fácilmente en el sistema nervioso central.

La gran cantidad que se produce hace que este metabolito contribuya a los efectos globales de la sustancia tras su administración oral, al menos con igual importancia que el THC. La acumulación de cannabinoides debido a su lipofilidad y su elevada unión a los tejidos, particularmente a la grasa corporal, es responsable de la prolongación de sus efectos y de su acumulación en el organismo. La *C. sativa* atraviesa la barrera placentaria, llega de forma efectiva a la circulación fetal, el THC atraviesa la placenta de forma rápida y eficiente que los metabolitos 11-OH-THC y THC-COOH, por lo que la administración oral materna de Cannabis tendría menor efecto en el feto que la vía intrapulmonar, la administración de cannabinoides durante la lactancia produce una acumulación de THC en la leche materna que puede alcanzar concentraciones ocho veces superiores en la leche que en el plasma (Grotenhermen, F, 2003).

3.2.11 Fase de Metabolismo o Biotransformación

El Δ -9-THC se convierte rápidamente en 11-hidroxi-THC en el hígado a través hidroxilación microsomal, principalmente por la isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. El metabolismo se divide en dos fases: la primera, de oxidación y de hidroxilación (interviene el citocromo P450). En esta fase se obtiene el 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH, metabolito inactivo). En la segunda fase tiene lugar la conjugación con el ácido glucurónico, formándose el conjugado THC-COOH. El CBD se metaboliza por mono hidroxilación a 7-OH-CBD, siendo además inhibidor de los citocromos CYP3A4 y CYP2C9 y, por tanto, del metabolismo del THC. Se han identificado alrededor de 100 metabolitos del THC. Además del hígado, existen otros órganos capaces de metabolizar los cannabinoides, como los pulmones, el corazón y el intestino, aunque en mucha menor medida (Grotenhermen, F, 2003).

3.2.12 Fase de Eliminación o Excreción

La biotransformación de los cannabinoides, por medio de enzimas de hidroxilación y carboxilación los transforman en 11-OH- Δ 9-THC (11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocannabinol).

Se eliminan fundamentalmente a través de la orina; existen métodos efectivos para la detección del THC cualquiera que sea su origen, así como de sus metabolitos en muestras biológicas (sangre, orina, pelo) y no biológicas (métodos inmunológicos y cromatográficos) (Davies B, 2016).

La vida media de eliminación del plasma es mayor para los metabolitos que para el propio THC. La semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2\beta}$) es de 25-36 horas para el THC, 12-36 horas para el 11-OH-THC, y 25-55 horas para el THCCOOH. Un 80% se elimina a través de las heces, encontrando principalmente metabolitos no conjugados, ácidos y neutros del THC; un 20% se elimina a través de la orina como THCCOOH. Este metabolito es el marcador biológico que se utiliza para detectar consumo previo de cannabinoides. Una única dosis de THC puede ser detectable en orina a través de sus metabolitos hasta 12 días. La vida media de excreción urinaria del THCCOOH se sitúa alrededor de las 30 horas. La vida media del THC es aproximadamente de una semana, pudiendo llegar a requerirse en casos extremos un mes para su completa eliminación. En los fumadores crónicos, las pruebas habituales de detección de drogas en orina pueden resultar positivas a metabolitos del THC durante varias semanas, la lenta eliminación del THC se explicaría por la elevada lipofilia, la circulación enterohepática, y, sobre todo, por la lenta redifusión del THC desde los tejidos al plasma (Grotenhermen, F, 2003).

3.2.13 Toxicología

La intoxicación aguda por cannabis puede producir un episodio psicótico agudo caracterizado por confusión, amnesia, ideas delirantes, alucinaciones, ansiedad y agitación. El cuadro es raro, se asocia a dosis altas y/o sujetos sin experiencia en el consumo y remite al disminuir las concentraciones plasmáticas de Δ^9 -THC, a pesar de sus efectos adversos, el cannabis es extremadamente seguro y no se conocen casos de muerte por intoxicación exclusiva por la sustancia. La ausencia de receptores cannabinoides en el tronco cerebral, particularmente en los núcleos responsables del control de la respiración y de la función cardiovascular, contribuye en gran medida a su excepcional perfil de seguridad (Huestis & Smith, 2014).

3.3.- Preparaciones de *C. sativa* Utilizadas con Fines Terapéuticos

Existe una gran variedad de productos cannábicos que los pacientes usan con fines terapéuticos, el acceso a estos medicamentos es extremadamente limitado tanto por motivos clínicos, económicos y legales, por lo que los pacientes están recurriendo a preparados alternativos. Los más comúnmente utilizados son las flores secas, los extractos, los aceites y las tinturas. Más recientemente se está extendiendo el uso de cremas, productos comestibles, supositorios y zumos de la planta cruda. El consumo de productos cannábicos suele incluir por tanto un paso en el que estas moléculas pierden el grupo ácido de sus estructuras (se descarboxilan), generando las correspondientes formas neutras: THC y CBD. La descarboxilación se consigue sometiendo estos productos a altas temperaturas (en el rango de los 180-210°C) durante tiempos cortos, o a temperaturas menores durante tiempos más largos. Los zumos de cannabis, no se someten a este proceso, por lo que aportan cantidades muy bajas de cannabinoides neutros a los pacientes. Sin embargo, estos preparados son ricos en cannabinoides ácidos (Ramos, 2017).

3.3.1 Preparados y métodos de obtención.

3.3.1.1 Extractos o Resinas.

Los preparados de cannabis más concentrados se denominan genéricamente extractos o resinas, y, dada la naturaleza hidrofóbica de los cannabinoides, se obtienen mediante la utilización de disolventes orgánicos (hexano, butano, acetona, benceno, isopropanol, etanol, etc.); la mayor parte de los disolventes de este tipo son muy tóxicos para el organismo; El disolvente menos tóxico para la elaboración de estos preparados es el alcohol etílico (etanol), de grado alimenticio.

Recientemente han aparecido preparados cannábicos obtenidos mediante extracción con fluidos supercríticos, concretamente el dióxido de carbono (CO₂). Este proceso es más rápido y eficiente que la extracción con disolventes orgánicos y no deja residuos tóxicos en los productos finales (Ramos, 2017)

3.3.1.2 Obtención con Disolventes

Se basa en poner en contacto la planta con un disolvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben pasar de la planta al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido, el extracto se puede concentrar eliminando mayor o menor cantidad de disolvente. Para que la extracción con disolventes se lleve a cabo exitosamente se debe tener en cuenta:

- Características de la planta.
- Naturaleza del disolvente.
- Temperatura.
- Tiempo de contacto entre la droga y el disolvente.
- Control de la difusión celular (Kuklinski, 2003).

3.3.1.3 Extracción Discontinua o Simultánea

Se sumerge la planta en el disolvente, su totalidad entra en contacto con el disolvente utilizado para la extracción, la difusión de los principios activos se producirá en todas direcciones hasta alcanzar el equilibrio. La extracción discontinua incluye procedimientos de extracción como:

- **Maceración**

Consiste en poner en contacto la planta con el disolvente utilizado para la extracción a temperatura ambiente, manteniéndolo en agitación durante un tiempo determinado el cual dependerá de las características de la planta y de la naturaleza de los principios activos. Se utiliza agua, glicerina o mezclas hidroalcohólicas. Se decanta el conjunto obteniéndose el extracto líquido con los principios activos, por otro lado un residuo de la droga denominado marco. Para optimizar el rendimiento de la extracción se recomienda volver a realizar otra maceración con el marco. La maceración se utiliza cuando los principios activos son muy solubles y la estructura de la planta es muy permeable al disolvente (Kuklinski, 2003).

- **Digestión**

Método extractivo similar a la maceración, en el que se trabaja a temperaturas más elevadas.

- **Infusión**

Se trabaja con un disolvente (agua) a temperatura próxima a la ebullición, en el que se introduce la planta a la que se requiere extraer, a continuación se deja enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente.

- **Decocción o Cocimiento**

Se pone en contacto la planta con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva hasta la temperatura de ebullición, manteniendo dicha ebullición durante 15-30 minutos.

Una vez enfriado, se filtra y se exprime el residuo. El tiempo de decocción depende de las características de la planta; es menor para drogas vegetales blandas (hojas, flores), y mayor para drogas vegetales duras (corteza, semillas). El tiempo de decocción también depende de los principios activos que se desee extraer. Tanto en las infusiones como en las decocciones se utiliza como disolvente siempre el agua, por lo que no resultarán métodos adecuados para extraer principios hidrolizables (Kuklinski, 2003).

3.3.1.4 Extracción Continua o Progresiva

Consisten en poner en contacto la planta con el disolvente adecuado y mantener en todo momento el desequilibrio entre la concentración de principio activo en la droga y en el disolvente para que se produzca la difusión celular. Mediante estos procedimientos se puede llegar a la extracción prácticamente completa de los principios activos de las plantas.

- **Percolación**

Procedimiento que se realiza a temperatura ambiente. La planta se coloca en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna, atraviesa toda la zona donde se encuentra la planta con los principios activos.

Los va extrayendo y por la parte inferior, se recogen los líquidos extractivos que contienen los principios activos. La percolación puede llegar a conseguir extracciones prácticamente completas de la planta pero con un elevado consumo de disolvente.

