



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

*Comparación de la regulación del Cannabis entre México,
Estados Unidos de América y Uruguay.*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

Ángel Fernando Cuéllar Palafox

ASESOR :

Licenciado en Farmacia Miguel Ángel Trejo Rodríguez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

A la UNAM, por impulsarme a un horizonte de conocimiento
y búsqueda de la verdad;
a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por brindarme las herramientas
necesarias de la práctica bioquímica;
a mi asesor, Lic. Miguel Trejo Rodríguez, por su acompañamiento
y apoyo incondicional.
A los que revisaron el presente trabajo,
sus aportaciones complementaron de manera integral este esfuerzo.

Dedicatorias

A mi mamá, Ángeles,
por tu dedicación y tu amor incondicional. Eres mi mejor ejemplo de esfuerzo y
perseverancia.
A mi papá, Fernando,
por brindarme consejos y libertad de decisión durante todas las etapas de mi vida.
A mis hermanos, Erick y Ricardo,
por ser mis grandes compañeros de experiencias y aprendizajes.
A Fernando, mi hijo,
porque cuando te miro a los ojos no hay cansancio que me derrote.
A Daniela,
por ser un gran copiloto y soporte incondicional, en la vida
y, sobre todo, en la crianza de nuestro hijo.
Y también a los amigos que siempre me han acompañado.

***Gracias por motivarme a continuar,
sin ustedes nada de esto sería posible.***

ÍNDICE

ÍNDICE	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. GENERALIDADES	6
2.1. Relación histórica del hombre con la Cannabis.	6
2.2. Generalidades del cultivo	16
2.2.1. Localización	20
2.3. Especies de cannabis.....	23
2.3.1. Generalidades del Cannabis sativa, producción y reproducción.....	26
2.4. Composición química de la planta del Cannabis.....	31
2.4.1. Fitocannabinoides	32
2.4.1.1. Tipo Cannabicromeno o CBC	32
2.4.1.2. Tipo Cannabigerol o CBG.....	33
2.4.1.3. Tipo Cannabidiol o CBD	35
2.4.1.4. Tipo Tetrahidrocannabinol o THC	36
2.4.1.5. Tipo Delta ocho Tetrahidrocannabinol o Δ 8-THC	37
2.4.1.6. Tipo Cannabicitrol o CBL	38
2.4.1.7. Tipo Cannabielsoina o CBE	38
2.4.1.8. Tipo Cannabinolato o CBND, CBN y CBT	39
2.4.1.9. Otros cannabinoides.....	40
2.4.2. Moléculas no cannabinoides.....	40
2.4.2.1. Terpenoides	41
2.4.2.2. Compuestos fenólicos	43
2.4.2.3. Alcaloides	44
2.5. Propiedades farmacocinéticas de cannabinoides exógenos.....	44
2.5.1. Absorción	44
2.5.2. Metabolismo	45
2.5.3. Distribución y vida media.....	47
2.5.4. Eliminación	48
2.6. Sistema endocanabinoide	49
2.6.1. Receptores Cannabinoides.....	49
2.6.2. Endocannabinoides.....	50
2.6.3. Receptores de Cannabidiol.....	51
2.7. Antecedentes: de la Prohibición a la Regulación.	54
2.8. Aplicaciones terapéuticas	59
3. OBJETIVO GENERAL	63
4. METODOLOGÍA	64
5. RESULTADOS	65

6.	MARCO LEGAL APLICADO EN EE.UU. MÉXICO Y URUGUAY.....	70
7.	CONCLUSIÓN	93
8.	PROSPECTIVAS	93
9.	REFERENCIAS	97
10.	ANEXOS.....	107
10.1	Índice de tablas	107
10.2	Índice de figuras.....	107
11.	GLOSARIO	111

1. INTRODUCCIÓN

El planeta tierra integra en sus ecosistemas una gran cantidad de organismos que poseen, sintetizan o utilizan compuestos que incluyen moléculas con efectos psicoactivos para el hombre. Resulta especialmente interesante estudiar la forma en cómo, históricamente, nos hemos relacionado con las plantas. Estos organismos han habitado el mismo lugar que nosotros, con la cuantiosa diferencia de la temporalidad, ya que su presencia nos antecede por varios millones de años. Con esa ventaja respecto al tiempo que llevan evolucionando, adaptándose, para aprovechar lo que tuvieron a su alrededor para asegurar su supervivencia, resulta evidente que adquirieran la extraordinaria complejidad bioquímica que hoy poseen, y por tanto, una cantidad inmensa de metabolitos; presentes en su naturaleza, las moléculas que forman parte del metabolismo en las plantas, fueron ingeridas posteriormente por nuestra especie, intencional o accidentalmente y seguramente con diferentes objetivos, pero siempre desencadenando una extraordinaria cantidad de procesos celulares con una diversidad de efectos peculiares en la extensa maquinaria metabólica del ser humano.

El caso de la *Cannabis sativa* (*Cannabis s. L*) es sin duda uno de los ejemplos de mayor relevancia en la historia de nuestra relación con las plantas. El cannabis está compuesto por gran diversidad de moléculas, cannabinoides, flavonoides y terpenos, entre otros. Del total, algunas muestran actividad biológica, y se ha demostrado que intervienen diversos procesos fisiológicos; vale la pena destacar el papel del famoso Δ^9 -3,4-transtetrahidrocannabinol (de aquí en adelante Δ^9 -THC), único cannabinoide con efecto psicoactivo y cuya estructura lo clasifica como un aceite no nitrogenado. Este se acompaña de otras moléculas como el cannabidiol o CBD, entre varias más, que han sido ampliamente estudiadas en los últimos años, debido al gran interés que surge, entre otras cosas, por el descubrimiento del sistema endocannabinoide, el siglo pasado. La molécula del Δ^9 -THC, al tener características lipofílicas, la vuelve excepcionalmente difundible en tejidos como los de los mamíferos.

Sumado a las clásicas preparaciones para el uso y consumo de cannabis alrededor del planeta, que se limitan simplemente a la acción de aislar la resina de la flor (hachís) o la flor misma (marihuana), el tallo (para la fibra); la tecnología disponible actualmente y el desarrollo de técnicas selectivas de diferenciación y aislamiento de moléculas, han añadido un gran abanico de productos concentrados, mezclados o purificados, en diversas presentaciones, las cuales ofrecen alternativas de concentraciones y/o combinaciones de moléculas de peculiar interés, o más importante aún, diferentes en su forma de administración. El objetivo de tal variedad es asegurar el adecuado uso y/o disfrute, ya sea por sus características organolépticas y lúdicas, o más importante aún, por sus propiedades terapéuticas.

Las políticas públicas en materia de salud, alrededor del mundo, sobre la marihuana han cambiado y su consumo con fines médicos y recreativos se ha legalizado y normalizado en varios estados de los Estados Unidos de Norteamérica. Estas modificaciones sugieren que la marihuana está ganando más aceptación en la sociedad occidental. Por este y varios motivos más, es inminente la relevancia de comprender y utilizar lo que se sabe del estado del arte de una planta; tanto sobre los efectos perjudiciales para la salud, como sobre los posibles beneficios terapéuticos que se atribuyen a la marihuana (Monti, 2019).

Pocas plantas en el mundo tienen la popularidad de la que es objeto el presente trabajo de tesis. A pesar de la opinión inestable y encontrada de la sociedad al respecto (pues depende de múltiples factores individuales y colectivos), es importante aclarar que el propósito de esta investigación no es contribuir a la estigmatización de esta milenaria planta, tampoco incentivar su uso indiscriminado; lo que sí atiende éste análisis es relacionar e interpretar información científica rigurosa, atendiendo a los diversos retos que actualmente enfrenta su regulación en México y en otros países, desde una perspectiva enfocada en la salud pública, y así mismo tomando en cuenta una determinada selección de evidencias que buscan acercarse a identificar el impacto que tiene en nuestras vidas.

En los últimos años, el estudio multidisciplinario del sistema endocannabinoide y sus ligandos cannabinoides exógenos y endógenos, y su acción en diferentes

órganos y sistemas del ser humano, ha mostrado que podemos conducirnos a través de una inmensa cantidad de posibles líneas de investigación, que poco a poco se mantienen sugiriendo elementos confiables de cara a los nuevos paradigmas en el camino a la regulación responsable. En este trabajo se dispone de un panorama actual de discusión sobre su potencial uso medicinal y lúdico, sumado a la información que paralelamente podemos considerar. Es improrrogable conciliar el conocimiento científico con el ámbito social, incentivando la búsqueda y el análisis de políticas públicas integrales, de cara a la labor que guarda el Estado al reconocer y regular su uso.

Hoy debemos hacernos grandes preguntas con base en la experiencia, por ejemplo, ¿El enfoque prohibicionista ha funcionado? ¿Realmente despenalizar vulnera a la sociedad o, por el contrario, mitiga daños? ¿No han sido suficientes pérdidas humanas y materiales ya? ¿Queremos una sociedad educada en temas de salud para el futuro? Todo lo anterior debe acompañarse de premisas ya establecidas y de igual forma considerarlas, como: la prevención siempre será más económica que el tratamiento, las drogas legales como el tabaco y el alcohol, tienen mayor efecto en la salud que la marihuana.

Por último, hay que puntualizar que el presente es un estudio comparativo, con base en las experiencias de nuestra nación y de otras dos, con poblaciones, ciudades, estados y departamentos que son en muchos aspectos similares, pero también en muchos otros diferentes a los de nuestro país, que además es extraordinariamente diverso. Por lo tanto, resulta pertinente mencionar que el espíritu de esta tesis no radica en proponer adaptar modelos externos a la necesidad interna, más bien se encarga de recopilar las evidencias y experiencias con las que se cuenta, para ser interpretadas, y en su caso, considerarlas, al encarar los retos a los que nos enfrentamos particularmente los mexicanos, según lo cual, todo parece indicar, nos estamos rezagando. La invitación a leer el presente trabajo es, en general para todos, pues como casi cualquier tema actual es multidisciplinario y requiere del análisis y contribución de todas y todos para ponerle orden.

2. GENERALIDADES

2.1. Relación histórica del hombre con la Cannabis.

Antigüedad

La cannabis sativa se conoce desde hace siglos, algunos afirman que desde hace aproximadamente 10 mil años (Evans y Hoffman, 1982), el reconocimiento que fue adquiriendo con el paso del tiempo probablemente se agudizó con la llegada de los seres humanos a Asia oriental, los chinos fueron de las primeras civilizaciones que ya asentadas deciden cultivarla, existe evidencia de su utilización en la producción de fibras textiles alrededor de 4000 a.c. en esas latitudes, además la utilizaban para la obtención de aceites gracias a sus semillas oleaginosas, estas también servían como alimento rico en ácidos grasos (omegas).

Figura 1: Pagina de libro Pen-Ts'ao (China 2800 aC aproximadamente)



Nota: Texto donde se recopilaron conocimientos de la época en herbolaria, minerales y otros. Tomado de La enzima amidohidrolasa de ácidos grasos en el contexto de la neuroinflamación asociada a la Enfermedad de Alzheimer, *Tesis doctoral*, (p. 10) por Aparicio, N., 2019, Madrid.

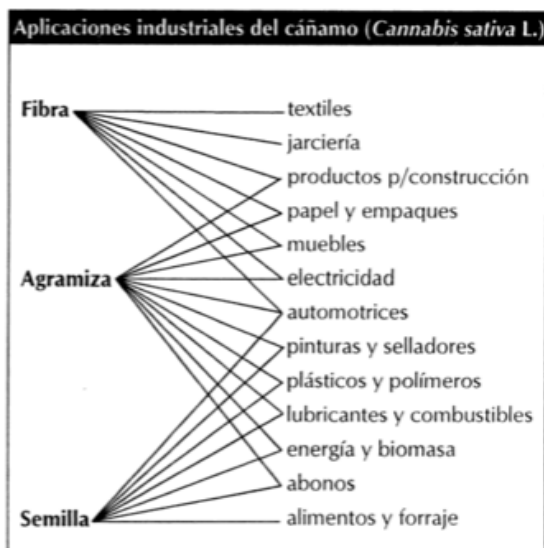
Otro uso que se le dio desde esos tiempos fue en la herbolaria tradicional, como fuente de remedios, donde se conocía su efecto analgésico, somnífero, antitusígeno, antiepiléptico entre otros. Esta planta incluso se utilizó para combatir enfermedades como la malaria. Por otro lado, no se sabe que su uso lúdico fuera una práctica común, tal vez debido al hecho de que el temperamento de este pueblo resulta contrario o ajeno a los efectos producidos por el cannabis.

Posteriormente su uso se extendió hacia otras regiones del continente asiático, como la India, donde fue utilizada como medicina durante varios siglos para curar afecciones como la fiebre, el insomnio, la lepra, el dolor de cabeza, la caspa, el catarro, la diarrea, la tuberculosis y hasta algunas enfermedades venéreas. Además, se extendió su uso en rituales religiosos y sociales debido a que su uso agilizaba la mente de los consumidores, además de que se creía que otorgaba salud y al mismo tiempo alargaba la vida.

En India se guarda la creencia de una antigua leyenda que cuenta el origen de la cannabis como un regalo de la diosa Shiva al humano, y que su uso dotaba al consumidor de un extraño deleite sensorial, apetito sexual aumentado e inclusive valentía ante situaciones riesgosas.

Con el paso del tiempo, su uso alcanzó a los escitas en Persia, los cuales usaron el cannabis durante rituales religiosos y funerarios, además del uso terapéutico. Un dato interesante sobre el uso de esta planta durante este periodo es la diversificación en la preparación para su consumo, encontrando que podía ir de simples vapores a bebidas, mezclada con alimentos, en pomadas, e incluso en las aguas que se utilizaban para el baño de los enfermos (Candela E; Espada J; 2006).

Figura 2: Aplicaciones industriales del cáñamo (*Cannabis sativa* L.)



CORTESÍA DE JOHN ROULAC.

Nota: Los usos del Cannabis s. L. y en especial del cáñamo son variados y conocidos desde épocas muy antiguas. Tomado de *El gran libro del cannabis: Guía completa de los usos medicinales, comerciales y ambientales de la planta más extraordinaria del mundo*. Por Robinson, R., 1999, Inner Traditions/Bear y Co.

En cuanto a su uso en Egipto existe una divergencia entre distintos autores; mientras unos creen que este pueblo no utilizó jamás esta hierba, otros afirman con cierta evidencia, que se utilizaba para la obtención de fibras y también como incienso durante los rituales religiosos, además de que se le aprovechaba también con fines medicinales mediante la aplicación por medio de ungüentos y vendajes para tratar las hemorragias. El nombre que se presume usaban los antiguos egipcios para referirse a esta planta era *smsmt* (Russo, 2007).

Respecto a su utilización en la región de Judea se cree que el cannabis pudo haber sido mencionado incluso en los textos bíblicos indicando que era una planta de uso común, aunque, en sentido estricto, esto se queda como una teoría, debido a que los expertos no han podido encontrar evidencias documentales. Estas ideas surgieron principalmente debido al conocimiento que se tiene de la interacción a lo largo de la historia entre los judíos, los egipcios y los asirios.

Finalmente, Candela E; y Espada J; (2006) haciendo referencia a dos de las civilizaciones más importantes del mundo antiguo, nos mencionan que tanto griegos como romanos cultivaron la planta para fabricar cuerdas, velas y tejidos, aunque también se cree que conocieron sus usos medicinales y que además su uso lúdico

se redujo a unos cuantos sectores acomodados de la sociedad. Es importante mencionar que el término cannabis sativa fue acuñado por primera vez por el médico y farmacólogo griego Dioscórides, en su tratado “De materia médica” (40-90 d.C.), como se muestra en la figura 3.