- **Destilación**

Técnica que se basa en la diferente volatilidad de los componentes de la planta, lo cual permite la separación de componentes volátiles de otros que son menos o nada volátiles. Se suelen hacer destilaciones por arrastre de vapor o hidrodestilaciones (figura 4) que facilitan la extracción de principios activos volátiles (Kuklinski, 2003).

3.3.1.5 Obtención con Gases en Condiciones Supercríticas

Se realiza con dispositivos donde se controla la presión y la temperatura. Se trabaja a presión (P) y temperaturas (T) superiores a la P y T críticas. Los gases más utilizados son el dióxido de carbono y el butano. La extracción con butano es peligrosa, ya que es un gas muy inflamable. La extracción con gases suele ser muy selectiva, resulta ser muy cara, además de que es difícil encontrar las condiciones óptimas de presión y temperatura (Kuklinski, 2003).

3.3.1.6 Aceites y Tinturas

Otros de los productos cannábicos más utilizados por los pacientes son los aceites. Se trata de elaboraciones menos con centradas que las resinas o extractos, ya que se obtienen mediante la dilución de estos en aceites vegetales o la maceración en los mismos (en frío o en caliente) de la planta. Los aceites más utilizados son los de oliva, sésamo, coco y cáñamo. Cuando la dilución se hace en alcohol, las preparaciones se denominan tinturas (Ramos, 2017).

Las tinturas son preparaciones líquidas obtenidas a temperatura ambiente mediante maceración o percolación, inclusive se obtienen por disolución de los extractos secos; la concentración de principio activo de las tinturas es inferior a la que posee la planta; en las tinturas vegetales el disolvente es, una mezcla hidroalcohólica.

3.3.1.7 Otros Preparados

Tanto a partir de las resinas como de los aceites, se producen preparados cannábicos cuyo uso está aumentando, entre los que se incluyen comestibles (caramelos, chicles, bizcochos, mantequillas, etc.), cremas de uso tópico o supositorios.

El sistema cannabinoide endógeno ha abierto la puerta del conocimiento de las bases neuroquímicas de los efectos del cannabis en el organismo, el desarrollo de nuevas moléculas, derivadas del cannabis, que ejerzan sus efectos en cualquier lugar del sistema cannabinoide.

Consecuentemente, están disponibles actualmente tanto agonistas como antagonistas cannabinoides sintéticos y sustancias que influyeran los niveles de endocannabinoides como los inhibidores de la FAAH. A continuación se realiza una descripción de fármacos y medicamentos derivados de *C. sativa* (tabla 1) más conocidos que se han estudiado con posibles aplicaciones terapéuticas médicas, dentro de los que se encuentran los siguientes: Rimonabant, Dexamabinol, Levonantrol, Nabilona, Sativex, Cannabidiol, Tetrahidrocannabinol, Dronabinol y planta de *cannabis* (Téllez, 2017).

- **Rimonabant**

Su nombre químico es N-piperino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, es un antagonista de la neuroquinina-3 y un antagonista selectivo de los receptores CB1. Fue registrado inicialmente con el nombre comercial de Acomplia[®] por el laboratorio Sanofi-Aventis. También se comercializó con los nombres de Bethin, Monaslim, Remonabant, Riobant, Slimona, Rimoslim, Zimulti y Riomont.

En febrero de 2006 la (FDA) aceptó la clasificación de Rimonabant como el primer agente de una nueva clase terapéutica conocida como “antagonistas cannabinoides selectivos tipo I”, para el tratamiento de la obesidad y el tabaquismo. El fundamento farmacológico para su aprobación, se basó en su gran afinidad por el receptor CB1, siendo aproximadamente 1000 veces mayor que por el receptor CB2, se ha demostrado que es capaz de antagonizar efectos farmacológicos inducidos por agonistas de receptores cannabinoides.

En terapia para la reducción de peso, su uso se fundamentó en el bloqueo de los receptores CB1 en el tejido adiposo y en el cerebro, lo que afectó el balance energético, el metabolismo de la glucosa, lípidos, modulo la ingesta rica en azúcares y grasas, dio lugar a una pérdida de peso, reducción de la grasa abdominal en personas con sobrepeso u obesas y con dislipemia no tratada, y disminuyó los factores de riesgo cardiovasculares (Téllez, 2017).

- **Dexanabinol**

Esta molécula, también conocida como compuesto HU-211, es un cannabinoide sintético no psicotrópico derivado racémico inactivo del HU-210. Esta molécula es estructuralmente relacionada con los cannabinoideos, pero que no se une a sus receptores; actúa como un inhibidor del TNF, potente agonista del receptor CB1 y antagonista de la NMDA, mediante un mecanismo como antioxidante.

- **Nabilona**

Es un cannabinoide sintético dibenzopirano, análogo del tetrahidrocannabinol, su nombre comercial es Cesamet[®].

Aunque el mecanismo específico de la acción antiemética no es completamente conocido, se sugiere la inhibición de los mecanismos de control del vómito en la medula espinal a través de los receptores CB1, que se ubican principalmente en el SNC (ganglios basales, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo) y también en la medula espinal y nociceptores aferentes primarios. Su utilidad terapéutica está relacionada con el tratamiento de las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer, cuando se han utilizado otro tipo de medicamentos para tratar estos síntomas sin obtener buenos resultados. El tratamiento con nabilona debe iniciarse antes de la primera dosis de quimioterapia y se continúa utilizando en dosis de 2 mg cada 12 horas, hasta 48 horas después de finalizado el ciclo de quimioterapia.

- **Sativex**

Este medicamento es un preparado farmacéutico que se obtiene a partir de plantas de Cannabis cultivadas en condiciones controladas. Sus componentes activos son el tetrahidrocannabinol y el Cannabidiol. Su acción farmacológica es uniéndose a los receptores cannabinoides endógenos CB1 existentes en el sistema nervioso y receptores CB2 localizados en el bazo y células inmunitarias, e inhibiendo los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares; Por esta razón ha sido utilizado terapéuticamente para mejorar las condiciones de vida de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

- **Cannabidiol**

El Cannabidiol es un cannabinoide natural constituyente de la planta de Cannabis, y que puede representar hasta un 40% en sus extractos. En comparación con el tetrahidrocannabinol, el Cannabidiol no tiene acciones psicoactivas, sino principalmente propiedades antiinflamatorias.

El Cannabidiol actúa como un antagonista indirecto de los agonistas receptores de cannabinoides CB1 y CB2. El Cannabidiol también se ha demostrado que actúa como un agonista del receptor 5-HT1A, una acción que está implicada en sus efectos antidepresivos, ansiolíticos y de neuroprotector. El Cannabidiol es también un modulador alosterico en los sitios de los receptores opioides. Dentro de sus potenciales usos terapéuticos, se ha demostrado que disminuye la actividad del sistema límbico, siendo útil para disminuir el aislamiento social inducido por el tetrahidrocannabinol, además de que reduce la ansiedad en el trastorno de la ansiedad social, ha demostrado eficacia en el tratamiento de un conjunto de trastornos del movimiento, conocidos como distonía, y se considera que tiene un alcance más amplio de aplicaciones médicas que el THC, incluida epilepsia, esclerosis, múltiples espasmos, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y náuseas (Téllez, 2017).

- **Tetrahidrocannabinol**

El delta-9-tetrahidrocarbocannabinol (Δ^9 -THC), es el principal constituyente psicoactivo de la planta *C. sativas*. En general, los principales efectos farmacológicos centrales y periféricos del THC están mediados por los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Oxidaciones del THC mediadas por el citocromo P450 dan lugar al no psicoactivo 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) como principal metabolito.

- **Dronabinol**

Es un cannabinoide sintético análogo del tetrahidrocannabinol. Su nombre comercial más conocido es el Marinol, que viene en presentación de capsulas de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg para administración oral. Su mecanismo de acción farmacológico se asocia con ser un agonista de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, pero especialmente los receptores CB1 que se ubican principalmente en el SNC (ganglios basales, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo) y también en la medula espinal y nociceptores aferentes primarios. En forma terapéutica se ha utilizado en el tratamiento de las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer; en el tratamiento de la falta de apetito y pérdida de peso en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/Sida) (Téllez, 2017).

Tabla 1. Fármacos y Medicamentos derivados de *C. sativa* (Di Marzo, Stella, & Zimmer, 2015).

Nombre comercial	Principio activo	Acción
Rimonabant® Acomplia Bethin Monaslim Remonabent Riobant Slimona Rimoslim Zimulti Riomont	N-piperino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida	Obesidad y tabaquismo
Dexanabinol	Compuesto HU-211, derivado de cannabinoide sintético no psicotrópico derivado racémico inactivo del HU-210	Actúa como inhibidor del TNF (factor de necrosis tumoral), potente agonista del receptor CB1 y antagonista de la NMDA (N-metil-D-aspartato). Inhibe los mecanismos de control del vómito Su utilidad terapéutica está relacionada con el tratamiento de las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer.
Cesamet	Nabilona Es un cannabinoide sintético dibenzopirano, análogo del tetrahidrocannabinol	Su acción farmacológica es uniéndose a los receptores cannabinoideos endógenos CB1 existentes en el sistema nervioso y receptores CB2 e inhibiendo los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares utilizado terapéuticamente para mejorar las condiciones de vida de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple
Sativex	Preparado farmacéutico a partir de plantas de <i>C. sativa</i>	Actúa como antagonista indirecto de RCB1 y RCB2 Tiene acción antidepresiva, ansiolítica y neuroprotectora.
Cannabidiol	Cannabinoide natural, constituyente de la planta <i>C. sativa</i>	

Tetrahidrocannabinol	delta-9- tetrahidrocarbocannabinol (Δ^9 -THC)	Los principales efectos farmacológicos centrales y periféricos del THC están mediados por los receptores cannabinoides CB1 y CB2.
Dronabinol	Cannabinoide sintético análogo del tetrahidrocannabinol.	Su mecanismo de acción farmacológico se asocia con ser un agonista de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, se ha utilizado en el tratamiento de las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer; en el tratamiento de la falta de apetito y pérdida de peso en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/Sida).

3.4.-Aplicaciones Farmacológicas de *C. sativa*

El descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno ha abierto la puerta del conocimiento de las bases neuroquímicas de los efectos del Cannabis en el organismo. Las evidencias apuntan a que el sistema endocannabinoide tiene un papel fundamental en la transducción sensorial neuronal (Carai, Colombo, & Gessa, 2005).

Se intenta separar los efectos terapéuticos de los psicotrópicos mediante la administración de diferentes combinaciones de THC y otros cannabinoides, como la combinación de THC y CBD, o el diseño de cannabinoides que no atraviesen la BHE. Al mismo tiempo, se buscan cannabinoides distintos del THC con actividades farmacológicas diferentes. Por ejemplo, el Cannabidiol (CBD) parece que tiene efectos contrarios al THC y podría tener utilidad *per se* en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o como neuroprotector (Iuvone, Espósito, Espósito, Santamaría, & Di Rosa M, 2004).

El Cannabis se ha utilizado de forma empírica desde la antigüedad por sus propiedades farmacológicas. El $\Delta 9$ -THC es el principal responsable de su actividad farmacológica y su administración aislada produce efectos similares al cannabis, el resto de cannabinoides parece tener efectos adictivos, sinérgicos o antagonistas del delta-THC. El cannabis generalmente produce un efecto bifásico, con un período inicial de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguido de un período de sedación (relajación, somnolencia, ensueños). Se produce una agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y tiempo. Paralelamente, se altera la memoria reciente y existe dificultad en la concentración, disminución de la atención e incoordinación motora (Derakhshan N, 2016).

Es importante destacar que las aplicaciones del cannabis están relacionadas fundamentalmente con el control sintomático, el conocimiento de la biología del sistema cannabinoide amplía enormemente su potencial terapéutico.

El cannabis podría ser beneficioso, en diversas afecciones, como:

- Enfermedades neurodegenerativas
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad de Esclerosis Múltiple
- Enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica
- Capacidad antitumoral de los cannabinoides
- Para las náuseas y emesis por quimioterapia
- En el sistema inmune

-
- Dolor
 - Asma bronquial

3.4.1 Enfermedad Neurodegenerativa

La regulación de la homeostasis e integridad celular en diferentes tejidos y órganos animales es una de las funciones importantes asignadas al sistema endocannabinoide (SCE), dicha función interviene en la decisión de las células de morir o sobrevivir a condiciones desfavorables, esta razón es la que mejor explica las importantes propiedades citoprotectoras que poseen aquellos compuestos que actúan en elementos específicos del SCE en diferentes patologías.

Estas propiedades citoprotectoras son relevantes para el SNC, pues la pérdida de neuronas es muy difícil de reparar, ya que las neuronas son células pos mitóticas incapaces de replicar su ADN y dividirse, por lo que la opción sería la regeneración a partir de nichos neurogénicos en el cerebro adulto. Este proceso se da para facilitar el reemplazo celular y la plasticidad neuronal, en teoría se podría aplicar a la reparación de las neuronas que se pierden en un proceso degenerativo. Sin embargo, realizar la generación de estas neuronas a partir de células progenitoras neuronales en el cerebro adulto es difícil debido al poco conocimiento que se tiene de los mecanismos moleculares y/o celulares que participan en la neurogénesis adulta (Fernández-Ruiz, Romero, & Ramos, 2015).

Durante años se han investigado compuestos que pudiesen servir para desarrollar terapias neuroprotectoras para los trastornos neurodegenerativos, dichas terapias han incluido antioxidantes, agentes antiinflamatorios o antiexcitotóxicos, inhibidores de la apoptosis, potenciadores de la autofagia o factores neurotróficos. Los cannabinoides se han incorporado a este arsenal neuroprotector y han evidenciado tener una serie de ventajas interesantes sobre los compuestos neuroprotectores clásicos, la ventaja de este sistema se hace evidente al compararlo con otros agentes neuroprotectores.

La primera ventaja se deriva de su capacidad para reducir la acción de los estímulos citotóxicos que comprometen la supervivencia neuronal; estos estímulos citotóxicos colaboran en el deterioro de las neuronas y también de las células gliales, en la mayoría de los trastornos neurodegenerativos. Los cannabinoides tiene una acción de amplio espectro, este es el valor que aportan cuando se les compara con otros agentes neuroprotectores; la potencia farmacológica de los cannabinoides en cada evento citotóxico es relativamente similar a la de los agentes neuroprotectores clásicos (De Iago, Moreno-Martet, & Fernandez-Ruiz, 2015).

El perfil de amplio espectro de muchos cannabinoides deriva de su capacidad de actuar a través de elementos específicos del SCE (RCB1, RCB2, GPR55, enzimas FAAH y MAGL), estos sitios permiten que un cannabinoide individual o una combinación de cannabinoides pueda reducir la excitotoxicidad actuando a través de RCB1, así como la influencia neurotóxica de la microglía reactiva actuando a través de RCB2. La segunda ventaja deriva de su capacidad de imitar la respuesta protectora endógena asociada al propio SCE en respuesta a estímulos que dañan la homeostasis neuronal, esta respuesta podría ser potenciada a través de la administración de cannabinoides o moduladores del SCE. Lo mismo puede plantearse en relación al incremento de los RCB2 observado en células gliales reclutadas en las estructuras del SCN afectadas en las diferentes enfermedades neurodegenerativas. La activación de los receptores tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación y deterioro neuronal, lo que sugiere una respuesta protectora endógena susceptible de ser potenciada farmacológicamente.

Las dos ventajas que presentan los cannabinoides, perfil de amplio espectro y reproducción de una respuesta protectora endógena, se llevan a cabo por la ubicación de las dianas farmacológicas en sustratos celulares neuronales (De Iago, Moreno-Martet, & Fernandez-Ruiz, 2015).

3.4.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad crónica neurodegenerativa debilitante que se asocia con el deterioro cognitivo progresivo y profunda pérdida neuronal.

Una característica de la EA es la presencia de placas seniles compuestas por depósitos extracelulares de patógenos β -amiloide ($A\beta$). Los fragmentos $A\beta$ juegan un papel central en la génesis de la enfermedad provocando la muerte celular neuronal, donde el hipocampo, corteza cerebral y la amígdala son más vulnerables. Una segunda característica patológica de la enfermedad es la hiperfosforilación de la proteína asociada a micro túbulos tau, que da como resultado la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares alterando la comunicación interneuronal. EA se asocia con eventos neuroinflamatorios y estrés oxidativo que son propensos a exacerbar el proceso de la enfermedad.

Las microglías son las células inmunes principales en el cerebro, rodean las placas seniles, reclutadas en un intento de eliminar la carga de $A\beta$ por fagocitosis. La deposición $A\beta$ excede la capacidad fagocítica de la microglía y la presencia persistente de microglías activadas lleva a una liberación prolongada de citoquinas pro-inflamatorias que tienden a incrementar el procesamiento de la proteína precursora de amiloide para generar más fragmentos $A\beta$, así como tener una influencia directa neurotóxica. La asociación de las microglías activadas en la periferia de las placas seniles contribuye a la generación de especies reactivas de oxígeno que median el daño oxidativo que se encuentra en los cerebros de pacientes con EA. Otros factores que contribuyen a la fisiopatología de la EA incluyen la desregulación de la homeostasis del calcio intracelular y la citotoxicidad.

La memantina, se utiliza en el tratamiento de moderado a grave en la EA, y sus propiedades beneficiosas se basan en una capacidad para inhibir patológica, pero no fisiológicamente, funciones de los receptores de NMDA, la acción antioxidante y una predisposición a aumentar la producción de factor neurotrófico en el cerebro. Los efectos protectores de algunos cannabinoides están relacionados con la regulación directa del receptor de NMDA, ya que los cannabinoides no psicotrópicos, actúan como un inhibidor estérico selectivo del receptor de NMDA (Cambell & Thompson, 2007).

La activación de los receptores CB1 protege las neuronas de la citotoxicidad, y también inhiben la liberación de glutamato, lo que puede contribuir a una reducción de esta citotoxicidad.