Figura 3: Descripción de la planta del cannabis



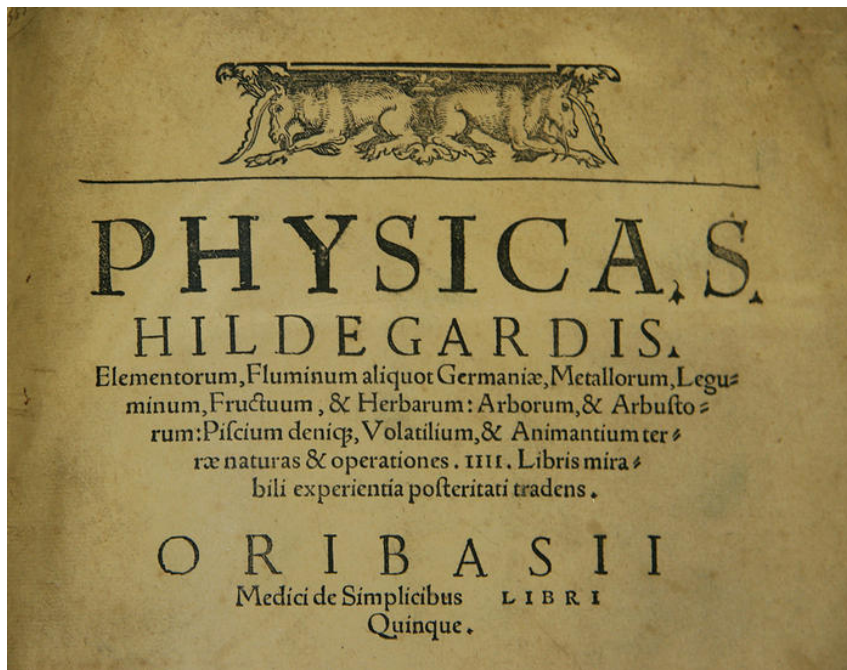
Nota: Primeras descripciones de la planta del cannabis en la historia. Tomada de *Materia Médica del Farmacólogo griego Discórides*. Por Pedanius y Valdés, 1998, Gredos Editorial SA.

Edad Media

Los datos acerca del uso del cannabis durante este periodo de tiempo resultan escasos, debido sobre todo a la gran censura y destrucción que existió por parte de los estados y religiones, por ejemplo, la inquisición cristiana. Aquellos individuos, buscaron influir sobre el desarrollo y preservación del conocimiento previo y de su época, cometiendo grandes crímenes que derivaron en pérdidas irreparables. A pesar de la crueldad que utilizaron para lograr sus objetivos, la verdad es difícil de ocultar.

Afortunadamente existieron diversos personajes que desarrollaron tratados sobre herbolaria de formas no censuradas, en algunos de los cuales se mencionaba el uso de esta planta. Entre aquellos escritores eruditos de lo relacionado al tema, podemos encontrar a una mujer llamada Hildegard de Bingen, que en su Tratado “Phisica” (figura 4), menciona que la semilla de cáñamo puede aliviar el dolor. Otros autores de la época que hicieron mención del tema fueron Peter Schoffer, John Parkinson, Ruellius, Tragus, Lugdunensis y Fuschius.

Figura 4: Portada del libro “Physicas” (Siglo XIII), de Hildegard von Bingen, abadesa polifacética alemana: médica, filósofa, naturalista, compositora, poetisa y también lingüista.



Nota: En este se incluye una breve descripción sobre el uso de la semilla de Cannabis como alimento. Tomado de *Una sorprendente estudiosa del siglo XII: Hildegard von Bingen*. Por Martínez, 2015.

En contraste, la otra gran doctrina imperante durante este periodo de tiempo, el Islam, tampoco existió una gran apertura de esa sociedad hacia los efectos del cannabis, aunque eso no impidió que fuera aprovechada por la medicina árabe y algún otro uso diferente. Un posible ejemplo de esta última afirmación es la existencia de la orden de los Chifés, que eran un grupo de guerreros árabes cuya misión era pelear en las cruzadas, enemigos de los cristianos, y que para llevar a cabo su misión recibían importantes dosis de hachís, que es una preparación clásica de la resina de la flor del cannabis femenino, que actualmente se sigue consumiendo por su alto contenido en THC (figuras 5 y 6), pero en su momento se usaba previo a los feroces combates. No está de más indicar que, al igual que otras

civilizaciones, los árabes conocían y utilizaban los usos terapéuticos de la planta (Candela E; Espada J; 2006).

Figura 5: Un hombre parte el Hachís
De cerca. [Fotografía], por Lidgerwood, 2022.



Figura 6: Un hombre señala los diferentes tipos de hachís para su venta. [Fotografía], por Lidgerwood, 2022.



Por otro lado, la llegada de esta planta a nuestro continente, al menos en la parte colonizada por los españoles, se da con el desembarco de Cristóbal Colón, ya que este traía en sus embarcaciones un aproximado de 80 toneladas de velas y cuerdas hechas de cáñamo (Leal Galicia, et al, 2018).

Más adelante, ya con Hernán Cortés como conquistador de la Nueva España, se importaron distintas plantas, entre ellas el cannabis, con el objetivo de ayudar al progreso de la economía en el entonces llamado “Nuevo Mundo”. También se cree que los esclavos africanos traídos al continente generalizaron el uso de esta hierba entre los indígenas, ya que era utilizada como medicina ritual.

En el año de 1532, fue autorizada formalmente la siembra del cáñamo con fines textiles e incluso, el rey Carlos V ordenó que le fuera enseñado a los indígenas como hilarlo y tejerlo, como se muestra en la figura 7 (Portal Académico del CCH, 2022).

Figura 7: Actividades del trabajador novohispano.



Nota: Entre ellas la elaboración de cuerdas y fibras textiles a partir de materia prima provista por el cáñamo. Tomado del portal académico del colegio de ciencias y humanidades (CCH). “Historia de México I, Historia de la Nueva España”, 2022.

Es importante aclarar que también se le dio un uso medicinal en nuestro continente, y este fue difundido por los jesuitas, que lo usaban para el dolor muscular, el dolor de muelas, la gonorrea e incluso, simplemente, para relajarse. Mientras tanto, en el norte de América, en el año 1611, el rey inglés Jacobo I hizo obligatoria la producción del cáñamo para la construcción de cuerdas de navegación y también para el tejido. Incluso llegó a usarse como una moneda de la época en esas tierras (Leal Galicia, et al, 2018).

El uso del hachís en Europa fue tomando fuerza posteriormente, sobre todo por sectores intelectuales del siglo XIX. El famoso “*Club des haschischiens*” (figura 8) liderado por el psiquiatra J. Moreau de Tours, acabará rodeado por escritores de la talla de Gautier, Baudelaire, Delacroix, Nerval, Verlaine, Rimbaud, Hugo, Balzac entre otros. De esas experiencias se deriva el trabajo de Baudelaire titulado “*Paraísos Artificiales*” (Escohotado, 1998).

Figura 8: Pintura referente al “*Club des haschischiens*”, realizada por el hijo del psiquiatra J. Moreau de tours, quien convocara a la realización de este espacio.



Nota: *El Club de Haschischiens (Les Fascinés de la Charité)*. Exhibida en el museo de Bellas Artes, en Francia. Por Georges Moreau de Tours, 1890.

Últimos años

Se dice que hoy en día puedes encontrar cannabis en cualquier ciudad del mundo, pero no fue sino hasta el siglo XX que su uso comenzó a regularizarse, de cara a una sociedad poco más liberal y con ciertos derechos y accesibilidad a servicios ya adquiridos. Sin duda su uso lúdico ha pasado por los más diversos estratos sociales y culturales, desde el ambiente de la música de jazz en los años 50's, transitando a un periodo donde fue utilizada como un hito de la rebeldía y la libertad durante finales de los 60's y principio de la década de los 70's, por la comunidad hippie (Figura 9), hasta llegar a un aumento importante de su consumo durante la década de los 90's, sin embargo, nunca ha sido más consumida que otras drogas legales, como el tabaco y el alcohol.



Figura 9: Festival de Woodstock, Nueva York 1969. La comunidad fuertemente influenciada por la música usaba marihuana como forma de protesta al sistema. [Fotografía], por Barak, 2019.

El primer gran intento de regularizar el uso de ciertas drogas a nivel mundial se dio en 1912 en la Conferencia Internacional de la Haya, en Holanda. En dicho lugar se llevó a cabo la Convención del Opio, en la cual se acordó limitar la producción y la exportación del opio, la heroína y la cocaína solamente para fines médicos, pero fue hasta 13 años después, en 1925, que se declaró al cannabis como un narcótico, y de esta manera se restringió también su uso hacia fines científicos y médicos (Candela E; Espada J; 2006).

A partir de 1937 los países occidentales comenzaron a tratar de controlar el consumo del cannabis penalizando su uso con ciertos matices, esto a raíz de la creación por parte de los Estados Unidos, de un cuerpo policiaco federal que tenía la facultad de imponer penas de prisión e incluso la pena capital.

Posteriormente, en 1961, la Organización de las Naciones Unidas celebró la Convención Única de Estupefacientes en la Ciudad de Nueva York, durante la cual se llegó al acuerdo de que se dejaría de considerar al consumidor de droga como un delincuente para pasar a ser considerado un enfermo, por lo que requería de los cuidados y el apoyo de la sociedad para poder desintoxicarse, ciertamente un enfoque diferente, con base en los derechos humanos y la salud pública.

Finalmente, en 1988, durante la Convención contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de Viena, se acordó la opción, a criterio de cada país, de regular internamente la tenencia del cannabis para su autoconsumo, con base en sus propios ordenamientos y criterios jurídicos (Candela E; Espada J; 2006).

Actualmente existen investigadores como Ernest Small, entre muchos otros, cuyo trabajo en marcadores genéticos a través de técnicas de biología molecular como (STR análisis) o Short Tandem Repeat, buscan comparar alelos repetidos en diferentes locaciones del DNA predominantemente no codificante, entre cepas, para tipificar de una manera más exacta las variedades de cannabis y por tanto intentar deducir si una de ellas conviene por su fibra o por alguno de sus compuestos en especial (Russo, 2006).

En México se tiene monitoreo del consumo de sustancias por diversos organismos, autónomos o de gobierno, por ejemplo, por parte del Instituto de Psiquiatría Juan Ramón de la Fuente Muñiz, desde la década de los 70's, o de las encuestas nacionales de consumo de drogas, desde el año 1988. Se estima que para el año 2015 existían 5.7 millones de consumidores de marihuana, lo que la ubica como la droga más consumida en nuestro país, tendencia que mostró un comportamiento ascendente en los años posteriores. Este preámbulo ha dado origen a diferentes organizaciones sociales multidisciplinarias especialistas en el análisis del uso de esta planta como un factor que ha llevado a cambiar las dinámicas sociales. (Sides, 2015).

Para Guzmán (2015), uno de los investigadores más prominentes del estudio del cannabis, "la mentalidad se está abriendo en todo el mundo...ahora que el cannabis, como medicamento, es algo científicamente serio, terapéuticamente prometedor y clínicamente relevante".

Vale la pena mencionar que la selección moderna de cepas, la crianza selectiva, la hibridación, además de otras técnicas, como las genéticas; han abierto la puerta al desarrollo de ejemplares con características diferenciadas, lo que resulta en mayor o menor concentración de alguno de sus elementos (Figura 10).



Figura 10: Planta de cannabis cultivada en México en la actualidad, la selección diferenciada de la genética de las cepas modernas permite observar el desarrollo de estructuras y compuestos más abundantes que en cepas de la antigüedad.

2.2. Generalidades del cultivo

El cultivo de cannabis requiere ciertas características que permiten que la planta se desarrolle de la forma más adecuada, por ejemplo, un clima templado; suelos sueltos, poco compactos y profundos, ricos en materia orgánica; y baja velocidad del viento.

Esta semilla puede ser cultivada tanto en cielo abierto como bajo techo, comúnmente llamado indoor; con la única diferencia de que a cielo abierto se pueden producir dos cosechas, mientras que bajo techo esta cantidad se duplica, siendo posible cosechar cuatro veces en un año. Cada hectárea sembrada de esta planta puede producir entre 2000 y 2500 kg de cannabis a cielo abierto (Cuervo, 2019).

Por otro lado, en el cultivo de esta planta se suele recurrir al uso de sustratos, los cuales son un material sólido que puede ser de síntesis, residual, mineral u orgánico. Entre los sustratos podemos encontrar dos clasificaciones, los naturales y los sintéticos. Dentro de los naturales, a su vez, tenemos dos clasificaciones: los orgánicos y los inorgánicos. Entre los orgánicos podemos distinguir los de procedencia animal, como los abonos y el humus de lombriz; y los de procedencia vegetal, como la fibra de coco, la cascarilla, el aserrín, la composta y las turbas. Mientras que en los inorgánicos tenemos los procesados, como la lana de roca, la

perlita y la vermiculita; y los que no llevan ningún tipo de procesamiento, como la grava, la arena y la piedra volcánica. Finalmente, dentro de la clasificación de sustratos conocidos como sintéticos, hallamos al poliuretano y al poliestireno. Sus principales propiedades físicas son: la porosidad, la capacidad de aireación, la distribución del tamaño de partícula, la estructura estable, la densidad aparente, la densidad real y el agua disponible. Adicionalmente, respecto a sus principales propiedades biológicas, encontramos: la velocidad de descomposición, la actividad reguladora del crecimiento y la asepsia (Cuervo, 2019). Algunas de las ventajas que podemos encontrar al usar sustratos específicos son: el incremento de la productividad debido al mejor precio y calidad de la producción; la mayor sanidad; el manejo nutricional de las plantas; el ahorro de agua y la sustitución o rotación de suelos agotados. Aunque, por otro lado, también encontramos algunas desventajas que consisten en que el uso de estos productos requiere de inversiones monetarias altas; también implica un conocimiento técnico más elevado, además de mejores sistemas de riego; y poco poder de amortiguamiento. Las características generales se resumen adelante en la Figura 13.

Otro de los temas importantes relacionados con el cultivo del cannabis tiene que ver con las plagas que pueden atacar los cultivos. Entre los principales insectos que pueden dañar las plantaciones encontramos: caracoles, nematodos, larvas, cochinillas, minadores, trips, moscas blancas, áfidos (Figura 11) y arañas rojas.

Figura 11: Áfidos alimentándose de una hoja de la planta de cannabis.



Aunado a estas plagas, encontramos también algunas enfermedades que pueden atacar el cultivo, entre las cuales encontramos: la Plasmofora Vitícola, la Phytophthora infestans, la Botrytis (Figura 12) y el Oidio.

Figura 12: Planta de cannabis en floración con una evidente infección del hongo Botrytis.



Figura 13: *Requerimientos generales del cultivo por cannabis.*

Requerimientos del cultivo

Suelos sueltos (perlita, vermiculita)

Suelos profundos ricos en materia orgánica

pH de suelo 5,5-7,5

Temperaturas alrededor de los 24°C

Humedad relativa <60%

Baja velocidad del viento

PAR mmol 900 – 1200

Eficiencia energética 2,5 mmol x J

Nota: Tomado de *Bioprospección del Cannabis: Avances y retos desde la Academia. Aspectos técnicos del cultivo de Cannabis*. Por Cuervo, 2019.

La germinación de la semilla (Imagen 14) tarda entre tres y cinco días. Durante este periodo resulta indispensable mantener la humedad adecuada y no propiciar el crecimiento de organismos patógenos como hongos y bacterias ya que puede ser

especialmente vulnerable a estos. De la misma manera, las condiciones de oscuridad deben mantenerse hasta la aparición de las cotiledóneas.

Imagen 14: En la imagen de UNODC (2022) se observan las semillas de Cannabis. (Texto: Policía federal criminal de Brasil)



Este primer germinado se convertirá en plántula en los días siguientes, es decir de los ocho a los quince días, habiendo fortalecido el desarrollo de sus raíces, recibiendo cada vez más nutrientes de estas. Las raíces en sistemas hidropónicos se muestran abundantes, acompañadas de un color predominantemente blanco.

Posteriormente, la transición de estas plántulas hasta el crecimiento vegetativo se produce entre los diez y los quince días después. En este lapso es cuando se comienza a observar en la planta la apariencia característica de la marihuana, aunque en un tamaño pequeño. Dichas plántulas necesitan desarrollarse en temperaturas de 20 a 25 grados Celsius, con un 70% de humedad relativa.

Más adelante, durante el periodo del crecimiento vegetativo, se suele trasplantar el cannabis para que sus hojas se robustezcan, y durante esta etapa se busca mantener una humedad elevada y temperaturas de alrededor de 20 a 24 grados Celsius.

Finalmente, en la etapa de la prefloración, que aparece alrededor de la cuarta semana, la humedad relativa debe disminuirse hasta en un 50%, y las temperaturas

deben mantenerse entre los 20 a 28 grados Celsius, condiciones de las plantas de la figura 15, mostrada a continuación.



Figura 15: En la imagen de Sebastián Utreras (21 de marzo del 2016) se observan plantas de cannabis de la fundación Daya en Chile.

2.2.1. Localización

En nuestros tiempos resulta complicado y controvertido hacer estimaciones de la producción agrícola ilegal del cannabis. Esto debido a que la detección de cultivo vía satélite resulta más compleja, que la de la amapola, por cuestiones técnicas y económicas.

Otro factor importante es el hecho de que el cultivo de cannabis en interiores se ha desarrollado rápidamente en todo el mundo durante las últimas décadas, variando el rendimiento y los ciclos de crecimiento. Es así como esta técnica de cultivo relativamente nueva, impide que se realicen estimaciones cuantitativas objetivas sobre las cantidades que se producen.