Los cannabinoides pueden reducir el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis que es provocada por $A\beta$, promoviendo mecanismos de reparación intrínsecos del cerebro. Los cannabinoides, como el Δ^9 -THC, pueden aumentar la disponibilidad y reducir ACh amiloidogénesis, los posibles efectos secundarios psicoactivos pueden obstaculizar su utilidad clínica (Pertwee, 2012).

Es de especial interés el receptor CB2 para reducir la neuroinflamación y la estimulación de la neurogénesis, dada la reducción del riesgo de la actividad psicotrópica y la estrecha asociación de los receptores CB2 en la placa senil, lo que limita los efectos del fármaco en la región de la patología y la preservación del posibilidad de efectos generalizados sobre los procesos neurofisiológicos normales (Cambell & Thompson, 2007).

3.4.3 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario caracterizado por anomalías motoras, disfunción cognitiva y síntomas psiquiátricos.

La causa de la enfermedad es una mutación en el gen de la huntingtina que consiste en una expansión de repetición de triplete CAG traducido en una poli glutamina anormal en la porción amino-terminal de esta proteína que se convierte tóxica. Los primeros síntomas de la EH pueden incluir movimientos descontrolados, torpeza, y problemas de equilibrio. Más tarde, la enfermedad de Huntington puede inhabilitar la capacidad de caminar, hablar y tragar (Valdeolivas & Satta V, 2012) Algunas personas dejan de reconocer a sus familiares. Actualmente no existe farmacoterapia específica para aliviar los síntomas motores y cognitivos o para retrasar la progresión de la enfermedad en EH. Los cannabinoides con perfil antioxidante, es decir, Δ^9 -THC y CBD, protegen las neuronas estriales contra la toxicidad causada por el complejo mitocondrial II inhibidor ácido 3-nitropropiónico (3NP) que produce la lesión oxidativa, alivian los síntomas hiper cinéticos, dado sus efectos inhibitorios sobre el movimiento se están estudiando como agentes modificadores de la enfermedad debido a sus propiedades antiinflamatorias, neuroprotectoras y neurodegenerativas (Pertwee, 2012).

Se están empleado agonistas y antagonistas específicos de los receptores CB2 ya que han demostrado mejores resultados. La activación de los receptores cannabinoides pueden inhibir la liberación de GABA, que aumenta en la mayoría de enfermos de Huntington (Muñoz, Pollastro, Tagliatela-Scafati, & Appendino, 2017).

3.4.4 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo. Los principales síntomas clínicos en la EP son temblor, bradiquinesia, inestabilidad postural y rigidez, síntomas que resultan de la denervación dopaminérgica severa del cuerpo estriado causada por la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

Los principales síntomas de la EP se atenúan con la terapia de reemplazo dopaminérgico, este tratamiento no funciona para todos los pacientes con EP, cuando se utiliza durante más de 5-10 años, provocando un estado discinético irreversible; la búsqueda de nuevas terapias sintomáticas, y tratamientos eficaces en el retraso de la progresión del daño nigroestriatal, es todavía el principal reto en la terapia de la EP. Compuestos a base de cannabinoides han sido propuestos como terapias prometedoras en la EP. El bloqueo de los receptores CB1, que son abundantes en las estructuras de los ganglios basales, puede ser eficaz en la reducción de la inhibición típica motora de los pacientes con EP. La eficacia del bloqueo de los receptores CB1 se restringió a circunstancias específicas, el uso de dosis bajas y extensas en la sustancia negra. Algunos cannabinoides actúan como protectores de las neuronas de la sustancia negra contra la muerte causada por diferentes estímulos citotóxicos (Mendizabal-Zubiaga, Melser, Bernard, & Ramos, 2016).

Estos incluyen Δ^9 -THC y CBD, el agonista del receptor CB1/CB2 sintético CP55940 y el análogo de anandamida AM404. Actúan a través de mecanismos antioxidantes que son independientes de los receptores CB1 o CB2. Los agonistas selectivos de dicho receptor no protegen contra los daños de la 6-hidroxi-dopamina y pueden agravar los síntomas parkinsonianos, dado que los efectos hipo cinéticos están asociados con la activación de los RCB1. Por lo tanto, un cannabinoide con propiedades antioxidantes y capacidad de activar los receptores CB2, pero bloqueando a su vez los receptores CB1, podría servir para aliviar los síntomas parkinsonianos y para retardar de la neurodegeneración en la EP. El fitocannabinoide Δ^9 -tetrahidrocannabivarina (Δ^9 -THCV) tiene un perfil farmacológico que parece ser particularmente apropiado para la EP (Sagredo, 2011).

3.4.5 Enfermedad de Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta al SNC, con una fase inflamatoria y otra neurodegenerativa. Suele aparecer en personas jóvenes y causa grave discapacidad física y mental así como deterioro importante de la calidad de vida. Morfológicamente la EM se caracteriza por inflamación, desmielinización y daño axonal. Los pacientes con EM tienen síntomas muy variados: alteraciones de la sensibilidad, temblor, diplopía, visión borrosa, alteraciones de los esfínteres, fatiga, alteraciones de la marcha. La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes e invalidantes asociados a la EM (Galve-Roperh, Cortés, Gómez del Pulgar, Izquierdo, & Guzman, 2000).

La espasticidad es potencialmente tratable, revisiones demuestran que la efectividad de los medicamentos indicados es limitada y sólo proporcionan un beneficio clínico modesto.

Las opciones para los pacientes con espasticidad refractaria al tratamiento es limitado, costoso e invasivo (baclofeno). Debido a la interacción de las sustancias cannabinoides con los receptores cannabinoides y con los neurotransmisores, especialmente con el GABA, se ha demostrado que asociaciones de Δ^9 -THC y CBD disminuyen los movimientos espásticos en personas con EM y proporciona efectos analgésicos (Scott, Dagleish, & Liu, 2014).

Sativex[®] (asociación Δ^9 -THC/CBD) proporciona un avance clave en este campo. Su formulación para pulverización bucal presenta claras ventajas farmacocinéticas respecto al consumo tradicional inhalatorio con el empleo de Cannabis, ya que la combinación 1:1 de Δ^9 -THC y CBD parece reducir drásticamente el riesgo de que se produzcan los efectos psicotrópicos característicos del consumo de Cannabis (Oreja-Guevara, 2012).

Existen evidencias de que el uso de las sustancias cannabinoides pueden ejercer un efecto neuroprotector en enfermos de EM (Zajicek, Ball, Wright, Vickery, Nunn, & Miller, 2013).

3.4.6 Enfermedad de Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica es la forma más común de enfermedad en las neuronas motoras del adulto. Es una enfermedad neuromuscular rápidamente progresiva y que destruye las neuronas motoras superiores e inferiores, provocando debilidad, espasticidad, y finalmente la muerte por insuficiencia respiratoria. La gran mayoría de los casos de ELA se adquieren y se producen esporádicamente. Las evidencias sugieren que el aumento del estrés oxidativo, la toxicidad de los radicales libres y la actividad excesiva de glutamato es lo que conduce a la muerte celular de las neuronas motoras en el cerebro y médula espinal (Klein TW, 2003).

La ELA involucra otras células no neuronales incluyendo astrogliía y microglía. Otros posibles mecanismos implicados en la degeneración de las neuronas motoras en la ELA incluyen disfunción mitocondrial, neuroinflamación, deficiencia de factor de crecimiento y excitotoxicidad del glutamato. El único tratamiento aprobado por la FDA es el Riluzol, a pesar de su limitada eficacia terapéutica. Los efectos de los derivados cannabinoides en las moléculas pro-inflamatorias y excitotóxicas, poseen efecto neuroprotector en esta enfermedad, se ha comprobado que mejora los síntomas incluyendo el alivio del dolor y los espasmos musculares, mejora el apetito, disminuye la depresión y ayuda a gestionar la sialorrea (babeo excesivo) al secar la saliva en la boca (Abood & Martin, 2010).

3.4.7 Capacidad Antitumoral de los Cannabinoides

Las investigaciones llevadas a cabo en las últimas décadas han puesto de manifiesto que los cannabinoides tienen actividad antitumoral en modelos preclínicos (Velasco, Hernandez-Tiedra, Davila, & Lorente, 2016).

La administración de cannabinoides en modelos animales de cáncer es capaz de reducir el crecimiento de distintos tipos de tumores, de piel (melanoma y carcinoma cutáneo), cerebrales (glioma), mama, páncreas, hígado y próstata. Dichos efectos se deben a la capacidad del THC y otros agonistas cannabinoides para activar los RCB1 y RCB2 presentes en las células tumorales, lo que lleva a la estimulación de una compleja ruta de señalización intracelular que se conjunta en la inhibición de una proteína esencial para la supervivencia celular denominada Akt, en glioma, cáncer de páncreas, carcinoma hepático y melanoma, la activación de la ruta conduce a la inducción de la autofagia lo cual lleva a la muerte celular programada de las células tumorales (Hernandez Tiedra, Fabrias, Davila, Salanueva, & cols, 2016).

También se ha descubierto que los cannabinoides pueden contribuir a bloquear el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis tumoral; los cannabinoides inhiben una de las principales rutas implicadas en el control de ese proceso lo que produce normalización de los vasos del tumor (Blazquez, Salazar, Carracedo, & Lorente, 2008).