Desafortunadamente, los estudios sobre terrenos cultivados en zonas remotas no se realizan la mayoría de las veces, debido a diversos factores, ejemplos pueden ser: los costos, la peligrosidad del procedimiento e incluso el tiempo que se requiere para llevar a cabo el estudio (Rubin, 1975).

Derivado de todas las dificultades que se presentan al intentar realizar la medición de la producción del cannabis (metodológicas, técnicas, logísticas e incluso políticas), muchos países elaboran sus estimaciones con base en las actividades que realizan para erradicar al mismo, sin embargo, se ha concluido que, no se puede afirmar que dichas mediciones sean confiables. Reforzando la idea anterior, podemos retomar el caso de Afganistán y Marruecos (figura 16), donde se han realizado las estimaciones más elaboradas por la UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). Según los datos de la oficina de Naciones Unidas, en el año 2011 se logró erradicar 8000 hectáreas de cannabis de estos territorios, mientras que en año 2013 fueron 5000 hectáreas. Posteriormente, en el año 2015 erradicaron 1147 hectáreas para finalizar en 2016 con 395 hectáreas; lo cual solo nos deja con el grueso de datos de lo “erradicado” dejando fuera, evidentemente, a lo que tuvo un destino distinto, y por tanto no fue contabilizado.



Figura 16: En la imagen de Jelsma y Bewley (2019) se observa el secado de cannabis cosechado, Rif, Marruecos.

La razón por la cual se redujo la cantidad en materia de erradicación de cannabis está estrechamente relacionada con las manifestaciones y disturbios que en todo el mundo conocemos como Primavera Árabe (UNODC, 2013).



En la India, país en el que el cannabis está muy extendido, de forma religiosa (figura 17), e incluso de forma silvestre, las autoridades lograron erradicar en el año 2016, 3441 hectáreas; mientras que en 2017 la cantidad fue de 3446 hectáreas.

Figura 17: En la imagen de Aroonsrimorakot, Laiphrakpam y Metadilogkul (2019) se observa un Sadhu fumando cannabis en Shivratri. Los Sadhu son monjes con hábitos religiosos estrictos mediante los cuales aspiran a la iluminación y la felicidad.

Por otro lado, en lo referente a las estimaciones sobre la producción de hachís, que es considerado un subproducto del cannabis y al mismo tiempo la droga más consumida en la Unión Europea, tampoco hay datos certeros, a pesar de que se conoce el origen de la mayoría de la producción, que proviene principalmente de Marruecos, Líbano y Afganistán (Chouvy, 2019).

Otro inconveniente relevante, es el hecho de que no se ha dado atención a un tema de vital importancia, la investigación formal enfocada en los agricultores y su actividad, principales encargados de la producción a volumen del cannabis. Esto mismo ha impedido estimar el impacto del cannabis en la vida cotidiana de las poblaciones rurales y su trascendencia en la vida económica de la localidad, aunado a las repercusiones en el ámbito político y el análisis sobre la sustentabilidad y el deterioro ambiental que se puede llegar a generar de esta actividad. (Chouvy y Afsahi, 2014; Chouvy, 2019; Mansfield, 2016; Chouvy y Macfarlane, 2019).

Pese a las limitantes que existen para determinar la producción de cannabis, se sabe que Marruecos es el país que produce más resina de cannabis en todo el mundo, en segundo lugar, tenemos a Afganistán y en menor medida a Líbano, Pakistán e India. Por otro lado, la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) ha reportado que las principales rutas de tráfico se encuentran en México y Canadá; en Colombia, Jamaica y Paraguay; en Nigeria, Ghana y

Mozambique; en Afganistán, Laos, Myanmar y Kirguistán además de Albania y los Países Bajos.

Curiosamente, a pesar de lo que se pueda pensar, nuestro país ya no es el mayor productor de cannabis en la parte norte de nuestro continente, esto derivado del hecho de que las grandes cantidades que se cultivan dentro de Estados Unidos están destinadas al consumo interno. (UNODC, 2017). A propósito de lo anteriormente mencionado, es importante aclarar que los informes de datos relacionados con las drogas resultan poco fiables, debido a que muchos de ellos son dados por los delincuentes durante sus detenciones, de ahí que resulten poco confiables. (UNODC, 2011).

2.3. Especies de cannabis

Cannabis s. L. es una planta herbácea de la familia especial *cannabaceae*, la cual integra solo dos géneros, el *cannabis* y el *humulus* o lúpulo (figura 18), este último es un ingrediente fundamental en la elaboración de cerveza y otros alimentos; al comparar entre estas especies relacionadas taxonómicamente, vale la pena destacar similitudes como que ambas pueden presentar estructuras macho y hembra, es decir son dioicas (de la Fuente et al, 2015), también la forma en que expresan terpenos, los cuales las dotan de características organolépticas excepcionalmente notables. Por otro lado, su macro-morfología las muestra ciertamente distintas (figuras 18 y 19). Además, el lúpulo ha demostrado tener características terapéuticas, por ejemplo, que puede mejorar la densidad mineral de los huesos, interviniendo en el proceso oxidativo de osteoblastos en ratones modificados genéticamente (Xia, 2023), o inclusive ha demostrado acción antimicrobiana (Kolenc, 2022). Regresando exclusivamente a la cannabis, podemos determinar que se trata de una mala hierba cuya morfología marca gran variabilidad (figura 19). Ejemplos organolépticos pueden ser los diferentes tamaños de la semillas, hojas y tallos, colores y olores, etc. Ya en el año 1542, el médico alemán Leonhart Fuchs, incluía en su famoso herbario, el nombre *Cannabis sativa* o “Cannabis cultivada”, además de una ilustración detallada del cáñamo europeo. Sin embargo, con mayor formalidad fue clasificada botánicamente alrededor de

doscientos años después, como *Cannabis sativa* en 1753 por Carl Linnaeus, posteriormente en 1785 Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica*, en el anteriormente llamado “subcontinente indio” (Russo, 2007).

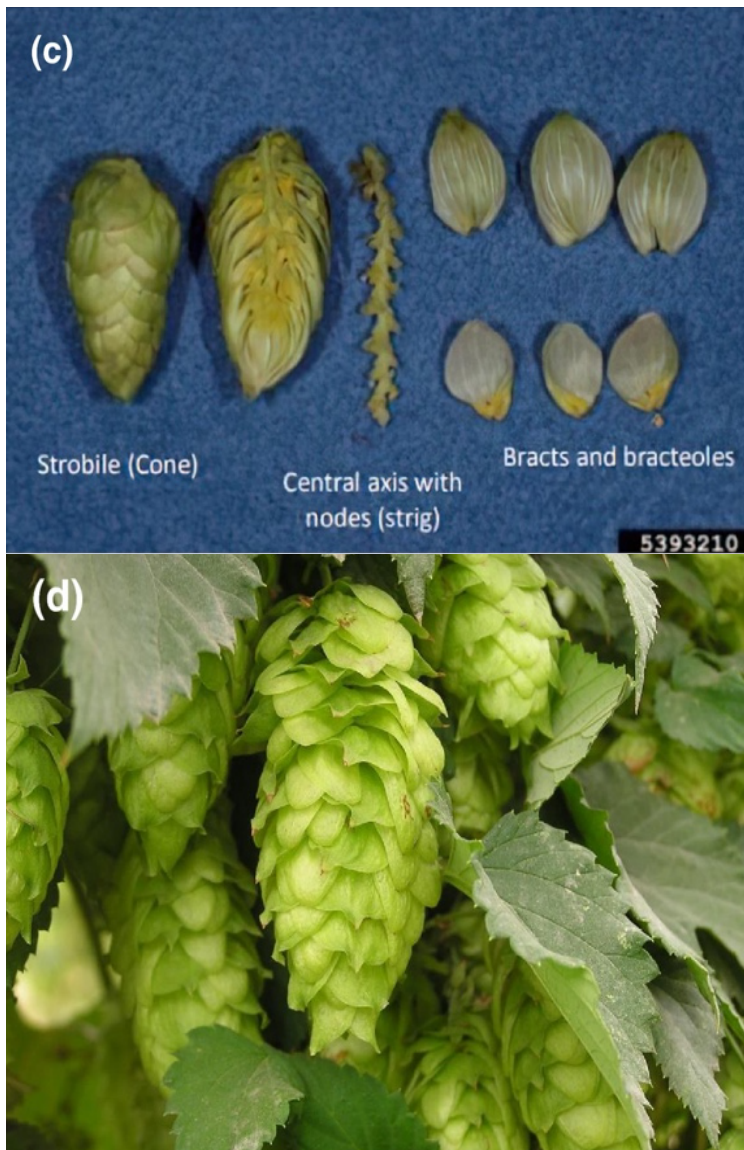
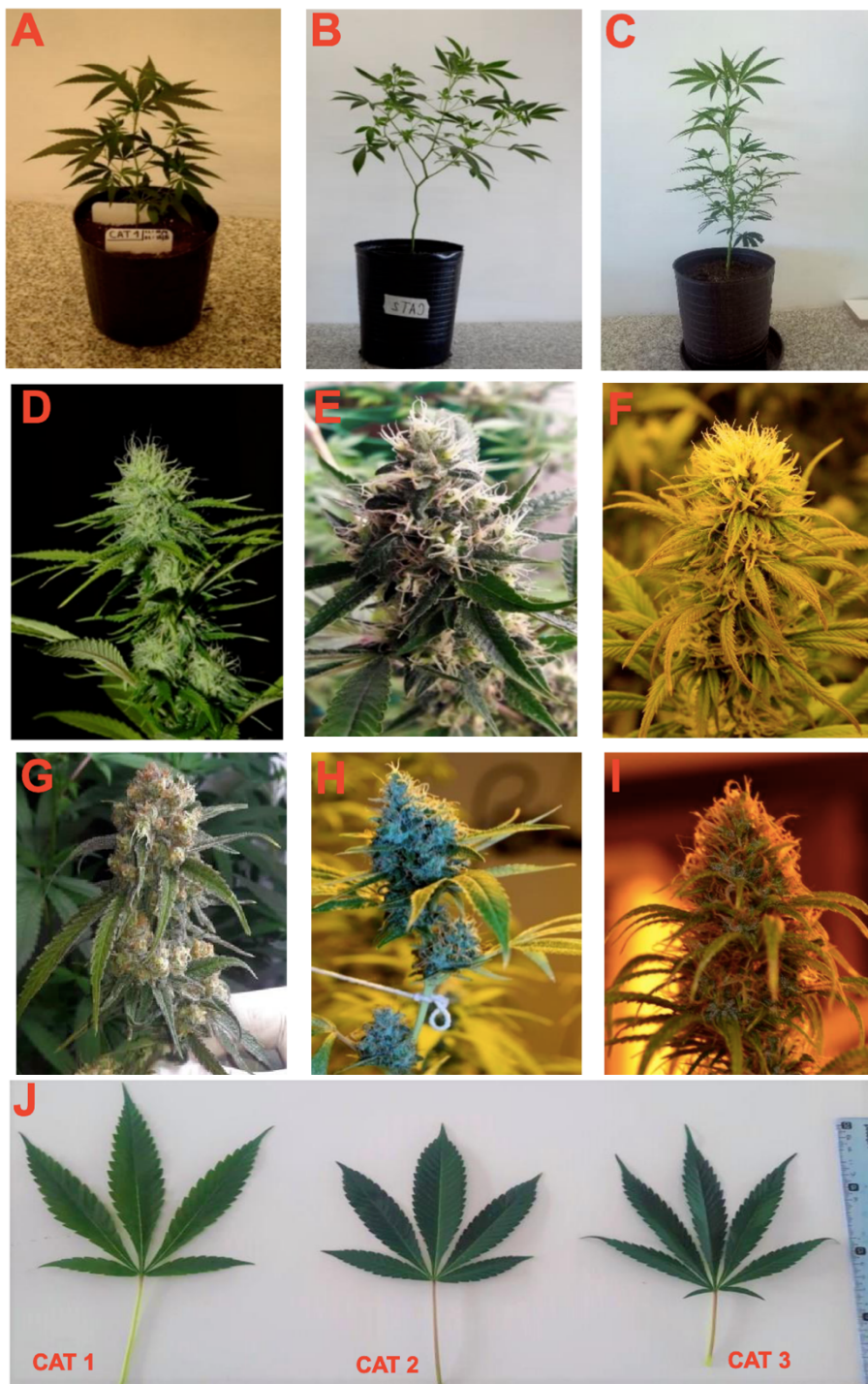


Figura 18: En la imagen de Nagel et al. (2008) podemos ver el lúpulo y sus estructuras morfológicas. (c) Estrobilos femeninos del lúpulo (conos), vista seccionada de los conos, eje central con nodos, y brácteas y bractéolas, de izquierda a derecha respectivamente; (d) Conos de la flor del cultivo de lúpulo Tsingtao (China).

Actualmente el “Missouri botanical garden” reconocen trece subespecies, incluidas *C. sativa*, *C. indica*, *C. americana*, *C. chinensis*, *C. errática*, *C. foetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*. Estas van a mostrar hábitos de

crecimiento diferenciados por regiones, por ejemplo, tropicales o subtropicales cercanas al ecuador (subespecie *indica* y *sativa*), o regiones más frías y lejanas al ecuador (subespecie *ruderalis*). Sin embargo, la hibridación selectiva causada por la mano del hombre ha generado una inmensa mezcla de genéticas cuyo resultado impone gran dificultad para diferenciarla, dejando como única referencia su taxonomía (Hillig & Mahlberg, 2004).

Figura 19: En la imagen de Vaccarini (2020) se pueden ver fotos representativas de las características de CAT1, CAT2 y CAT3. Las imágenes A, B y C se corresponden a ejemplares de CAT 1, 2 y 3 en período vegetativo, respectivamente. En las imágenes D, E y F se observan inflorescencias inmaduras de las 3 variedades mientras que en las imágenes G, H e I se pueden apreciar las inflorescencias maduras. En la imagen J se pueden observar hojas de las 3 variedades. Nótese las diferencias en el color, longitud, anchura y cantidad de folíolos. (texto: c] Estrobilo [cono], eje central con nodos (cadena), Brácteas, bractéolas).



2.3.1. Generalidades del Cannabis sativa, producción y reproducción

La Cannabis Sativa es una planta anual (antiguamente) perteneciente al género de las moráceas. Está ampliamente distribuida por las regiones templadas y tropicales del planeta. Se han descrito más de cien variedades diferentes (Baily, 1949). La Cannabis Sativa ha sido cultivada desde la antigüedad preclásica por la fibra procedente de su tronco, que sirve para la fabricación de cuerdas, velas, sacos, e incluso de papel de fumar. Sus semillas contienen un aceite de olor desagradable que ha sido usado para pinturas y barnices o para la fabricación de jabón. Las semillas también han servido para alimentar al ganado. Pueden tostarse para el consumo humano o como comida para pájaros domésticos. (Malinovskij, 1927; Koehler, 1946). El conocimiento de las propiedades intoxicantes de algunas de sus variantes confirió a la planta, en determinadas culturas, un papel religioso, siendo también utilizadas por sus efectos medicinales.

La Cannabis Sativa es una planta dioica, es decir con sexo separado (Figura 20, 21 y 22). 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 (Bailey, 1949).



Figura 20: En la imagen de Gaitán (2022) se puede observar la estructura sexual femenina o pistilo, en plantas de cannabis con 1 mes de siembra.



Figura 21: En la imagen de Gaitán (2022) se puede observar la estructura sexual masculina o estambre, en plantas de cannabis con 1 mes de siembra.



Figura 22: En la imagen de UNODC (2022) podemos ver la planta de *Cannabis sativa* L. En la imagen de la izquierda flores de un ejemplar macho. En la imagen de la derecha flores de un ejemplar hembra.

Los brotes florecidos y las hojas de la planta femenina secretan una resina, llamada charas en la India (Figura 23). 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 maduración del calor y de la baja humedad del aire. (Paris y Nahas 1984). Algunas de sus subespecies reciben el nombre de indica o americana, como identificación de la localización geográfica de su crecimiento. Sin embargo, aunque en algunos trabajos este adjetivo aparece asociado al mayor o menor contenido en sustancias psicoactivas, en la realidad no describe ninguna de las características básicas (figura 26) de la planta (Houghton y Hamilton, 1908).

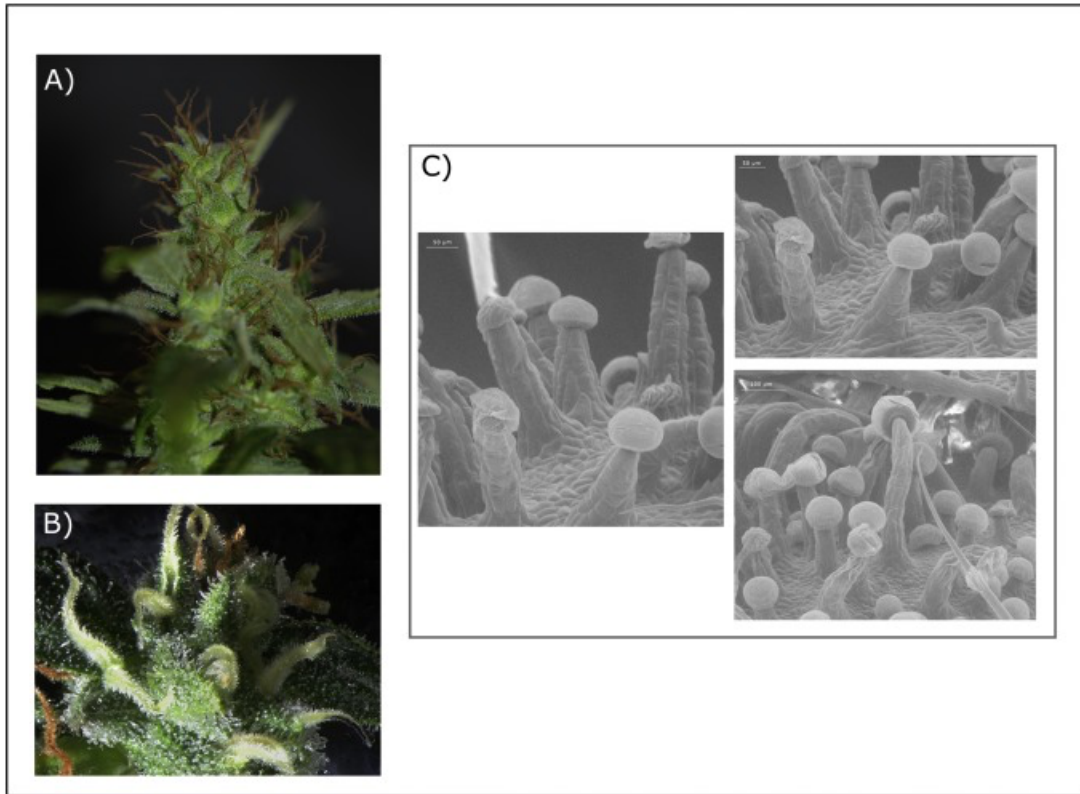


Figura 23: En la imagen de Booth y Bohlmann (2019) se observa la Inluorescencia de Cannabis y tricomonas glandulares pedunculados. A) Inluorescencia apical de la variedad Purple Kush, ocho semanas después del inicio de la floración. B) Racimos de flores de la variedad de Lemon Skunk, cinco semanas después del inicio de la floración. C) Tricomonas glandulares con pedúnculo en la superficie de flores pistiladas de la cepa “Finola”.

La planta, que inicialmente se utilizó en su forma silvestre, fue posteriormente cultivada para aumentar su producción. Actualmente se puede encontrar en ambas formas, ejemplo de un cultivo industrial en Uruguay puede observarse en las figuras 24 y 25. Donde mejor crece la planta es en suelos húmedos, fácilmente desmenuzables y con alto contenido en nitrógeno; no es así en suelos arcillosos, donde su crecimiento. (Wilsie y Reddy, 1946). La Cannabis Sativa se ha adaptado a varios tipos de climas. La adaptación suele venir acompañada por variaciones morfológicas, principalmente en las hojas (Eckler y Miller, 1912).



Figura 24: En la imagen de Arispe (2021) se observa la plantación de Cannabis medicinal en Uruguay con inflorescencias maduras y con alto contenido de CBD.



Figura 25: En la imagen de Arispe (2021) se observa la plantación de Cannabis medicinal en Uruguay a tres semanas del trasplante y a partir de semilla feminizada.

Las principales modificaciones observadas en los diferentes tipos de plantas son debidas a una cierta plasticidad genética, a las influencias del entorno (especialmente temperatura y exposición a la luz) y a la manipulación humana, pero no son específicas del país de origen (Dewey, 1928). Así, 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, 1951).

Figura 26: Generalidades de la *Cannabis sativa*

<p>Nombre: <i>Cannabis sativa</i> Origen: Asia Distribución: Regiones templadas y subtropicales del mundo. Tamaño: 4 metros Tallo: erecto Hojas: palmadas estipuladas, las interiores opuestas y las superiores alternas.</p> <p>Ciclo natural: 1) Germinación : En la primavera 2) Crecimiento vegetativo: a mediados del verano 3) Desarrollo floral: se mantiene durante dos o tres meses.</p>	
---	--

2.4. Composición química de la planta del Cannabis

En general las plantas, sin excepción del cannabis, cuentan una química muy compleja, con gran cantidad de metabolitos y las interacciones que se dan entre ellos, actuando por separado o en sinergia; estas características la convierten a la cannabis una de las plantas más versátiles de la naturaleza. Los estudios indican que el primer cannabinoide aislado de la planta de Cannabis en un el estado puro era el cannabinol (CBN). (Wood, et al. 1899). Inicialmente se asumió erróneamente que el cannabinol era el principal compuesto activo de la planta, responsable de sus efectos psicoactivos (Mechoulam y Hanus 2000).

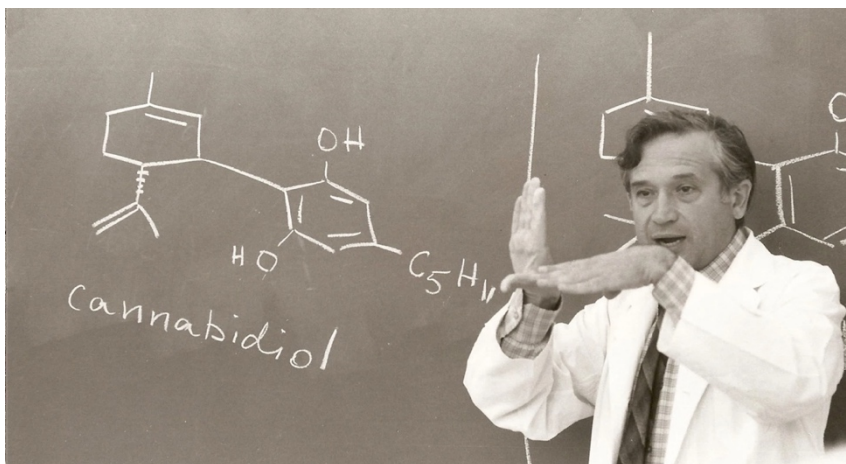


Figura 27: Rafael Mechoulam en una charla sobre la revelación de la estructura del cannabidiol (CBD) en la década de los sesentas. Tomada en febrero de 2022 del documental “The scientist” por Fundación Canna. Disponible por YouTube.

El siguiente cannabinoide identificado como cannabidiol (CBD) que fue encontrado y reportado por Mechoulam (Figura 27) y Shvo en 1963 (Mechoulam, et al. 1963). Un año después, Gaoni y Mechoulam aislaron el principal compuesto psicoactivo, el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ 9 THC), cuyas propiedades activas dependen de la interacción con los endocannabinoides y los receptores en regiones específicas del cerebro (Gaoni y Mechoulam 1964; Pertwee, 1997).

Aunque los cannabinoides, terpenos, fenoles compuestos y alcaloides son los más frecuentes componentes reportados en plantas de Cannabis (Flores Sanchez y Verpoorte 2008), la composición química de Cannabis sativa L. esta continuamente en cambio. Nuevos cannabinoides y no cannabinoides con frecuencia se descubren como constituyentes. Más allá de eso, hoy en día sobresale el estudio sobre los componentes activos del Cannabis sin THC, que pueden actuar sinérgicamente y contribuir a la farmacología efectos de poder y séquito de medicamentos y extractos de cannabis (Russo, 2011). A continuación, abordaremos una selección y clasificación de compuestos de origen cannabinoide.

2.4.1. Fitocannabinoides

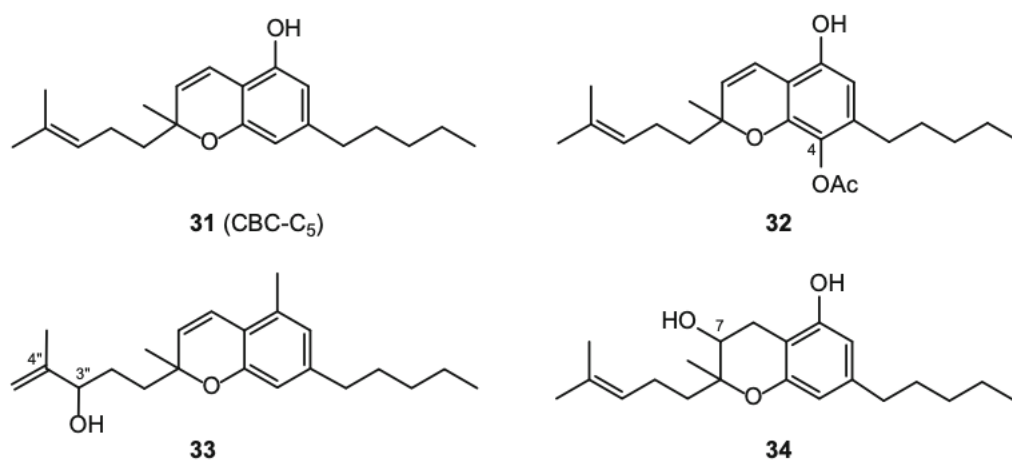
Los Fitocannabinoides (un término introducido para enfatizar el origen botánico de los cannabinoides). Estos cannabinoides representan el grupo más estudiado de compuestos del Cannabis, principalmente debido a su amplia gama de efectos farmacéuticos en humanos, incluyendo actividades psicotrópicas. De acuerdo a su estructura química, los fitocannabinoides representan un grupo de terpenofenólicos C21 o C22, compuestos (de las formas carboxiladas) predominantemente producidos por la Cannabis. Aunque estos químicos también han sido reportados en otras plantas de los géneros, Radula y Helichrysum. (Appendino et al. 2008). La caracterización de cannabinoides de origen diferente al cannabis es bastante reciente (Gertsch et al. 2010).

2.4.1.1. Tipo Cannabicromeno o CBC

Los grupos de investigación de Claussen, Gaoni y Mechoulam descubrieron independientemente la estructura del cannabicromeno (CBC) en 1966 (figura 28). Subsecuentemente Eisohly y Slade reportaron seis cannabicromenos de tipo

cannabinoide. Una publicación reciente describe el aislamiento de tres nuevos tipos de cannabícromenos cannabinoides, extraídos de una cepa de *C. sativa* de potencial alto (Figura 11), llamados, 4-acetoxicannabícromeno (32), 300-hidroxi- Δ 400 -cannabícromeno (33), y 7-hidroxicannabícromeno (34), también en sílica gel y HPLC C18.

Figura 28: Estructuras de los cannabinoides tipo cannabícromeno (CBC). Cannabícromeno (31) 4-acetoxicannabícromeno (32), 300-hidroxi- Δ 400 -cannabícromeno (33), 7-hidroxicannabícromeno (34).



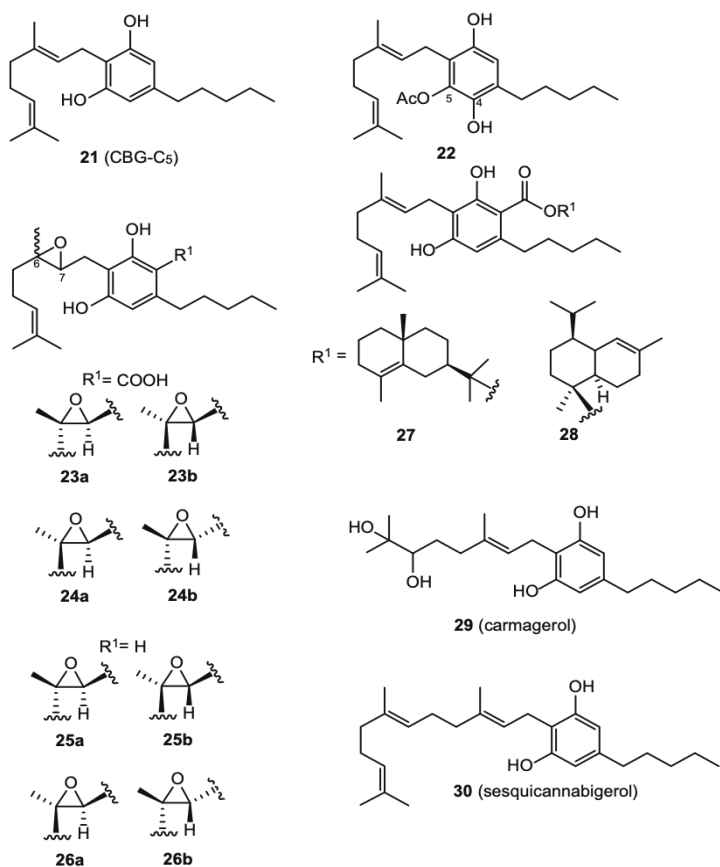
Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.2. Tipo Cannabigerol o CBG

El cannabigerol o CBG (figura 29) fue el primer compuesto que se aisló en forma pura a partir de la resina de *Cannabis sativa*. De los cannabinoides de tipo cannabigerol, ocho compuestos se publicaron hasta 2005, mientras que recientemente se han reportado nueve nuevos cannabinoides adicionales de este tipo (Fig. 12). De estos, siete compuestos (22-28) se aislaron de los brotes de la planta hembra madura de una variedad de alta potencia de *C. sativa*. Radwan et al. aisló al ácido 5-acetil-4-hidroxi-cannabigerol (22), 6,7-ácido epoxicannabigerólico (23), ácido 6,7-cis-epoxicannabigerol (24), 6,7-cis-epoxicannabigerol (25) y 6,7-trans-epoxicannabigerol (26). Dos ésteres de ácido cannabigerólico (γ -eudesmol-cannabigerolato (27) y α -cadinil-cannabigerolato (28), fueron aislados utilizando

HPLC enantioselectiva, también denominada síntesis quiral (es cuando se forma un enantiomero de molécula quiral o sea es la copia oponible) de la misma variedad de alto potencial. En 2008, Appendino purificó un derivado de cannabigerol (polar dihidroxi cannabigerol) a partir del extracto de acetona de las partes aéreas de la *C. Sativa* variedad “carma”. En su procedimiento se fraccionó el extracto de cannabis sativa en una columna de sílica gel RP C18, seguida de una cromatografía en columna de sílica gel y después se utilizó HPLC de fase normal para aislar el compuesto cannabigerol (29). El sesquicannabigerol, un análogo lipofílico del cannabigerol fue separado por Pollastro, a partir de la fracción cerosa de la misma variedad de “carma” de fibra de cáñamo tras la hidrólisis de la cera con hidróxido de potasio y purificándola por una cromatografía en columna de sílica gel en gravedad, seguido de una cromatografía rápida sobre alúmina neutra.

Figura 29: Estructuras de cannabinoides tipo cannabigerol (CBG). Cannabigerol (21), ácido 5-acetil-4-hidroxi-cannabigerol (22), 6,7-ácido epoxicannabigerólico (23), ácido 6,7-cis-epoxicannabigerol (24), 6,7-cis-epoxicannabigerol (25) y 6,7-trans-epoxicannabigerol (26). Dos ésteres de ácido cannabigerólico (γ -eudesmol-cannabigerolato (27) y α -cadinil-cannabigerolato (28), cannabigerol (29), sesquicannabigerol (30).