Los cannabinoides también inhiben la capacidad de las células tumorales para migrar e invadir otros tejidos, se basa en la capacidad para modular la acción de algunas enzimas (metaloproteinasas) causantes de la remodelación de la matrix extracelular (Blazquez, Salazar, Carracedo, & Lorente, 2008), (Velasco, Hernandez-Tiedra, Davila, & Lorente, 2016).

Al hablar de cáncer hay que tomar en cuenta cada tipo y subtipo de tumor que constituye una entidad biológica diferente que requiere de tratamientos diferentes, dichos tratamientos consisten en cirugía seguida de radioterapia apoyada por la combinación de los agentes quimioterapéuticos; modelos celulares y animales indican características moleculares de algunos tipos de tumores que podrían asociarse a una mayor o menor sensibilidad a la acción antitumoral de los cannabinoides.

En modelos de tumores cerebrales se observa que un aumento de la expresión de factores de crecimiento y neurotrofinas se asocia a mayor resistencia de las células de glioma al tratamiento con cannabinoides debido a la capacidad de los factores para activar rutas de señalización que bloquean la acción de los cannabinoides, la sensibilidad a la acción antitumoral de los cannabinoides se puede recuperar mediante la inhibición de las vías de señalización activadas por antirregulina o por midquina (Lorente, Torres, Salazar, & Carracedo, 2011). El THC es el fitocannabinoide que ejerce acción antitumoral más potente, el Cannabidiol (CBD) componente de la misma planta, puede reducir el crecimiento de tumores en modelos animales, aunque el efecto es menos potente que el THC (Aggarwal, 2016).

El mecanismo por el cual el CBD produce sus acciones antitumorales aún no se ha podido identificar aunque se sabe que depende de su capacidad de activar la apoptosis en células tumorales, así como de modular determinadas vías de señalización como la del regulador transcripcional Id1 (McAllister, Murase, Christian, & Lau, 2011).

La combinación de THC y CBD produce un efecto antitumoral similar al que ejerce el THC (Torres, Lorente, Rodriguez-Fornes, & Hernandez-Tiedra, 2011). Una aproximación en el contexto del tratamiento del cáncer con fármacos cannabinoides es la utilización de agonistas sintéticos de los RCB1 y RCB2, la estimulación selectiva del RCB2 permite inhibir el crecimiento de distintos tipos de tumores (glioma, melanoma, cáncer de mama, carcinoma hepato celular y cáncer de páncreas); la ventaja en la utilización de agonistas selectivos del RCB2 es que permitiría evitar los efectos psicoactivos del THC o de los cannabinoides que actúen mediante la estimulación del RCB1, manteniendo la eficacia antitumoral (Aggarwal, 2016). Estudios sugieren que el sistema endocannabinoide podría tener un papel oncogénico y no supresor tumoral (Perez-Gomez, Andradás, Blasco-Benito, & Caffarel, 2015).

Algunos cannabinoides y particularmente el THC, potencian la acción antitumoral de los agentes quimioterapéuticos (la combinación de THC y/o CBD con temozolomida), demostró producir un efecto más potente en modelos animales de glioma. Tomando en cuenta la evidencia de la actividad antitumoral de los cannabinoides en modelos animales, así como la utilización de cannabinoides por pacientes con cáncer ha demostrado su utilidad para aliviar los efectos secundarios de otros fármacos antineoplásicos, ya que los propios efectos secundarios de los cannabinoides son suaves en comparación con otros agentes quimioterapéuticos (Torres, Lorente, Rodríguez-Fornes, & Hernández-Tiedra, 2011).

3.4.8 Náuseas y Emesis por Quimioterapia

La Cannabis se ha utilizado para atenuar las náuseas y los vómitos, uno de los retos es paliar los efectos secundarios que generan los tratamientos quimioterapéuticos en pacientes con cáncer (Rock & Parker, 2016).

En el caso de los vómitos el THC, el THC ácido como cannabinoides sintéticos THC miméticos consiguen reducir la emesis vía CB1; el uso de CBD y CBD ácido también reduce la emesis, en este caso vía receptor 5-HT_{1A}. La manipulación del sistema endocannabinoide mediante AEA, 2AG o inhibidores de la FAAH, tiene un efecto anti-emético en este caso se describe la participación de los receptores CB1, CB2 y TRPV1 (Parker & Rock, 2016).

3.4.9 Sistema Inmune

El sistema inmune (SI) está compuesto por órganos, células y mediadores especializados, los cuales se encargan de la defensa de la integridad biológica del organismo frente a microorganismos patógenos y sustancias extrañas, incluidos antígenos tumorales. La respuesta inmune es un proceso capaz de distinguir entre lo propio y lo extraño, sus alteraciones dan lugar a enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e inmunodeficiencias.

El (SI) tiene un papel esencial en la regulación homeostática de otros sistemas que son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. La primera barrera del SI es la inmunidad natural representada por barreras físicas, células fagocíticas como neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales, mediadores solubles como el complemento y citoquinas proinflamatorias. La activación de la inmunidad natural modula el tipo de respuesta inmune mediada por los linfocitos T y B, los cuales dan una respuesta específica contra antígenos extraños y poseen memoria inmunológica (Cabral, Rogers, & Lichtman, 2015).

Se ha demostrado que los cannabinoides (exógenos y endógenos) tienen actividad antiinflamatoria en casos como, el dolor inflamatorio y neuropático, la enfermedad inflamatoria intestinal, shock séptico, etc. (Akhmetshina, Dees, Busch, & Beer, 2009).

El uso tópico de Cannabis se retoma a la antigua China, donde las preparaciones de Cannabis se utilizaban externamente para tratar erupciones cutáneas, úlceras, heridas y pérdida de cabello. Las hojas de Cannabis se usaron en la medicina árabe medieval para tratar enfermedades de la piel como la pitiriasis y el liquen plano; cada vez hay más evidencia del potencial de los cannabinoides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la psoriasis y la dermatitis atópica. La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica caracterizada por una hiper proliferación y descamación de los queratinocitos, por la infiltración de células T y neutrófilos por la activación de células dendríticas y macrófagos. En la actualidad hay resultados anecdóticos del uso de preparados de *C. sativa* para uso tópico en psoriasis, las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides que actúan a través de RCB2 son muy amplias debido a su papel en la regulación de los linfocitos Th1 y Th17 (Derakhshan & Kazemi, 2016).

La dermatitis atópica (Da) es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la piel, las interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos dan lugar al inicio y progresión. Las características de la enfermedad incluyen sequedad de la piel por pérdida de la barrera epidérmica, eritema, exudación, costras y liquenificación. La Da se acompaña de un prurito que da lugar a comezón intensa por lo tanto ocasiona infecciones por estafilococos. Esta enfermedad no tiene cura, el tratamiento consiste en reducir los síntomas y prevenir las infecciones cutáneas. El tratamiento consiste en el uso de preparaciones tópicas a base de corticoides y la hidratación de la piel. Existen preparados farmacéuticos basados en aceite de semillas de *C. sativa* para el tratamiento de la Da (Wollenberg, Seba, & Antal, 2014).

3.4.10 Dolor

El dolor, se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real del tejido, la función fisiológica del dolor es señalar al sistema nervioso que una zona del organismo está expuesta a una situación que puede provocar una lesión. El dolor es la razón más común para la consulta médica, es un síntoma importante en muchas condiciones médicas que interfiere con la calidad de vida de una persona; el dolor suele ser transitorio, durando hasta que se elimina el estímulo nocivo o se cura el daño o patología. En situaciones como, la artritis reumatoide, la neuropatía periférica o el cáncer, el dolor puede persistir durante años. A este tipo de dolor se denomina dolor crónico y al dolor que se resuelve rápidamente se le denomina dolor agudo. El dolor crónico se puede dividir en nociceptivo (causado por tejido inflamado o dañado) y neuropático (causado por daño o mal funcionamiento del sistema nervioso). El dolor nociceptivo puede dividirse en superficial y profundo. EL dolor superficial se inicia por la activación de los nociceptores en la piel.

El dolor profundo se divide en dolor somático y dolor visceral. El dolor somático profundo se inicia mediante la estimulación de nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos y músculos (mal localizado). El dolor visceral se origina en las vísceras (órganos), este tipo de dolor es difícil de localizar (Johnson, Burnell-Nugent, Lossignol, & Ganae-Motan, 2013).

Existen fármacos analgésicos para el tratamiento del dolor; en el caso del dolor agudo, suele ser más sencillo controlarlo, en el caso del dolor crónico, el tratamiento es más complicado.

Por tal motivo la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos que presenten ventajas ante los existentes ha sido un objetivo para los investigadores. Los cannabinoides naturales y sintéticos han demostrado su poder analgésico en diferentes modelos de dolor agudo, inflamatorio y neuropático. Los seres humanos tenemos receptores cannabinoides en el sistema nervioso central y periférico, por lo que es lógico probar dichos cannabinoides como analgésicos en casos donde los fármacos existentes no son eficaces. El RCB1 está ubicado en las regiones del sistema nervioso periférico y central donde se controla la señalización del dolor. Existen receptores cannabinoides en los nociceptores, en el asta posterior de la médula espinal, la materia gris periacueductal, el tálamo y las regiones corticales asociadas al procesamiento central del dolor (Johnson, Burnell-Nugent, Lossignol, & Ganae-Motan, 2013).