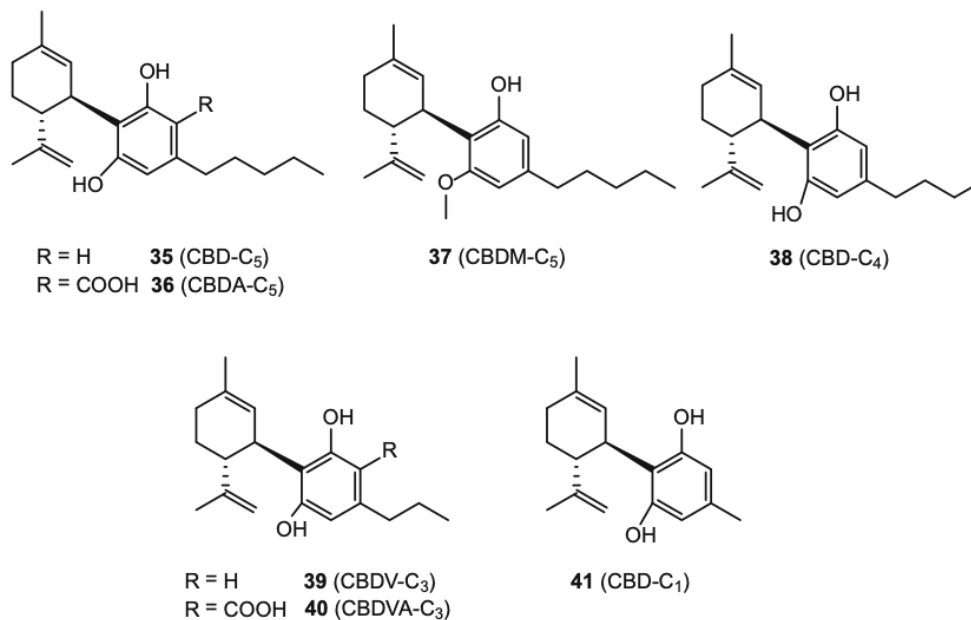


Nota: Tomado de “Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects.” Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.3. Tipo Cannabidiol o CBD

El cannabidiol y el ácido cannabidiólico son los mayores metabolitos de las variedades no psicotrópicas de *C. Sativa*. Adams aislo el cannabidiol en 1940, mientras que Petrzilka reporto su síntesis y la configuración absoluta como -trans-(1R,6R). Siete cannabinoides de tipo cannabinolico, el cannabidiol (CBD [35]), ácido cannabinoico (CBDA [36]), éter monometílico de cannabidiol (CBDM [37]), cannabidiol-C4 (CBD-C4 [38]), cannabidivarin (CBDV [39]), ácido cannabidivarínico (CBDVA [40]), y cannabidiol (CBD-C1 [41]) se incluyeron en una revisión del 2005 por ElSohly y Slade (Figura 30). No se reportaron nuevos tipos de cannabinoides tipo CBD desde 2005.

Figura 30: Estructuras de los cannabinoides tipo cannabidiol (CBD). Cannabidiol (CBD [35]), ácido cannabinoico (CBDA [36]), éter monometílico de cannabidiol (CBDM [37]), cannabidiol-C4 (CBD-C4 [38]), cannabidivarin (CBDV [39]), ácido cannabidivarínico (CBDVA [40]), y cannabidiol (CBD-C1 [41]).



Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.4. Tipo Tetrahidrocannabinol o THC

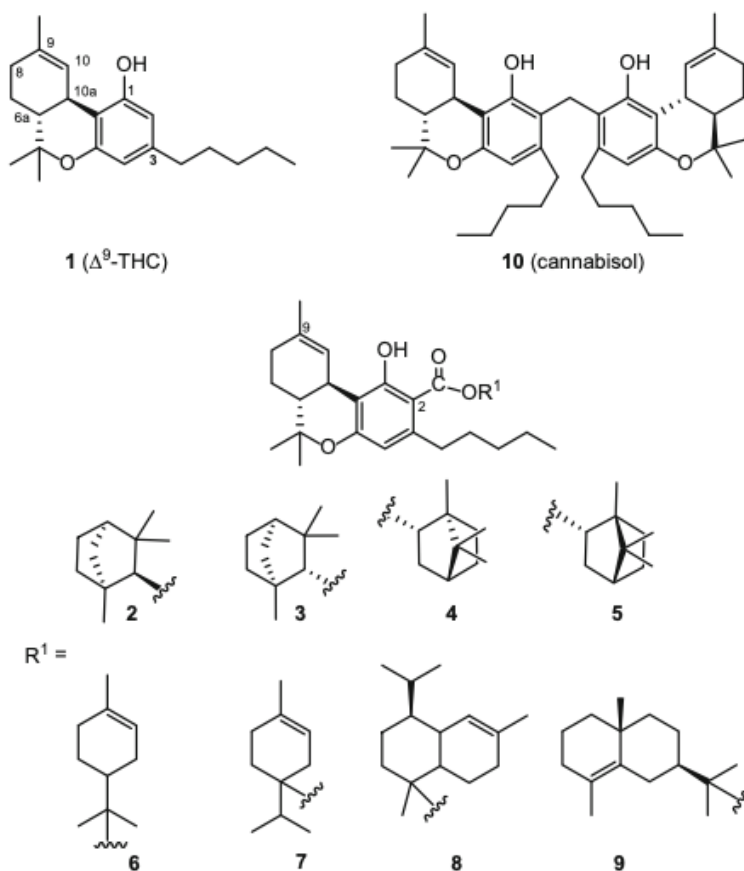
Gaoni y Mechoulam reportaron por primera vez la estructura del Δ^9 -THC y determinaron su configuración absoluta trans-(6aR,10aR). Recientemente, mediante el análisis de cristalografía de rayos X de ester de tosilato se confirmó su configuración previamente asignada. Esta técnica fue utilizada dado que el compuesto libre no es cristalizable. Junto con su química también se revelaron sus propiedades psicotrópicas. El creciente interés en la *C. Sativa* y sus componentes han llevado a realizar una búsqueda intensa en esta área y, en consecuencia, a la aparición de una serie de revisiones sobre este tema. Recientemente, Ahmed separó ocho nuevos componentes de tetra-hidrocannabinol, como se muestra en la figura 31.

Los nuevos cannabinoides se identificaron de la siguiente manera: β -fenquilo Δ^9 -tetrahidrocanna (2), α -fenquilo Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (3), epi-bornil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (4), bornil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (5), α -terpenil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (6), 4-terpenil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (7), α -cadinil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (8), y γ -eudesmil Δ^9 -tetrahidrocannabinolato (9). Además, sus estructuras se establecieron con base en el análisis espectroscópico NMR y GC-MS, como ésteres de mono-sesquiterpenos de ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico, el precursor de Δ^9 -THC. En condiciones de alta temperatura durante el análisis realizado GC-MS estos compuestos se fragmentan en dos para producir Δ^9 -THC y los mono-sesquiterpenos. Estos ésteres de cannabinoides fueron separados de una variedad de *C. Sativa* de alta potencia utilizando técnicas de cromatografía múltiple, incluyendo la cromatografía líquida al vacío (VLC), la HPLC semi preparativa con una columna C18 y la HPLC quiral enantioselectiva semi preparativa.

En una publicación reciente, Zulficar aisló un dimero canabinoide llamado cannabisol, de muestras ilícitas con alto contenido de cannabigerol recibido bajo un programa de monitoreo de potencia de *C. Sativa* empleando una cromatografía en columna rápida de sílica gel. El análisis GC-MS de cannabisol mostró dos picos de iones diagnóstico a 314 m/z y 328 m/z correspondientes a Δ^9 -THC y 2-metil- Δ^9 -

THC. Radwan separó e identificó 8 α -hidroxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, 8 β -hidroxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, y ácido 11-acetoxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinólico a de una muestra de alta potencia de *C. Sativa*. También se aislaron de la misma variedad el aldehído Δ^9 -THC y 8-oxo- Δ^9 -THC.

Figura 31: Estructuras tipo cannabinoides del Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). β -fenquilo Δ^9 -tetrahydrocanna (2), α -fenquilo Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (3), epi-bornil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (4), bornil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (5), α -terpenil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (6), 4-terpenil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (7), α -cadinil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (8), y γ -eudesmil Δ^9 -tetrahydrocannabinolato (9).



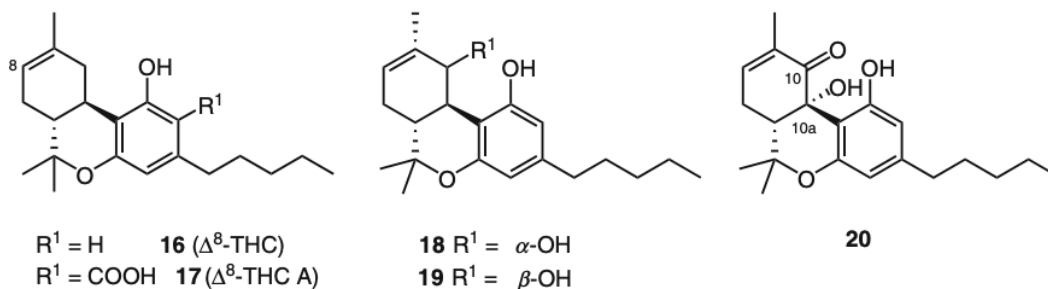
Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.5. Tipo Delta ocho Tetrahydrocannabinol o Δ^8 -THC

Durante muchos años sólo dos cannabinoides de tipo Δ^8 -THC, llamados Δ^8 -trans-tetrahydrocannabinol (16, Δ^8 -THC) y ácido Δ^8 -trans-tetrahydrocannabinólico A (17, Δ^8 -THCA), fueron reportados desde el comienzo de las investigaciones químicas

de *C. Sativa*. Recientemente este grupo separó tres compuestos más de este tipo, que fueron identificados como 10 α -hidroxi- Δ^8 -tetra-hidrocannabinol (18), 10 β -hidroxi- Δ^8 -tetrahidrocannabinol y 10 α -hidroxi-10-oxo- Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Figura 32).

Figura 32: Estructuras tipo cannabinoides del Δ^8 -trans-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC).

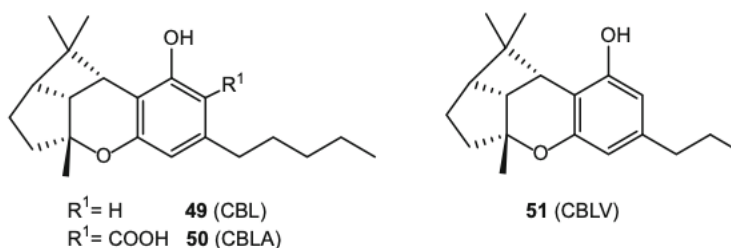


Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.6. Tipo Cannabiciclol o CBL

El Cannabiciclol (CBL) (49), ácido cannabiciclólico (CBLA) (50), y cannabiciclovarin (CBLV) (51) (Figura 16) son las únicas representativas de esta subclase.

Figura 33: Estructuras tipo cannabinoides de cannabiciclol (CBL).



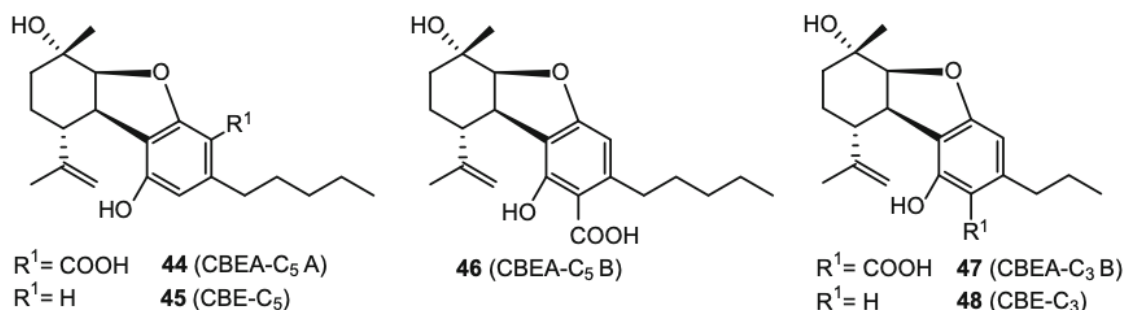
Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.7. Tipo Cannabielsoina o CBE

Se han descrito cinco cannabinoides de tipo cannabielsoina con una configuración absoluta idéntica (5aS,6S,9R,9aR) y se denominaron ácido cannabielsolina A

(CBEAC5 A), cannabielsolina (CBE), ácido cannabielsolina B (CBEA-C5 B), ácido cannabielsolina B-C3 (CBEA-C3 B) y cannabielsolina C3 (CB3-C3). Estos cannabinoides tipo cannabielsolina también se caracterizaron a partir de *C. sativa*. Además, fueron identificados como metabolitos de CBD de mamíferos (Figura 34).

Figura 34: Estructuras tipo cannabinoides de cannabielsoloin.

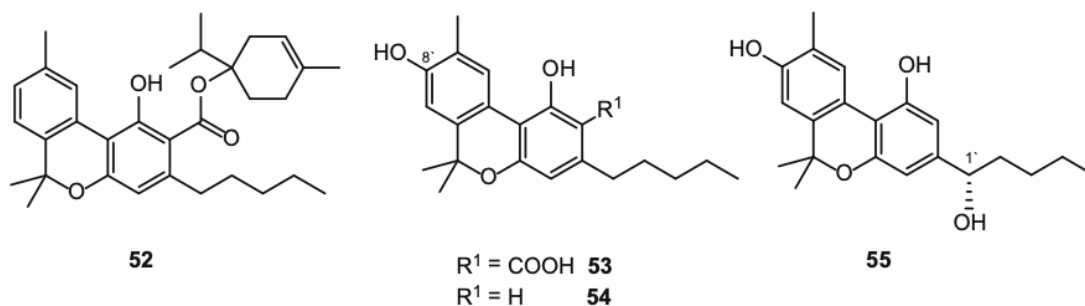


Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.1.8. Tipo Cannabinolato o CBND, CBN y CBT

Durante el año 2005 se incluyeron 7 derivados del cannabinoil a la lista de compuestos derivados de esta planta. Además, Ahmed aisló el 4-terpenil cannabinolato (Figura 18) de una variedad de alta potencia. En el análisis de GC-MS el compuesto 52 se fragmentó de CBN y un monoterpenol. Este cannabinoide fue separado por el método de HPLC enantioselectiva semi preparativa. Además, el ácido 8-hidroxicannabinólico A y 8-hidroxicannabinol fueron separados de la misma variedad de *C. Sativa*. El compuesto obtenido inicialmente como un producto sintetizado, fue separado por primera vez de una fuente natural utilizando un procedimiento de extracción de fase sólida con columna 18. Ahmed recientemente reportó el aislamiento de (10 S)-hidroxicannabinol, de otra especie de alta potencia de *C. sativa* (Figura 35).

Figura 35: Estructuras tipo cannabinoide de cannabinoide (CBN).



Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2021.

2.4.1.9. Otros cannabinoides

Varios tipos de cannabinoides se han resumido en una revisión de ElSohly y Slade. Estos componentes incluyen dehidrocannabifurán (DCBF-C5), cannabifurán (CBF-C5), 8-hidroxi-isohehexahidrocannabivirin (OH-iso-HHCVC3), cannabichromanona-C5 (CBCN-C5), cannabichromanona-C3 (CBCNC3), 10-oxo- Δ 6a(10a)-tetrahidrocannabinol (OTHC), cannabicitrán, Δ 9-cis-(6aS,10aR)-tetrahidrocannabinol (cis- Δ 9-THC), cannabicumaronona (CBCON-C5), cannabisripsol (CBR), cannabitetrol (CBTT), Δ 7-cis-isotetrahidrocannabivarin-C3 (cis-iso- Δ 7-THCV), Δ 7-trans-(1R,3R,6R)-isotetrahidrocannabivarin-C3 (trans-iso- Δ 7-THCV), y Δ 7-trans-(1R,3R,6R)-isotetrahidrocannabinol-C5 (trans-iso- Δ 7-THC). Sin embargo, en una revisión reciente, las cannabichromanonas y las cannabicumatononas se colocaron en grupos separados como resultado de una clasificación refinada. De una variedad de C. Sativa de alta potencia, Ahmed aisló tres cannabichromanones que se denominaron con las letras B, C y D.

2.4.2. Moléculas no cannabinoides

Además de los cannabinoides mencionados anteriormente, otros componentes menos estudiados como los terpenos (por ejemplo, el limoneno), compuestos fenólicos como los flavonoides (por ejemplo, la quercetina), estilbenos (por ejemplo, el dihidroresveratrol), lignanos (por ejemplo, el siringaresinol) y alcaloides (por

ejemplo, la muscarina), entre otros, que han sido identificados en la planta del cannabis (Monti, 2021).

2.4.2.1. Terpenoides

Se han aislado y caracterizado al menos 200 terpenoides estructuralmente diferentes de flores, raíces, hojas y tricomonas de *Cannabis sativa*. La estructura de varios compuestos terpenoides se muestra en la figura 36. Los Terpenos son responsables del olor y del sabor de las diferentes cepas de Cannabis y han contribuido a la selección de cepas narcóticas de cannabis bajo domesticación humana. Los terpenoides más abundantes y representativos son el β -mirceno, transcariofileno, α -pineno, trans-ocimeno, y el α -terpinoleno (Malingré et al. 1975).

Especialmente en aquellas cepas de cannabis destinadas al consumo de drogas psicoactivas, los terpenoides más destacados y únicos identificados fueron el β -cariofileno-epoxido (de hecho, este el compuesto percibido por los perros para detectar drogas) y m-mentha-1,8(9)-dien-5-ol. Como es el caso de otros constituyentes, el nivel de los terpenoides en las plantas depende de los métodos de cultivo y reproducción, así como el momento de la cosecha y modo de procesamiento.