3.4.11 Asma Bronquial

Desde 1970, se sabe que el THC disminuye la resistencia y aumenta la conductancia para el aire en las vías respiratorias, la acción del THC fue uno de los primeros potenciales terapéuticos que se estudió en torno al Cannabis, por lo que se sugirió el uso del THC como broncodilatador en procesos asmáticos, mediante la administración por una vía distinta la respiratoria.

La activación de los RCB1 presentes en las terminaciones nerviosas de los bronquiolos sería el desencadenante de la acción broncodilatadora que se genera directamente en el músculo liso pulmonar. Estas fibras son capaces de reducir la activación de los mastocitos cercanos al músculo liso pulmonar, ya que el asma es una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio y la función antiinflamatoria de los cannabinoides estaría mediada por la inhibición de la liberación de mediadores pro inflamatorio provenientes de los mastocitos. Los cannabinoides 2AG y CP 55,940 inhiben de forma directa la activación de los mastocitos mediante la activación de los RCB2 presentes en su membrana plasmática, la modulación de CB2 en los mastocitos activa las enzimas ciclooxigenasa tipo -2 (COX-2) y NO sintasa que genera aumentos en los niveles de prostaglandina E2 y óxido nítrico, lo que con lleva a la inhibición de la liberación de gránulos de histamina, dicha disminución lleva a la disminución de mediadores pro inflamatorios, mejorando los síntomas agudos que experimentan los pacientes asmáticos. La activación de CB2 en los nervios sensoriales periféricos de las vías respiratorias inhibe el reflejo de la tos, signo del asma (Turcotte, Blanchet, Laviolette, & Flamand, 2016).

3.5.-Sistemas Terapéuticos de Liberación y Vías de Administración de *C. sativa*

El consumo de cannabis en forma de cigarrillos es el más extendido entre los usuarios recreativos y uno de los más utilizados también entre los usuarios terapéuticos. Los cannabinoides pueden ingresar en el organismo de varias formas (tabla 2):

- Por inhalación del humo procedente de pipas de agua o de cigarrillos, lo que produce una rápida absorción.
- Oral/oromucosal/sublingual
- Por ingestión oral de bebidas o alimentos sólidos, con una absorción más lenta, lo que retrasa la manifestación de sus efectos.

-
- Por vía tópica.
 - Por vía rectal, para evitar los problemas de absorción y las primeras etapas de degradación asociadas a su ingesta oral.

3.5.1 Inhalación

La forma habitual de consumo es el cigarrillo creado a mano, en este caso se usan directamente hojas y cogollos de *C. sativa* que favorecen la ignición, esta práctica en el campo de los consumidores recibe diversos nombres: canuto, caño, carrujo, churro, hierba, Juana, monte, mota, porro, etc. Una vez aspirado el humo del cigarrillo la cantidad que llega a los alvéolos pulmonares depende de la técnica de inhalación y capacidad pulmonar individual de los fumadores. La inhalación del humo produce efectos diversos en el sistema nervioso central que incluye sensación de bienestar, euforia, disminución de la ansiedad del estado de alerta, irritabilidad y aumento de sociabilidad, dependiendo de la dosis su efecto dura aproximadamente dos horas. Si bien el cannabinoide, el componente psicoactivo más poderoso, llega inmediatamente a los pulmones, es metabolizado principalmente en el hígado por las isoenzimas microsomales. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras haber consumido la sustancia y persisten entre dos y tres horas. La $t_{m\acute{a}x}$ se alcanza entre los 20 y 30 minutos tras haber fumado. El THC se detecta en plasma inmediatamente después de la primera calada (1-2 min), los picos plasmáticos del THC se alcanzan entre los tres y diez minutos tras el inicio del consumo, tras la administración de cigarrillos conteniendo un 1,75% (15,8 mg) y un 3,55% (33,8 mg) de THC se obtiene una $C_{m\acute{a}x}$ en un rango de 50-129 y 76-267 ng/ml, respectivamente. Muchos sujetos prefieren esta vía, no sólo por la rápida liberación de la droga sino por la dosificación.

Tratándose de una administración la cantidad de que se absorbe equivale al 25-30 el volumen contenido en una “calada” y produce cambios significativos en los niveles plasmáticos de THC y en los efectos subjetivos psicotrópicos, ya que estos cambios están relacionados más con la dosis inhalada que con el tiempo que el humo permanece en los pulmones.

Esta forma de consumo debería evitarse, ya que está asociada con efectos nocivos como tos crónica, bronquitis, sobre todo en pacientes que requieren tratamientos crónicos. Una forma de consumo, en cuanto a tiempo de aparición, magnitud y duración de los efectos, es la inhalación mediante utilización de vaporizadores (Figuroa, Bravo, Triviño, & Hernández, 2015).

Estos instrumentos calientan los productos hasta temperaturas en las que los cannabinoides de descarboxilan, sin llegar al punto de combustión en el que se generan los subproductos tóxicos resultado de la pirolisis; con este método los cannabinoides alcanzan su concentración máxima en sangre y cerebro a los pocos minutos del consumo (Hazekamp & Pappas, 2014).

El beneficio terapéutico es prácticamente inmediato, sobre todo cuando se sufren crisis agudas en determinadas patologías (picos de dolor, náuseas etc.). La biodisponibilidad de los principales cannabinoides consumidos por este medio es muy elevada la inhalación de cannabis con vaporizadores tiene asociados algunos inconvenientes la cantidad de cannabinoides que se incorporan al organismo es muy variable y depende de parámetros como la cantidad y tipo de producto cannábico colocado en el aparato, la temperatura y duración de la vaporización, la duración y la eficacia de cada inhalación, etc. Así pues, la inhalación puede ser una vía de administración interesante para afrontar episodios agudos que necesiten alivio inmediato (Figuroa, Bravo, Triviño, & Hernández, 2015), (Hazekamp & Pappas, 2014), (Huestis & Smith, 2014).

3.5.2 Oral, Oromucosal, Sublingual

Muchos productos cannábicos son consumidos de forma oral, oromucosal o sublingual. En comparación con la inhalación por esta vía los efectos tardan más en producirse (0.5 – 6 horas), duran más y son más intensos (Figueroa, Bravo, Triviño, & Hernández, 2015), (Hazekamp & Pappas, 2014).

Por la degradación masiva que sufren los cannabinoides en el hígado antes de llegar al torrente sanguíneo. No hay grandes diferencias farmacocinéticas entre las vías oral, oromucosal y sublingual. Esta forma de administración la utilizan pacientes con enfermedades crónicas, que necesitan niveles elevados de cannabinoides en su organismo de manera continuada. Los efectos de los productos comestibles son más difíciles de controlar en cuanto a su intensidad y al tiempo que tardan en aparecer. Este es uno de los motivos por los que esta vía de administración se asocia a más episodios de sobredosificación. La absorción es todavía más lenta que cuando se consumen resinas o aceites puros por inhalación o por vía oral y la biodisponibilidad menor y mucho más variable entre individuos. Cuando la administración es por vía oral, la absorción es lenta y errática. El inicio de los efectos se da entre media hora y dos horas post administración.

La $t_{m\acute{a}x}$ se sitúa entre las dos y cuatro horas, pudiendo persistir los efectos durante cinco-seis horas. Los picos plasmáticos se alcanzan entre una y cuatro horas post ingestión y son menores que por la vía fumada. Hay una elevada variabilidad en el porcentaje de THC que es liberado al torrente circulatorio. Factores como el contenido gástrico influyen en la cantidad de THC absorbido. Algunos sujetos pueden presentar dos picos plasmáticos. Estos picos se deben posiblemente a la circulación enterohepática. La biodisponibilidad es menor que por la vía fumada debido al importante fenómeno de primer paso hepático. Gran parte del THC se degrada inicialmente en el hígado antes de llegar a la circulación general.

Además, existe también un componente de degradación de la sustancia en el estómago. La $C_{\text{máx}}$ (ng/ml) para una dosis de 20 mg en hombres y 15 mg en mujeres es de $14,5 \pm 9,7$ y $9,4 \pm 4,5$, respectivamente (Huestis & Smith, 2014).

3.5.3 Vía Tópica

Aunque cada vez está más extendido el uso de cremas y ungüentos de aplicación tópica, no se han realizado estudios controlados sobre la distribución y biodisponibilidad de esta vía. La poca investigación preclínica disponible se ha llevado a cabo con parches dérmicos y sugiere que la absorción es lenta, duradera (pico máximo en plasma a la hora y media aproximadamente, sostenido hasta 48 horas) y no es demasiado alta. Aunque el potencial de esta ruta de administración está por explorar, y puesto que distintos componentes del cannabis tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, etc, podría resultar muy interesante para el tratamiento de dolor o inflamaciones localizadas y superficiales, y de afecciones de la piel (acné, psoriasis, heridas, picaduras de insectos, etc.) (Figuroa, Bravo, Triviño, & Hernández, 2015), (Huestis & Smith, 2014), (Hazekamp & Pappas, 2014).

3.5.4 Vía Rectal

Su uso se está extendiendo entre los pacientes. La justificación parece residir en preparaciones de cannabis utilizados con fines terapéuticos, testimonios aseguran poder utilizar cantidades muy altas de THC al día (más de 1 g), sin sentir ningún tipo de efecto psicotrópico. Sin embargo, muy posiblemente la falta de psicoactividad sea resultado de la bajísima absorción del THC a través de la mucosa rectal. Este tejido no capta bien compuestos hidrofóbicos y los cannabinoides, incluido el THC, tienen esta naturaleza química. Se han realizado estudios para intentar disminuir la hidrofobicidad del THC con el fin de aumentar así su absorción por vía rectal.

De esta manera se han conseguido pro-formas de THC con mayor biodisponibilidad que por vía oral. Sin embargo, es importante recalcar que estas son formas sintéticas derivadas del THC, con efectos biológicos desconocidos, y no el THC propiamente dicho, que es al que pueden acceder los pacientes. Las aplicaciones potenciales de productos cannábicos naturales a través de esta vía de administración son, limitadas. Cabe pensar en su uso, por ejemplo, para tratamientos locales, en los que estén afectados los últimos tramos del tracto gastrointestinal, o en el caso de pacientes que no puedan utilizar la vía oral o inhalatoria (Brenneisen, Egli, Elsohly, Henn, & Spiess, 1996).

Tabla 2. Resumen vías de administración (el autor)

Vía de administración	Tipo de preparado	Ventajas	Desventajas	Aplicaciones
Inhalación Vapores	Flores, extractos, aceites	Efecto rápido, elevada biodisponibilidad, sobredosificación fácil de evitar	Efecto poco duradero, dosificación poco consistente	Crisis agudas
Oral, oromucosal, Sublingual	Extractos, aceites	Efecto prolongado	Efecto lento	Tratamientos crónicos.
Tópica	Cremas, ungüentos, lociones, parches dérmicos	Efecto prolongado, localizado, no produce psicoactividad	Efecto lento, poca penetrabilidad	Tratamientos locales superficiales, afecciones de la piel
Rectal	Supositorios	Vía alternativa cuando no se pueden utilizar otras, efecto localizado	Muy baja biodisponibilidad	Tratamientos locales

Análisis de Resultados y Conclusiones

C. sativa es considerada como una de las plantas más estudiadas del reino vegetal, utilizada con fines medicinales, desde tiempos inmemoriales. Debido a sus características botánicas y químicas; así como a su utilidad para el tratamiento de algunas enfermedades. Posee una gran variedad de cannabinoides y metabolitos únicos y exclusivos, haciéndola una especie singular, recientemente ha surgido un gran interés por investigar sus propiedades farmacológicas.

Las empresas farmacéuticas han dirigido sus esfuerzos en el desarrollo de moléculas cannabinoides. En el mercado existen dos cannabinoides sintéticos la nabilona y el dronabinol los cuales son utilizados en el control del dolor causado por fibromialgia, y para el dolor neuropático. Lo más importante desde el punto de vista académico, médico, social, económico y humanitario, es que se autoricen protocolos de investigación y que se lleven a cabo ensayos clínicos formales, controlados, para determinar si la *C. sativa* es un recurso terapéutico útil en pacientes gravemente enfermos, con padecimientos terminales.

El cuadro clínico de dichos pacientes enfermos o terminales, suele ser caracterizado por sufrimiento, dolor, angustia, pánico, desesperanza, para lo cual la terapia con *C. sativa* podría ser una alternativa de tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las variedades mexicanas de Cannabis no cuentan con la debida identificación botánica, ni se conocen las concentraciones de los principales compuestos; por lo tanto, es necesario contar con plantas y extractos de *C. sativa* que se encuentren debidamente estandarizados para que las evaluaciones farmacológicas resulten confiables y permitan establecer sus indicaciones y dosificación en la terapéutica humana.

La legalización del uso médico de esta planta y de las moléculas que contiene con reconocida actividad farmacológica, constituye una oportunidad no sólo para pacientes cuyas alternativas se han agotado, sino que además abre una puerta de oportunidades en distintas áreas del campo de la investigación. Se espera que este documento sirva como apoyo para aquellas personas interesadas en las propiedades y aplicaciones farmacológicas de esta planta.

En base a la revisión biblio-hemerografica, desarrollada en el presente trabajo se llega a la conclusión de que se cumplió el objetivo planteado.

Referencias

- Abood, M., & Martin, B. (1992). Neurobiology of marijuana Abuse. *Trends Pharmacol Sci*, 13, 201-206.
- Abood, M., & Martin, B. (2010). Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Trend Pharmacology SCI*, 2, 347-356.
- Adams, I., & Martin, B. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91, 1585-1614.
- Aggarwal, S. (2016). Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. *Curr, oncol*, 33-36.
- Agueta, A., Zolla, C., & Matas, S. (Febrero de 2009). Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de <https://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>
- Akhmetshina, A., Dees, C., Busch, N., & Beer, J. y. (2009). The cannabinoid receptor CB2 exerts antifibrotic effects in experimental dermal fibrosis. *Arthritis and rheumatism*, 60, 1129-1136.
- Baczynsky, W., & Zimmerman, A. (1983). Effects of D9 tetrahydrocannabinol, cannabinol and Cannabidiol on the immune system in mice. *pharmacology*, 26, 12-19.
- Blazquez, C., Salazar, M., Carracedo, A., & Lorente, M. y. (2008). Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down regulating matrix metal loproteinase-2 expression. *Cancer Res*, 68, 1945-1952.
- Bouquet, R. (1951). Cannabis (Vol. 3). EUA: Bull. Narc. (2) 40-43.
- Brenneisen, R., Egli, A., Elsohly, M., Henn, V., & Spiess, Y. (1996). The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity (Vol. 34). EUA: Clin pharmacolther, Pp: 105-110
- Brunner, T. (1973). Marijuana in ancient Greece and Rome; The literary evidence (Vol. 47) 50-56. Roma, Italia: Bull Hist Med.
- Cabral, G., Rogers, T., & Lichtman, A. (2015). Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *Neuroimmune Pharmacology*, 10, 193-203.

-
- Cambell, J. (1894). Report of the Indian Hemp Drugs Commision. E.U.A: Thomas Jefferson Publishing.
 - Camp, J. (1936). The antiquity of hemp as an economic plant. New York: Bot. Garden.
 - Campbell, J., & Thompson, R. (1949). A dictionary of Assyrian Botany. 16-20.
 - Campbell, J., & Thompson, R. (2007). Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids. London: The British Academy.
 - Campos, I. (2012). Home Grow: Marihuana and the Origins of México's War on Drugs. North Carolina: University of North Carolina Press.
 - Carai, M., Colombo, G., & Gessa, G. (2005). The first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. EUA: Life Sci.
 - Chopra, I., & Chopra, R. (1957). The use ok Cannabis drugs in India (Vol. 9). Narc.
 - Console, B. L., Marcu, J., & Abood, M. (2012). Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 415.
 - Davies BB, B. C. (2016). Retrospective analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine of individuals suspected of driving impaired. J anal toxicol, 89-96.
 - De lago, E., Moreno-Martet, M. E.-P., & Fernandez-Ruiz, J. (2015). Endocannabinoids and amyotrophic lateral sclerosis. In cannabinoids in Neurologic and Mental Disease. Los países bajos: Fattore L.
 - Derakhshan, N., & Kazemi, M. (2016). Cannabis for Refractory Psoriasis High Hopes for a Novel Treatment and a Literature Review. Curr Clin Pharmacol, 11, 146-147.
 - Dewey. (1928). Hemp varieties of improved type are result of selection. U.S.D: Yearbook.
 - Di Marzo, V., Stella, N., & Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain (Vol. 16). EUA: Nat Rev Neurosci.
 - Durant, W. (1942). The story of civilization (Vol. 1). New York, EUA: Simon and Schuster.
 - Eliade, M. (1964). Shamanism. Archaic techniques of ecstasis. London: Routledge & Kegan Paul.
 - Evans, F. (1997). The medicinal chemistry of Cannabis (Vol. 3). EUA: Pharmaceutical Sciences.

-
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J., & Ramos, J. (2015). Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol*(231), 233-259.
 - Ferrer, C. (2005). *La biblia del Cannabis. Terapeutica, cultivo e historia de la planta prohibida* (2 ed.). Valencia: Carena Editor.
 - Fezza, F., Bari, M., Florio, R., Talamonti, E., & cols, y. (2014). Endocannabinoids, related compounds and their metabolic routes (Vol. 24). EUA: Molecules.
 - Figueroa, M., Bravo, M., Triviño, A., & Hernández, H. (2015). *Guía técnica toxicología y análisis de Cannabis y sus derivados*. Chile: Instituto de Salud Pública.
 - Flores-Sánchez, V. R. (2008). Secondary metabolism in Cannabis. *Phytochem Rev*, 615-639.
 - Fride, E. (2004). The endocannabinoid -CB1 receptor system in pre-and postnatal life (Vol. 13). EUA: EJP.
 - Gallego, J. (2011). *El cultivo ecológico del Cannabis*. Barcelona: Urano.18-22.
 - Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortés, M., Gómez del pulgar, T., Izquierdo, M., & Guzman, M. (6 de Marzo de 2000). Anti-tumoral action of cannabinoids:involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med*, 6(3), 313-319.
 - Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, elucidation and partial synthesis of an active constituent of hashish (Vol. 86). EUA.
 - Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42, 327-360.
 - Harrison, R. (1966). *Healing herbs of the Bible*. Leiden: E.J. Brill.
 - Hazekamp, A., & Pappas, G. (2014). Self medication with Cannabis. *Handbook of Cannabis*, 10-14.
 - Hernandez Tiedra, J., Fabrias, G., Davila, D., Salanueva, I., & cols, y. (2016). Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization. *Autophagy*, 2213-2229.
 - Huestis, M. (2005). *Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids,delta-9-THC,Cannabidiol and Cannabinol*. Alemania: Springer.