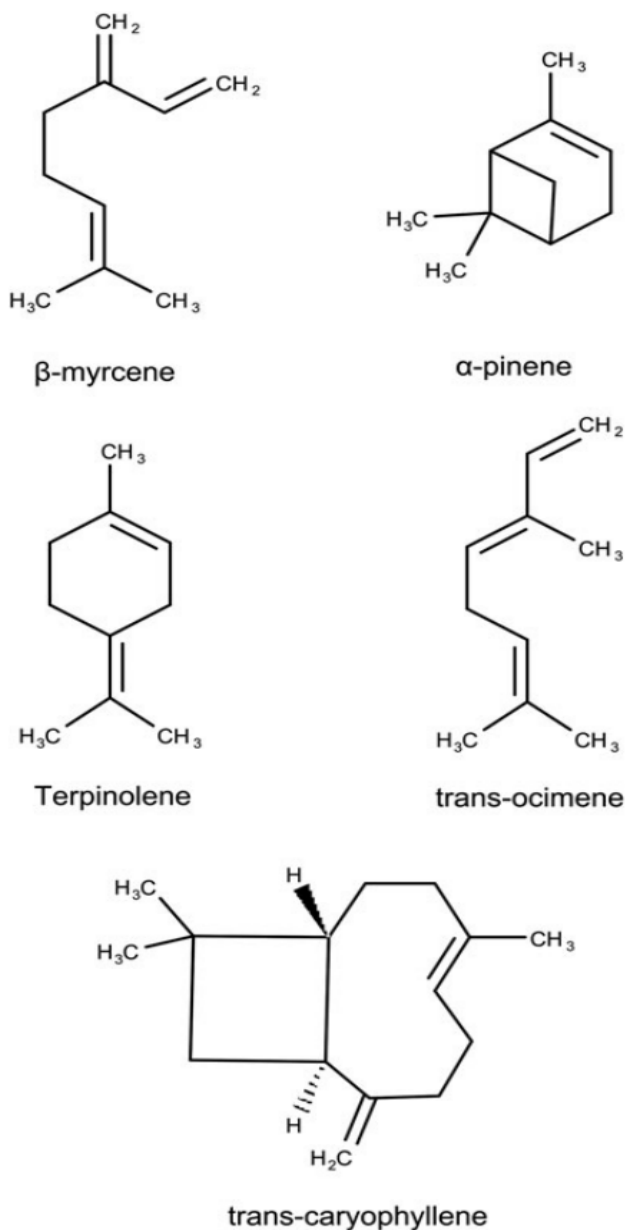
Los Terpenos junto con los cannabinoides, se han utilizado como marcadores quimiotaxonómicos en Cannabis, ya que ambos son considerados como los principales metabolitos secundarios biológicamente activos. Por supuesto, cuando las plantas se cultivan en condiciones estandarizadas, se encontró una correlación positiva significativa entre los niveles de terpenos y cannabinoides. Esto puede explicarse con el hecho de que los mono y sesquiterpenos son sintetizados en el mismo tricomona glandular donde se producen los cannabinoides (Meier y Mediavilla 1998).

Esta asociación no pudo ser confirmada, aun después del análisis de un gran panel de muestras provenientes de diferentes orígenes (Elzinga et al. 2015). Es importante remarcar que los terpenos son compuestos lipofílicos que atraviesan fácilmente las membranas y en particular la barrera hematoencefálica, indicando

que pueden tener diferentes acciones en el sistema nervioso central. (Fukumoto et al. 2006), En este sentido, varias revisiones actuales describen una amplia gama de propiedades farmacológicas de estos compuestos (Russo 2011; Singh y Sharma 2015).

Figura 36:

Estructura de los terpenos más abundantes en Cannabis sativa.



Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2021.

2.4.2.2. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos, también conocidos como fenilpropanoides, constituyen uno de los grupos ampliamente distribuidos de metabolitos secundarios del reino vegetal. Presentan más de 10 mil estructuras, incluyendo los ácidos fenólicos, como el benzoico y el ácido hidroxicinámico, flavonoides como flavonoles, flavonas, estilbenos y lignanos. Vale la pena resaltar que la función de los flavonoides en las plantas puede ser pro o anti oxidante.

En Cannabis, se han identificado alrededor de 20 flavonoides, principalmente pertenecientes a las subclases flavona y flavonol. (Flores Sánchez y Verpoorte 2008). Los flavonoides de Cannabis han sido clasificados en 3 categorías: categoría uno: O-glicosidos de apigenina, luteolina, quercetina y kaempferol, descritos por Mc Partland y Mediavilla, categoría 2: C-glucocidos de orientina y vitexina, y categoría 3: flavonoides prenilados de cannaflavina A y B. Las lignanamidas, incluidas en compuestos similares al cannabis y lignanos también se encontraron en la planta de Cannabis sativa (Monti, 2019, Figura 37).

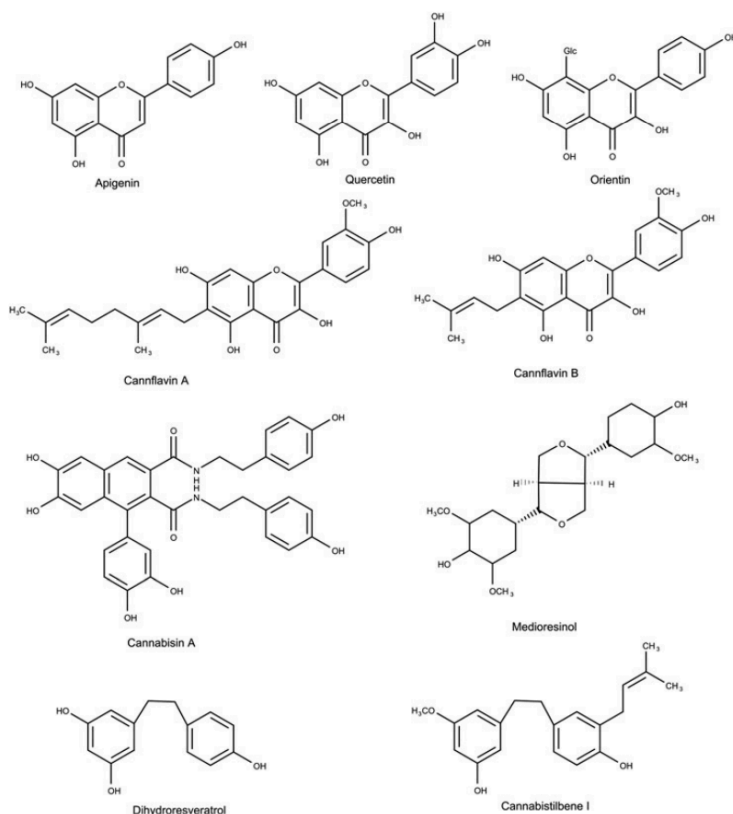


Figura 37:
Estructura de los compuestos fenólicos más abundantes en Cannabis Sativa.

Nota: Tomado de *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Por Monti, Pandi y Murillo, 2019.

2.4.2.3. Alcaloides

Los compuestos que contienen nitrógeno de Cannabis sativa han sido investigados y solo se ha identificado un pequeño número de alcaloides. Se han identificado en menor cantidad algunos pseudoalcaloides y precursores relacionados, como colina, trigonelina (una piridina), muscarina (un protoalcaloide), isoleucina, betaína y neurina. (Turner et al. 1980). Todos estos componentes se han aislado de hojas, tallos, polen, raíces y semillas del Cannabis (ElSohly et al. 1978; Mechoulam 1988).

2.5. Propiedades farmacocinéticas de cannabinoides exógenos

La farmacocinética de los cannabinoides exógenos involucra: la absorción, después de las diversas vías de administración existentes y considerando las diferentes formulaciones de fármacos; la distribución por todo el cuerpo y la eliminación (principalmente por metabolismo a través de hígado y tejidos extrahepáticos, insignificante por excreción. Estudiar la evolución y el destino de los cannabinoides en el cuerpo ha sido una tarea desafiante hasta ahora, la absorción y disposición de estos compuestos varían en función de la vía de administración. Los métodos más comunes de administración de cannabinoides son por inhalación (fumando/vaporización), sublingual, e ingestión oral. Los cannabinoides también se pueden tomar por administración rectal, vía transdérmica, gotas para los ojos y aerosoles. Sin embargo, los estudios sobre la farmacocinética usando estas rutas son escasos (de la Fuente et al, 2015).

2.5.1. Absorción

Cuando se fuma, se observa la rápida entrega de compuestos cannabinoides desde los pulmones a el sistema nervioso central. Por esta razón, fumar cannabis tiene un alto potencial adictivo. Varios estudios revelaron que la concentración en plasma de THC después de la inhalación son similares a las obtenidas después de la administración intravenosa. En estos estudios, se obtuvieron altas concentraciones plasmáticas en cuestión de minutos y luego las concentraciones cayeron rápidamente. Debido en parte a la variabilidad intra e inter individual en las dinámicas del hábito de inhalar humo (numero, duración y espaciamiento de las

bocanadas, volumen de inhalación, retención de la respiración después de la inhalación, etc.). Siguiendo esta ruta la biodisponibilidad es muy variable: 2-56%, es por esto que esta ruta contribuye a la incertidumbre en la entrega de dosis.

Se ha propuesto la vaporización del cannabis para evitar la formación de productos de combustión peligrosos (alquitrán, policíclicos, hidratos de carbono aromáticos, monóxido de carbono y otros) derivados del humo de Cannabis. Los vaporizadores descarboxilan los ácidos viejos del cannabinoide a unos 200°C y liberan los cannabinoides volátiles e ingresan de esta manera a la circulación sistémica a través de la absorción alveolar pulmonar del vapor. El inicio de acción es rápido pero las concentraciones disminuyen muy rápidamente y la biodisponibilidad es variable. Se han realizado estudios para demostrar la administración eficiente de cannabis medicinal y cannabinoides utilizando diferentes vaporizadores.

En comparación con la ruta de inhalación, el comienzo de los efectos demora después de la ingestión oral. Los picos de concentraciones de THC y CBD son más bajos atribuidos al importante metabolismo de primer paso de los cannabinoides pero el efecto de su duración es prolongado: 4 a 12 horas. La biodisponibilidad es baja (aproximadamente 5%). El metabolismo del primer paso es responsable por la biodisponibilidad incompleta y variable de la administración de drogas por vía oral. El THC y el CBD no se escapan de esto y ambos son extensamente metabolizados por el intestino (de la Fuente et al, 2015).

2.5.2. Metabolismo

La enzima metabolizadora CYP3A4 está a menudo implicada en este proceso, ya que es la subfamilia P450 más abundante expresada en el intestino delgado y funciona como barrera contra los xenobióticos. (Paine et al. 2006; Thummel 2007). Los transportadores ABC son una familia de bombas de flujo de fármacos que utilizan la hidrólisis de ATP para transportar sustratos a través de las membranas biológicas. Además de regular la absorción de fármacos, ellos juegan un rol importante en la disposición de muchas drogas en los tejidos debido a que se

localizan en los órganos excretores como el hígado, intestino y la barrera hematoencefálica (Fromm 2003).

La glicoproteína P, un transportador de flujo ATP-dependiente, juega un papel importante en la absorción y disposición de varios compuestos. La Pgp es expresada en la membrana apical del enterocito y funciona en cooperación con las enzimas intracelulares como CYP3A4, una enzima con el contenido más alto en el intestino como ya se mencionó previamente. La extrusión del fármaco por la Pgp es una manera de mejorar la eficacia enzimática en el enterocito y de evadir la saturación enzimática por altas concentraciones del fármaco que llegan al intestino desde el estómago. Esta interacción sinérgica entre CYP3A4 y Pgp puede aumentar la pérdida de primer paso de una droga, así como se ha observado en varios estudios.

El conocimiento de este sistema que funciona de forma cooperativa se utilizó en la terapia antirretroviral combinando dos inhibidores de proteasa, lopinavir y ritonavir. Ritonavir es un inhibidor tanto de CYP3A4 como de Pgp y, en consecuencia, aumenta el inhibidor de la proteasa lopinavir coadministrado. La mejora de la expresión de enzimas y transportadores de flujo conducen a la disminución de la biodisponibilidad del fármaco oral. Un aumento de la expresión de Pgp producido por inductores, reduce la cantidad de fármaco en el enterocito bombeando eficazmente los fármacos fuera de la pared intestinal y regresando a la luz intestinal (de la Fuente et al, 2015).

Por el contrario, la inhibición de este sistema coordinado podría mejorar la biodisponibilidad del fármaco. Como ambas moléculas, THC Y CBD, son poco solubles en agua y están sujetas a un extenso metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal, lo que lleva a una biodisponibilidad oral limitada, se han tenido que realizar varios esfuerzos para evitar la pérdida de cannabinoides cuando se administra de forma oral. Algunos investigadores (Cherniakov et al. 2017) desarrollaron sistema avanzado de administración oral de fármacos auto emulsionantes con un potenciador de la absorción natural (piperina) y posteriormente probado en ratas. Varios autores (Bhardwaj et al. 2002),

demonstraron que piperina inhibe tanto el transportador de fármacos Pgp como el principal fármaco que metaboliza la enzima CYP3A4.

Debido a que ambas proteínas se expresan en enterocitos y hepatocitos y contribuyen en gran medida a la eliminación de primer paso de muchos fármacos, sus datos indican que la piperina dietética podría afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp y CYP3A4 en humanos, en particular si estos fármacos se administran por vía oral. Los resultados fueron prometedores, ya que se observó un aumento en la biodisponibilidad de CBD y THC. Los mismos investigadores probaron la nueva formulación basado en la tecnología de dispersión pro-nano en voluntarios sanos y los compararon con dosis similares de un aerosol oro mucoso comercializado. El nuevo sistema de entrega proporciona una absorción más rápida, farmacocinética clínica de los cannabinoides y posibles interacciones fármaco-fármaco y bioestabilidad mejorada, en comparación con el aerosol oro mucoso comercializado. Además, se necesitan estudios clínicos a mayor escala con esta formulación (de la Fuente et al, 2015).

2.5.3. Distribución y vida media

La distribución de THC se rige por su naturaleza altamente lipofílica. El compuesto penetra rápidamente en los tejidos altamente vascularizados, lo que resulta en una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas. Posteriormente, la acumulación se produce en menos tejidos vascularizados y finalmente en la grasa corporal, siendo esta última un sitio de almacenamiento a largo plazo. Con una exposición prolongada a la droga, el THC puede retenerse en la grasa corporal por periodos largos. (Huestis 2007). El volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 10 L/kg. El CBD se distribuye rápidamente en los tejidos también con un alto volumen de distribución (más de 10 L/kg). Al igual que el THC, el CBD se puede acumular preferentemente en tejidos adiposos debido a su alta lipofilia (Fasinu et al. 2016).

Los datos experimentales muestran que el THC atraviesa rápidamente la placenta, aunque las concentraciones son más bajas en los tejidos y en la sangre fetal que

en los tejidos y el plasma materno. El THC también se concentra en la leche materna del plasma materno debido a su alta lipofilia. Debido a su lipofilia similar, el CBD puede seguir el mismo comportamiento (Grant et al. 2018). El THC y el CBD están altamente unidos a proteínas en la sangre, como se indica en la literatura (Wahlqvist et al. 1970; Widman et al. 1974; Klausner et al. 1975; Hunt y Jones 1980; Devinsky et al. 2014), están principalmente unidos a lipoproteínas de baja densidad, con un máximo presente del 10% en las células sanguíneas rojas y solo el 2 al 3% como fármaco libre.

2.5.4. Eliminación

La eliminación de THC y CBD se metabolizada principalmente en el hígado y en el intestino. En un grado mucho menor en los órganos extrahepáticos y en tejidos como el corazón, el cerebro y los pulmones, también contribuye al metabolismo de los cannabinoides (Krishna y Klotz 1994; Huestis 2007; Stout y Cimino 2014). Los Cannabinoides son sustratos del citocromo monooxigenasa P450. Las enzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 catalizan la mayoría de hidroxilaciones que toman lugar en su metabolismo. Los datos invitro muestran que las isoenzimas hepáticas 2C9 y 3A4 juegan un rol importante en el metabolismo primario de THC (Yamamoto et al. 2003). Mientras que el 2C19 y 3A4 quizás son responsables por el metabolismo de CBD (Stout y Cimino 2014).