-
- Huestis, M., & Smith, M. (2014). *Cannabinoid pharmacokinetics and disposition in alternative matrices*. United kingdom: Oxford.
 - Iuvone, T., Espósito, G., Espósito, R., Santamaría, R., & Di Rosa M, I. A. (2004). Neuroprotective effect of Cannabidiol, a non-psychoactive component from *C. sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Neurochem*, 89, 134-141.
 - Jarbe, T., & Mathis, D. (1992). Dissociative and discriminative stimulus functions of cannabinoids/cannabimimetics. *Biochemistry and physiology os substance abuse*, 4, 459-524.
 - Johnson, J., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., & Ganae-Motan, E. y. (2013). An open label extension study to investigate the long term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer related pain refractory to strong opioid analgesics. *Pain Symptom Manage*, 46(2), 207-18.
 - Kabelaic, J., Krejci, S., & Santavy, F. (1960). *Cannabis as a medicament (Vol. 12)*. EUA.: Bull. Narc.
 - Katona, I., & Freund, T. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neorusci*, 35, 529-558.
 - Kuklinski, C. (2003). *Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen vegetal*. España: Omega.
 - L, L. H., & H., L. (1974). *An archeological and historical account of Cannabis in china (Vol. 28)*. Econ. Bot.
 - Lannotti, F., Di MARzo, V., & Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. 62, 107-128.
 - Laskowska, R. (1961). Influence of the age of pollen and stigmas on sex determination in hemp. *Nature(192)*, 147-148.
 - Ligresti, A., De Petrocellis, L., & V, D. M. (2016). From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*, 1593-1659.
 - López, G. E., Brindis, F., & Niizawa, M. (25 de octubre/diciembre de 2015). *C. sativa, una planta singular*. *Revista mexicana de ciencias farmaceuticas.*, 45(4), 2-8.

-
- Lu, H., & Mackie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry*, 516-525.
 - Mackie, L. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. -: *Biol. Psychiatry*.
 - Maimonides, M. (1979). *Glossary of drug names*. Philadelphia: Americana Philosophical Society.
 - McAllister, S., Murase, R., Christian, R., & Lau, D. y. (2011). Pathways mediating the effects of Cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 129, 37-47.
 - Mechoulam, R., & Boca, R. (1986). *The pharmacohistory of Cannabis*. EUA: CRC Press.
 - Mechoulam, R., & Devane, W. G. (1992). *Cannabinoid geometry and biological activity en marihuana/ Cannabinoids: Neurophysiology (Vol. 4)*. EUA: CRC Press.
 - Mechoulam, R., Devane, W., & Glaser, R. (1986). *Cannabinoid geometry and biological activity (Vol. 4)*. CRC Press.
 - Mendelson. (1987). En *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* Meltzer. New York: Raven Press.60-70.
 - Missouri Botanical Garden. (26 de Enero de 2013). Recuperado el 23 de febrero de 2019, de Missouri Botanical Garden: <http://www.tropicos.org/Name/21302042>
 - Moreau, J. (1973). *Hashish and mental illness (Vol. 2)*. New York: Raven Press.Pp: 44-46
 - Morena, M., Patel, S., Bains, J., & Hill, M. (2016). Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 80-102.
 - Muñoz, E., Pollastro, F., Tagliatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2017). Peroxisome proliferator activated receptors and cannabinoids. *Ind. Farm*, 68-77.
 - Nahas, G. (1982). *Hashish and Islam:9 to 18 century (Vol. 58)*. New York: Acad. Med.
 - Nash, G. (1973). *Marihuana deceptive weed*. New York, EUA: Rave Press.
 - Notcutt, W., Price, M., & Chapman, G. (1997). Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharmaceutical Sciences*, 3, 551-555.
 - O'shaughnesy, W. (1842). *On the preparation of Indian hemp or gunjah (Vol. 8)*.10-18 Bombay: Trans. Med. Phys. Soc.

-
- Oreja-Guevara, C. (2012). Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids. *Rev. Neurol*(4), 421-430.
 - Paris, N. (1984). *Botany: the unstabilized species. Marihuana in science and medicine*. Pp:82 New York: Raven Press.
 - Parkinson, J. (1640). *The theater of plantes, an universal and compleate herbal*.(3) 71-85 London, London: T. Cotes.
 - Perez-Gomez, E., Andradas, C., Blasco-Benito, S., & Caffarel, M. y. (2015). Role of Cannabinoid Receptor CB2 in HER2 Pro oncogenic Signaling in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 107.
 - Pertwee, R. (2010). *Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB1 and CB2*. EUA: Intertnational Union of Basic and Clinical Pharmacology. PP: 72-74
 - Pertwee, R. (2012). Sativex-like combination of phytocannabinoids is neuroprotective in malonate-lesioned rats, an inflammatory model of Huntington's disease: role of CB1 and CB2 receptors. *The medicinal uses of Cannabis and cannabinoids*, 103-117.
 - Peters, & Nahas, S. (1999). *En Marihuana and Medicine (Vol. 1)*. Totowa, NJ: Humana Press. PP: 34-40.
 - Reynolds, J. (1890). *Therapeutic uses and toxic effects of Cannabis (Vol. 1)*. EUA: Lancet. pp: 102-110
 - Ramos, A, 2017. *Efectos terapéuticos de los cannabinoides*, Madrid España. Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica, (3), 25-30.
 - Rock, E., & Parker, L. (2016). *Cannabinoids As Potential Treatment for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*. *Front Pharmacology*, 7, 221.
 - Rosenthal, E. (2012). *Marihuana pest and disease control*. Oakland: American Publishing. Pp: 23
 - Rosenthal, F. (1971). *the Herb: Hashish versus medieval muslim society*. The Netherlands: Brill. Pp: 88-97
 - Rouyer, M. (1810). *Sur les medicaments usuels des Egyptiens*. *Pharmacie*, 2, 25-32.
 - Sagredo, O. (2011). *Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de Cannabis*. *Br. J. Pharmacol*, 3(13), 94-96.
 - Schoffer, P. (1485). *History of the herbals*. New York, EUA: Columbia University Press. Pp: 55

-
- Scott, K., Dalglish, A., & Liu, W. (2014). The combination of Cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*(13), 2955-67.
 - Sée, G. (1890). Cannabis indica in gastric disorders. (Vol. 60). *Wochenschr: med.*
 - Srivastava, M., Srivastava, B., & Brouhard, B. (1998). D9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *EUA: (1)* 32-36. *Immunopharmacology.*
 - Thompson, P. (1953). The use of Pyrahexyl in the treatment of alcoholic and drug withdrawal conditions *North Carolina Med.* 520-523.
 - Torquemada, F. (1983). Libro quinto, capitulo X. Distrito Federal: Instituto de Investigaciones Históricas de la UNAM.
 - Torres, S., Lorente, M., Rodriguez-Fornes, F., & Hernandez-Tiedra, S. y. (2011). A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*, 10, 90-103.
 - Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in china, India and Tibet. (Vol. 13). 66-75. *India: Psychoactive Drugs.*
 - Turcotte C, B. M. (2016). Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Front Pharmacol*, 317.
 - Valdeolivas, & Satta V, P. R.-R. (2012). Sativex-like combination of phytocannabinoids is neuroprotective in malonate-lesioned rats, an inflammatory model of Huntington's disease: role of CB1 and CB2 receptors. *ACS Chem. Neurosci*, 400-406.
 - Valle, J. (1968). Pharmacological activity of Cannabis according to the sex of the plant. *Pharmacol*, 20, 789-799.
 - Velasco, J., Hernandez-Tiedra, S., Davila, D., & Lorente, M. (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Neuropsychopharmacol, Biol Psychiatry*, 2(1), 201-207.
 - Waller, C. (1971). Chemistry of marihuana. *Pharmacol rev*, 23, 265-271.
 - Watson, R. P. (1938). *En Marihuana america's News Drug Problem* (Vol. 13). Pp: 60-67 Philadelphia: Lippincott.
 - Wilsie, C., & Reddy, C. (1946). Seed treatment experiments with hemp. *Soc Agron*, 38, 693-701.

-
- Wollenberg, A., Seba, A., & Antal, A. (2014). Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Dermatology*, 1, 7-11.
 - Zuardi, A., Morais, S., Guimaraes, F., & Mechoulam, R. (1995). Antipsychotic effects of Cannabidiol. *Clin. Psychiatry*, 56, 485-486.