Otras enzimas que participan en la eliminación, como CYP quizás están envueltas en el metabolismo de CBD, tales como CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5. Un metabolito de THC: 11-hydroxy-THC (11-OH-THC), exhibe una disposición y actividad similar al THC. (Grotenhermen 2006). La implicación de CYP3A4 y CYP2C19 fue evaluada en los seres humanos. Las concentraciones de THC, CBD y 11-OH-THC aumentan cuando se usa un inhibidor conocido de CYP3A4, o cuando disminuyen este, al ser usado el Rifampicin, un reconocido inductor de la enzima (Mahatthanatrakul et al. 2007).

La importancia de la contribución de CYP2C19 al metabolismo de CBD, por el contrario, no fue soportado por el estudio clínico con omeprazol, un inhibidor de

CYP2C19. Entonces probablemente, esta enzima no esta tan involucrada en el metabolismo in vivo de CBD, THC y 11-OH-THC en la dosis de THC/CBD en spray investigada o juega un rol menos importante en el metabolismo de CBD. Los datos farmacogenéticos apoyan que el CYP2C9 contribuye significativamente al metabolismo de THC. (Sachse et al. 2009). Los cannabinoides son objeto de la glucoronidación dependiente de la UDP glucoronosiltransferasa. Los UGTdxs han sido identificadas como capaces de catalizar tanto el metabolismo primario de CBD y CBN, como del metabolismo secundario de Δ -9 THC (de la Fuente et al, 2015).

Las verdaderas vidas medias de eliminación de THC y CBD son difíciles de calcular a partir del plasma, ya que el equilibrio plasma/tejido graso se alcanza lentamente. Por lo tanto en la literatura se reportó que las vidas medias de eliminación son altamente variables para el THC (Lemberger et al. 1971), que van desde 20-30 horas para el THC hasta 4 a 6 días cuando los niveles plasmáticos se determinaron durante 2 semanas y 9-13 días cuando se les hizo un seguimiento durante 1 mes (Johansson et al. 1989).

2.6. Sistema endocanabinoide

2.6.1. Receptores Cannabinoides

Resumiendo; los cannabinoides son de dos tipos, los primeros llamados fitocannabinoides, que son los componentes naturales de la planta y el segundo tipo, los endocannabinoides, que son los que se van a sintetizar en el interior de los mamíferos. Estos últimos generan una determinada actividad debido a que interactúan con los dos receptores cannabinoides que se conocen hasta hoy en día, es decir, CBR1 y CBR2; estos se encuentran distribuidos predominantemente alrededor del sistema nervioso central (SNC).

El receptor CBR1 se encuentra en mayor concentración en la proteína G, lo ubicamos principalmente en el cerebelo, hipocampo y los ganglios basales; se expresa preferentemente sobre poblaciones neuronales del cerebro de mamíferos muy relacionadas con la adicción. El receptor CBR2 se expresa principalmente en células inmunes y hematopoyéticas (de la Fuente et al, 2015).

2.6.2. Endocannabinoides

Los endocannabinoides son sustancias producidas en el cerebro, es decir, son todos aquellos productos químicos que al unirse a los receptores CBR1 y CBR2 generan ligandos endógenos y se derivan de ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido araquidónico (AA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), al igual que de los propios fitocannabinoides; ellos van a modular la sinapsis de otros neurotransmisores, ya que los ligandos CB regulan varias funciones del cerebro, como es la transmisión sináptica y la plasticidad sináptica a corto plazo, como la supresión de la inhibición inducida por despolarización y la supresión de la excitación inducida por despolarización, es decir, se va a inhibir la liberación sináptica de glutamato. Esto sucede principalmente en el cerebelo por lo que pueden regular y coordinar redes neuronales involucradas en procesos fisiológicos como la coordinación motora; también regula la plasticidad sináptica a largo plazo, además puede influir en el proceso de sinapsis y neurogénesis. Una vez formados los endocannabinoides no se almacenan en vesículas como los neurotransmisores comunes, en este caso gracias a su lipofilia permanecen unidos a la membrana, y debido al transporte de membrana pueden regresar al interior de la célula.

Al activarse los receptores CBR1 y CBR2 se inhibe la adenilciclasa, la cual usa al ATP para producir AMPc y por lo tanto está encargada de regular los niveles del mismo. El AMPc es un conocido segundo mensajero implicado en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, en respuestas celulares y en la progresión del ciclo celular. De igual manera al activarse los receptores existe una interacción con ciertos canales de iones, gracias a la plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica es definida por PubMed como la capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad, siendo resultado de activaciones sucesivas y la categoriza como un proceso fisiológico del sistema nervioso. Afectan también a la acción de varios neurotransmisores como acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, serotonina, norepinefrina, y opioides endógenos (de la Fuente et al, 2015).

2.6.3. Receptores de Cannabidiol

A pesar del amplio conocimiento adquirido sobre sus efectos terapéuticos, la farmacología molecular del CBD aún representa un reto por su complejidad. Hasta ahora, numerosos esfuerzos de búsqueda están centrados en su comprensión molecular tratando de determinar completamente su mecanismo de acción bajo diferentes procesos fisiopatológicos.

Se han revelado diversos receptores relacionados o no con el sistema endocanabinoide como objetivos para el CBD. En ensayos de unión competitiva, se informó que el CBD tiene una afinidad muy baja por los receptores de cannabinoides tipo 1 (CBR1) y tipo 2 (CBR2), mientras que la mayoría de los fitocannabinoides muestran mayor afinidad, como el Δ^9 -THC (McPartland et al. 2007).

A pesar de esta baja afinidad, se han reportado datos de funcionalidad de CBD en CBR1 y CBR2. En estudios invitro realizados por diversos grupos de investigación, el CBD mostro propiedades antagonistas en CBR1 y CBR2. (Pertwee et al. 2002; Thomas et al. 2007). Recientemente se ha surgido que este perfil antagonista puede ser explicado por la modulación de estos receptores a través de mecanismos de acción alostéricos (Laprairie et al. 2015; Morales et al. 2016; Martínez Pinilla et al. 2017; Tham et al. 2018).

Los compuestos alostéricos modulan la afinidad y/o eficacia de ligandos ortostéricos específicos. Esta cooperatividad puede ser positiva; en este caso, el alostérico se clasificará como PAM, o para compuestos negativos NAM. Laprairie y colaboradores evidenciaron en primer lugar que el CBD se comporta como modulador alostérico negativo (NAM) CBR1 de Δ^9 -THC y 2-AG. (Laprairie et al. 2015). Las propiedades alostéricas potenciales del CBD en CBR2 han sido reportados por Franco y colaboradores.

Un informe posterior del grupo de Laprairie sugiere que el CBD es un agonista parcial de CBR2. (Tham et al. 2018). No hay duda de que la funcionalidad de CBD en los receptores cannabinoides es compleja e intrigante. También se ha sugerido recientemente que la funcionalidad sesgada podría estar involucrada en el

mecanismo de acción del CBD sobre estos receptores. El acoplamiento de un receptor a varios efectores de señalización, como diferentes tipos de proteínas G o beta arrestinas, es un concepto que ha ido surgiendo en literatura sobre los receptores acoplados a proteínas G o GPCR (Smith et al. 2018).

Este es un enfoque mucho más reciente en el campo de los cannabinoides. Los agonistas sesgados pueden activar la señalización de proteína G o la señalización β -arrestina-dependiente, ajustando el receptor para obtener una respuesta selectiva del mismo. En este contexto, se ha juzgado la señalización sesgada de CBD en CBR1 y CBR2 utilizando cuatro resultados funcionales diferentes. Además de su selectividad funcional, el CBD parece ser capaz de modular alostéricamente el efecto de otros cannabinoides como Δ^9 -THC y el cannabinoide sintético ACEA (araquidonil-20-cloroetilamida) (de la Fuente et al, 2015).

También es importante comentar que se observaron efectos moduladores para el CBD en los heterómeros CBR1-CBR2. Efectivamente, el CBD altera la señalización de Δ^9 -THC actuando sobre dichos heterómeros CBR1-CBR2. Divergencias modulatorias entre los informes pueden surgir del uso de diferentes puntos experimentales y resultados funcionales, o de una funcionalidad muy compleja que no se ha aclarado por completo (Navarro et al. 2018).

El tono del sistema endocannabinoide basal puede verse afectado directamente por el CBD. Este fitocannabinoide puede inhibir potentemente la absorción celular de anandamida, un ligando endógeno, que bloquea la hidrólisis enzimática de FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos). Se ha surgido que este efecto podría deberse a la capacidad del CBD para unirse a las proteínas de unión de ácidos grasos (FABPs). Estas proteínas median el transporte de los endocannabinoides a sus enzimas catabólicas (de la Fuente et al, 2015).

Tabla 1 Resumen de los blancos moleculares del CBD

Blancos moleculares del CBD			
Tipo de Receptor	Blanco	Actividad	Referencia
GPCRs	CBR1	Antagonista	(Pertwee et al. 2002; Thomas et al. 2007)
		NAM	(Laprairie et al. 2015; Tham et al. 2018)
	CBR2	Antagonista	(Thomas et al. 2007)
		NAM	(Martínez et al. 2017)
	GPR55	Antagonista	(Ryberg et al. 2007; Whyte et al. 2009)
	GPR18	Antagonista	(McHugh et al. 2012, 2014)
	GPR3	Agonista inverso	(Laun y Song 2017)
	GPR6	Agonista inverso	(Laun y Song 2017)
	GPR12	Agonista inverso	(Brown et al. 2017)
	5-HT1A	Agonista	(Russo et al. 2005; Rock et al. 2012)
	5-HT2A	Agonista Parcial	(Russo et al. 2005)
	A1A	Agonista	(Gonca and Dar{c{ 2014)
	μ-OPR	NAM	(Kathmann et al. 2006; Bartuzi et al. 2015)
	δ-OPR	NAM	(Kathmann et al. 2006; Bartuzi et al. 2015)
Receptores Nucleares	PPARγ	Agonista	(O'Sullivan et al. 2009; Esposito et al. 2011; Scuderi et al. 2014)
Canales de Iones activados por Ligandos	GlyR	α1	PAM
		α2	ND
		α3	PAM
	5-HT3A	Antagonista	(Yang et al. 2010)
	α7-nACh	Antagonista	(Mahgoub et al. 2013)
	GABAA	PAM	(Bakas et al. 2017)
	Nav	Antagonista	(Ghovanloo et al. 2018)
Canales TRP	TRPV 1	Agonista	(De Petrocellis et al. 2011)
	TRPV 2	Agonista	(De Petrocellis et al. 2011)
	TRPV 3	Agonista	(De Petrocellis et al. 2012)
	TRPA 1	Agonista	(De Petrocellis et al. 2011)
	TRPM 8	Antagonista	(De Petrocellis et al. 2008)
Enzimas	FAAH	Inhibidor	(De Petrocellis et al. 2011)
	CYP1A1	Inhibidor	(Yamaori et al. 2010, 2013, 2014)
	CYP2C19	Inhibidor	(Jiang et al. 2013)
	CYP2D6	Inhibidor	(Yamaori et al. 2011)
	CYP3A4	Inhibidor	(Yamaori et al. 2011)
	CYP3A5	Inhibidor	(Yamaori et al. 2011)

2.7. Antecedentes: de la Prohibición a la Regulación.

En el siglo XX después de la segunda guerra mundial, en los EE.UU. se inició la guerra contra las drogas, por lo que se creó en ese país la Oficina Federal de Narcóticos (FBN), a cargo de Harry J. Anslinger (Kadia, 2019).

La FBN tuvo gran influencia en México, debido a que comprometió a nuestro país en 1925 a evitar la exportación de narcóticos a EE.UU. por lo que en México de forma paralela, se creó el servicio de narcóticos de la policía de salubridad, la cual en 1930 estuvo limitada a temas fronterizos; En 1940 El Presidente Cárdenas aprobó el reglamento de toxicomanías que fue promovido por Salazar Viniegra que inició en marzo y terminó en julio del mismo año, en este se promovió la venta de morfina de manera controlada y barata, con el fin de que a largo plazo el negocio clandestino ya sería menos atractivo (Pérez, 2019).

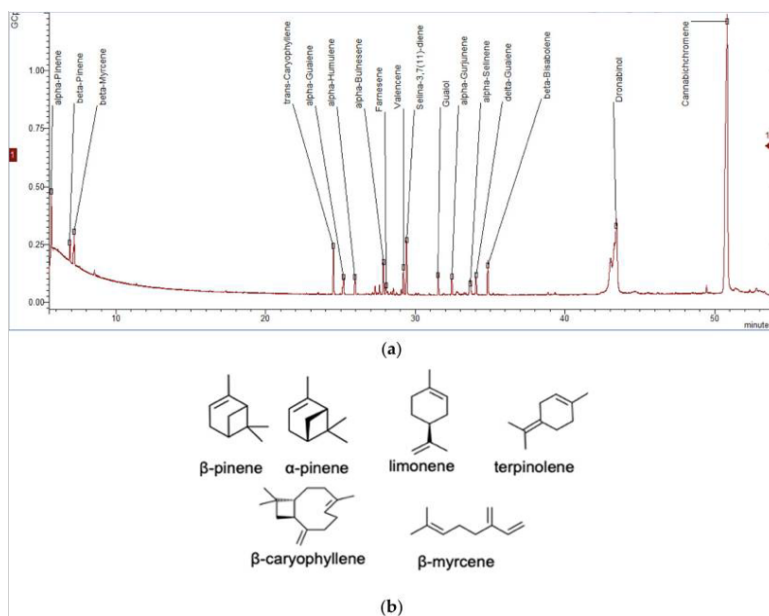
Una vez que fue suprimido este reglamento hubo un aumento en la siembra de amapola en Sinaloa y Sonora por lo que en 1947 iniciaron las campañas de erradicación, multiplicaron los soldados y los agentes de la policía jurídica asignados al tema, se expandió la zona de acción con tecnología aérea que fue coadyuvada por la FBN, además del incremento del presupuesto asignado a la cruzada antidrogas.

En 1968 la FBN fue disuelta. Ese mismo año fue creado el Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs (BNDD), la cual dio paso a lo que ahora conocemos como Drug Enforcement Administration (DEA) (Pérez, 2019), la cual se encarga de combatir el tráfico y el consumo de drogas en Estados Unidos, así como de coordinar investigaciones estadounidenses relacionadas a las drogas en el exterior.

La venta legal del cannabis se dio por primera vez en EE. UU en el año de 1937, con la ley del impuesto de la marihuana, la cual permitía un acceso mínimo a sustancias a base de cannabinoides para fines médicos y de esta forma estimular la producción nacional, sin fomentar el abuso de drogas adicionales e impedir el desarrollo de organizaciones de tráfico ilícito (McAllister, 2019).

El 6 de noviembre del 2012 se aprobó la legislación de la marihuana en los estados de Colorado y Washington, para uso no médico. En Colorado inició el desarrollo de la legislación para el mercado minorista de marihuana que comenzó a operar el 1 de enero del 2014 (Olson, 2021), en la cual se tenía permitido la venta de una onza para sus residentes y de un cuarto de onza para un no residente, la cual debía llevar declaraciones de advertencia específicas, es decir, que el producto solo es para mayores de 21 años, la lista de su contenido como cantidad de THC y el perfil de potencia cannabinoide (Room, 2014), que actualmente se realiza por cromatografía con detección UV en el rango de longitud de onda de 200-230 nm, o con detección MS / MS o GC / MS (Figura 38), la cual va a medir la respuesta de fragmentos individuales de cada compuesto. (Simon et al, 2018). La relevancia de estas determinaciones instrumentales será abordada en la sección del análisis, presente más adelante en este trabajo de tesis.

Figura 38: La GC-MS del extracto de terpenos por butanol del tejido floral del *Cannabis sativa L.*



Nota: La cromatografía de gases equipada con espectrofotometría de masas (GC-MS) del extracto de terpenos por butanol del tejido floral del *Cannabis sativa L.* brindan un cromatograma donde podemos observar la detección de algunos terpenos. Tomado de *The cannabis terpenes*. Por Sommano, S. R., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., y Jantrawut, P, 2020.

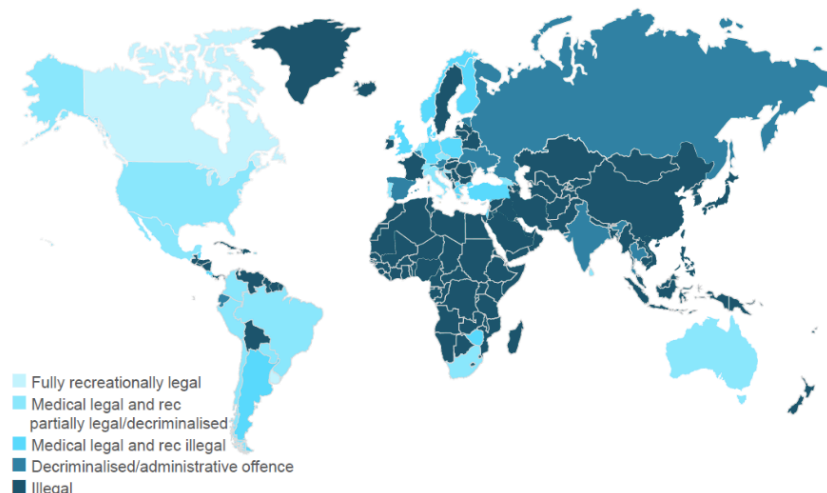
El consumo y la venta de cannabis es legal en Uruguay desde el año 2013, mientras que en Canadá lo fue hasta 2018. En el continente africano, Sudáfrica se encuentra en vías de legalizar la producción y el uso para privados, todos los demás aspectos relacionados con el cannabis seguirán siendo ilegales. Otro caso es el de Corea del

Norte, en el que se supone que el cannabis es legal, aunque por el propio hermetismo del país asiático es difícil saber si esta afirmación es cierta o no.

Finalmente, en los Estados Unidos el cannabis está legalizado con uso recreativo desde 2012 en los estados de Colorado, Washington, Alaska, California, Maine, Massachusetts, Michigan, Nevada, Oregon y Vermont (Chouvy, 2019).

El cannabis con uso medicinal ha sido legalizado o regulado en 36 países alrededor del mundo (figura 39), en algunos la legalización es total y en otros solo parcial. Los países a los que nos referimos son: Argentina, Australia, Canadá, Chile, Colombia, Croacia Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Georgia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Jamaica, Lesoto, Luxemburgo, Macedonia, Malta, México, Noruega, Perú, San Marino, Filipinas, Polonia, Portugal, Sudáfrica, Corea del Sur, Sri Lanka, Suiza, Reino Unido, Turquía, Uruguay, Vanuatu y Zimbabue. Además de estos, otros países como Tailandia e incluso Francia han comenzado a examinar las cualidades medicinales del cannabis.

Figura 39: *Legalización del Cannabis en el mundo*



Nota: Tomado de La industria del cannabis medicinal en Colombia. Por Ramírez, 2019.

Texto en orden del tono claro al oscuro:

- ❖ Totalmente legal en lo lúdico.
- ❖ Uso medico legal y lúdico parcialmente legal / descriminalizado.
- ❖ Uso medico legal y lúdico ilegal.
- ❖ Descriminalizado / falta administrativa.
- ❖ Totalmente ilegal.

Respecto al cáñamo, debemos decir que es una importante fuente de fibra, así como de aceites y semillas, que se cultiva en algunos países, como Australia, Ucrania, Austria, Tailandia, Canadá, Suiza, Chile, España, China, Corea del Sur, Dinamarca, Eslovenia, Egipto, Rusia, Finlandia, Rumania, Francia, Portugal, Alemania, Polonia, Gran Bretaña, Nepal, Hungría e India.

A pesar de que el Reino Unido fue en 2016 el principal productor de cannabis en el mundo, la legalización para la producción y uso recreativo del cannabis en Canadá en 2018 ha proyectado a este país del continente americano como uno de los líderes a nivel mundial en este tema. Esto lo ha logrado debido a la escasa competencia en el campo del cannabis para uso medicinal, e incluso superando el hecho de que varios países de América del sur producen a menores costos debido a que cuentan con climas más favorables para la producción de esta planta. Algunos de los países que junto con Canadá se han vuelto pioneros en el mercado del cannabis medicinal son: Australia, Italia, Brasil, Alemania, Chile, Croacia, entre otros (UNODC, 2017).

En Alemania, La oficina federal de protección al consumidor y seguridad de alimentos en conjunto a la Ley BtMG, permite el uso y posesión para consumo personal, lo que implica que se pueden portar hasta 6 gramos de marihuana y hasta 0.5 gramos de heroína y cocaína; en España la situación legal es la misma, con la diferencia de que la Ley Orgánica 1/1992 del ministerio de salud, establece que sólo se pueden portar hasta 25 gramos de resina y 200 gramos de flores (hierba seca), de marihuana, además de 7.5 gramos de cocaína, 2.4 gramos de éxtasis y 3 gramos de heroína.

Otros dos países que comparten esta situación legal son Finlandia e Italia. El primero con la Ley SS. 3, 27 permite la posesión de una planta o 3 gramos de cannabis o resina de cannabis para consumo personal; mientras que en el segundo la Ley Finni permite 500 miligramos de marihuana, 250 miligramos de heroína y 750 miligramos de cocaína (EMCDDA, 2022).

Por otro lado, en países como Portugal y Holanda la situación legal se encuentra en un estado de despenalización y descriminalización. En el caso del primero la Ley

30/2000 permite 25 gramos de marihuana, 5 gramos de resina de cannabis, 2 gramos de cocaína, 1 gramo de heroína y 1 gramo de éxtasis; mientras que, en el segundo, la Ley del Opio Opiumwet estipula que no hay cantidad límite para el autoconsumo (EMCDDA, 2022).

Finalmente, en países como Bélgica y República Checa sólo existen sanciones administrativas a la portación y es considerado un delito menor, por lo que en el caso del primero sólo se permite 1 planta o 3 gramos de cannabis o resina de consumo personal; mientras que en el segundo el límite es de 15 gramos de marihuana, 1.5 gramos de heroína, 1 gramo de cocaína, 2 gramos de metanfetamina y hasta 5 comprimidos de éxtasis (Plancarte et al, 2019).

Por otro lado en Washington (ejemplo de regulación estatal de EE.UU.), sus reglamentaciones son muy similares a las de Colorado, con la diferencia que no piden la cantidad específica de THC en miligramos por gramo, también se establece que conducir con más de 5.0 nanogramos por mililitro de concentración de THC en la sangre se considera como conducir bajo los efectos de la marihuana, también se establecieron impuestos del 25% a nivel productor, otro 25% del precio al por menor, y asigna porciones específicas del dinero así recaudado para educación, investigación y tratamiento relacionados con cuestiones de la marihuana (Room, 2014), pero fue hasta julio del 2014 que las ventas de recreación comenzaron. En el 2016 los mercados médicos y recreativos se combinaron con la aprobación del proyecto de ley del senado 5052, donde quedan exentos de impuestos los productos medicinales a base de cannabis para quienes tienen tarjetas médicas (Olson, 2021).

Recientemente, en septiembre del 2021, Kathy Hochul, Gobernadora de New York desde el 21 de agosto del 2021, realizó dos nombramientos en la junta de Control de Cannabis, donde esta, junto con la oficina de manejo de Cannabis crearán e implementarán un marco regulatorio integral para la industria del cannabis de Nueva York (Beckley, 2021).

Por otro lado, en septiembre del 2013 en Uruguay inicia el proyecto de ley de la coalición gobernante, que permite tener tres formas de cultivo: hasta seis plantas

en casa; a través de cooperativas de usuarios de hasta 45 socios y para productores con licencia que deben vender al gobierno, los compradores de cannabis producidos comercialmente, que se venden sin receta a través de las farmacias, deberán inscribirse en un registro confidencial y las compras tendrán un límite de 40g por mes. Además, se crea un Instituto de Regulación y Control del cannabis para administrar el registro, así como para emitir y hacer cumplir las regulaciones que controlan el mercado y para asesorar al gobierno. Además, determina que queda prohibida toda publicidad y promoción de productos de cannabis en cualquier medio (Room, 2014).

2.8. Aplicaciones terapéuticas

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP), define al dolor como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, en el caso del cáncer conforme va siendo su trayectoria no se alivia, sino que es un problema que va aumentando en su magnitud, sin embargo, toda percepción depende de la enfermedad y de la persona.

De acuerdo a un estudio realizado en EE.UU. en 2021 sobre la disminución del dolor significativa en pacientes con cáncer en dos tipos de grupos, en pacientes afroamericanos y blancos, ya que los pacientes afroamericanos tienen una menor adherencia a los opioides, dando como resultado un mayor umbral del dolor, por lo que al suministrarles cannabis medicinal dio como resultado que existe una mejoría en el manejo del dolor por cáncer, en los dos grupos de estudio (Meghani et al, 2021).

El cannabis en el cuerpo humano, independientemente de la raza, es capaz de bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos, además de que es efectivo con algunos tipos de dolores crónicos, como las lesiones medulares, la esclerosis múltiple, dolores derivados de males oncológicos e incluso el dolor neuropático asociado a la infección del virus de inmunodeficiencia humana (de la Fuente et al, 2015).

Por diversos motivos no se considera al cannabis como un medicamento de primera elección en el tratamiento del dolor crónico, sino que se utiliza como tratamiento de tercera y cuarta línea para el tratamiento de dolores neuropáticos. Alrededor del mundo solamente se han aprobado algunos cannabinoides, con el objeto de tener efecto terapéutico, aunque debido a la falta de evidencia y estudios rigurosos, otros no han podido ser aprobados a pesar de su potencial.

Por otro lado, existen aún variados sesgos informativos entre los padecimientos que sí pueden ser tratados con Cannabis y los que no, además de la encrucijada sobre la obtención de remedios herbolarios versus productos farmacéuticos ya aprobados. Herrera (2018), hace énfasis en las condiciones de familiares y enfermos al buscar en esta planta una alternativa:

... “la presión social impulsada por la necesidad de los familiares de los pacientes aquejados con esta condición de hallar una alternativa de manejo frente al panorama poco alentador; reportes de casos aislados, series de casos, ensayos clínicos iniciales y factores ajenos al ámbito científico” (Herrera, 2018).

A pesar del poco volumen de datos disponible con respecto a estudios clínicos rigurosos realizados en Uruguay podemos rescatar uno que menciona que entre el 2016 y el 2017 se analizó una “experiencia clínico terapéutica preliminar con cannabis con alto contenido de CBD (5.25% de CBD y 0.2% de THC, correspondientemente), el objetivo de tal estudio era conocer el alcance de la cannabis medicinal y se valoró su respuesta y efectos adversos mediante escalas analógicas, es decir, por medio de respuestas psicométricas. En este estudio participaron 355 pacientes, en el cual predominaron mujeres con edad promedio de 67 años, de nivel educativo terciario. Las patologías consultadas fueron neurológicas (38%), enfermedades reumáticas (37%), neoplasias (13%), psiquiátricas (4%) y misceláneas (8%).

Siendo un 60.6% de los casos que tuvo una respuesta terapéutica positiva y solo el 16.3% de la población estudiada presentó efectos adversos de grado leve; cabe destacar que los altos costos y la dificultad para conseguir el cannabis medicinal

fueron causas para no iniciar o abandonar el tratamiento (Galzerano y Orellana, 2019).

Actualmente su tratamiento es por medio de fármacos antiepilépticos aprobados por la FDA como lamotrigina, Felbamato, Clobazam, entre otros; Estos fármacos reducen significativamente las crisis epilépticas pero su uso se ve limitado por los efectos secundarios, como es el del Felbamato, que genera anemia aplásica (1 en 5000) y falla hepática (1 en 26000), que con el uso concomitante de valproato que al igual es un fármaco antiepiléptico aumenta a 1 en 500 en niños menores de 2 años y 1 en 12000 en adultos (Aldaz, 2010).

El Dr. Devinsky dirigió un ensayo clínico en pacientes con epilepsia refractaria de inicio en la infancia para valorar la seguridad y eficacia del Epidiolex, dio como resultado una media de 37% en la reducción de crisis motoras y hubo una reducción >50% del total de las crisis en el 37% de pacientes; esto sugiere que el CBD es seguro y eficaz en el manejo de esta patología y que se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar el verdadero perfil de seguridad (Devinsky, 2022).

Conforme a un estudio realizado en el año 2018 por el Programa de Marihuana Médica de Connecticut a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, a los cuales se dio preparaciones de cannabis ya sea oral (69%), inhalada (80%) y tópica (19%), muestra una mejoría autoinformada en dos o más síntomas, lo cual tiene un mayor resultado en personas con esclerosis múltiple remitente-recurrente (Guarnaccia, 2021). Debemos tener en cuenta que el uso de medicamentos de sustancias controladas se puede ver afectado debido a las percepciones de la eficacia del cannabis medicinal.

Para el caso de la cirrosis descompensada, que se refiere a una cirrosis avanzada, donde el hígado se encuentra tan dañado que no puede realizar sus funciones fisiológicas, sus complicaciones más frecuentes son la encefalopatía hepática, ascitis, hemorragias varicosas e insuficiencia renal; su principal tratamiento son medicamentos para la prevención de complicaciones o en su efecto el trasplante de

riñón. Estos pacientes tienen una esperanza de vida media reducida de 2 años, por lo que se ha investigado sobre el juego de la cannabis medicinal en esta enfermedad, ya que como sabemos los receptores de cannabinoides 1 y 2 están presentes en los hepatocitos y las células endoteliales; al existir una manipulación farmacológica de estos dos receptores ha dado como resultado la disminución y reversión de la fibrosis, el antagonista del CBR1 genera efectos vasculares en pacientes con cirrosis, es decir, disminuye las complicaciones generadas por la hipertensión portal, la vena porta lleva la sangre del intestino al hígado. En el estudio realizado en el 2021, utilizó pacientes con cirrosis descompensada, los cuales tenían principalmente síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, hemorragia varicosa o ascitis.

El artículo señala de manera concreta, que se encuentran resultados mixtos con respecto a la utilización del cannabis, puesto que existe una reducción de la hipertensión portal, a su vez puede provocar alteraciones del estado mental, es decir, puede existir un aumento en la encefalopatía hepática ya que el cannabis tiene efectos psicotrópicos.

Algo que hay que resaltar es que, en el 2011 todavía no existían leyes con respecto a la administración de cannabis, que fue hasta el 2015 que se crearon, por lo que los pacientes consumían dosis inconsistentes y no reguladas. (Sobotka et al, 2021). Por lo tanto, se deben realizar un mayor número de investigaciones antes de aceptarla como una intervención adecuada a cualquier enfermedad, y cumplir con las pruebas rigurosas que nos lleven a la administración adecuada en cada caso que sea útil.

Desde el año 2013, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Academia Nacional de Medicina han venido realizando una ardua investigación para poder determinar la relación que existe entre el consumo de marihuana y la salud. Por este mismo motivo, se revisó la literatura referente a la realización estudios en personas con diversas enfermedades, por mencionar algunos: la espasticidad en esclerosis múltiple y sobre lesiones en la médula ósea; dolor crónico neuropático y trastornos del movimiento, como pueden ser Gilles de

Latourette, distonía, y la discinesia por levodopa; glaucoma; asma; epilepsia; hipo intratable; neuroprotección; procesos inflamatorios; alzhéimer; así como la dependencia al alcohol y opioides (de la Fuente et al, 2015).

El malestar por el que más se ha reportado el uso del cannabis medicinal es el dolor crónico, y representa el 90% de las autorizaciones para utilizar el cannabis medicinal en Estados Unidos y países de la Unión Europea.

Finalmente, en la actualidad se encuentran bajo investigación otros de los posibles usos del cannabis como, por ejemplo, el uso del cannabis en forma de aerosol, que produce un importante efecto broncodilatador que resulta bastante benéfico para pacientes con asma (Plancarte et al, 2019).

Dos de los componentes químicos que están en mayor concentración en el cannabis y son los más usados en productos cannábicos ya que impulsan principalmente el efecto terapéutico, es el cannabidiol (CBD) y el THC. Incluso hay estudios que sugieren que usando estos dos componentes en una proporción de THC:CBD de 1:1.4, hay un beneficio clínico mejorado y menos efectos adversos (de la Fuente et al, 2015).

Según estimaciones de la UNODC, hay 192 millones de consumidores de cannabis en todo el mundo, cifra que está en constante crecimiento debido a los nuevos mercados emergentes sobre todo en Canadá, Estados Unidos y Uruguay. Aunque el consumo de productos con beneficio terapéutico va en aumento, también la preocupación sobre los riesgos del consumo de cannabis en salud mental y cognición, ya que hay datos que aseveran que existe una relación entre un mayor consumo de cannabis y riesgo de psicosis. Estos riesgos podrían reducirse mediante la promoción de patrones de uso más seguros (UNODC, 2020).

3. OBJETIVO GENERAL

Realizar una comparación de las experiencias sobre la normatividad del Cannabis en los sistemas de salud y jurídicos de México, Estados Unidos de América y Uruguay, mediante una revisión metodológica (mapas bibliométricos y tabla

comparativa), de documentos especializados en la materia, publicados en cada país, con la finalidad de obtener elementos que formen parte del panorama general y de las experiencias considerables para la tarea de la regulación de esta planta en México.

4. METODOLOGÍA

Figura 40: Diagrama metodológico de comparación de la normatividad.

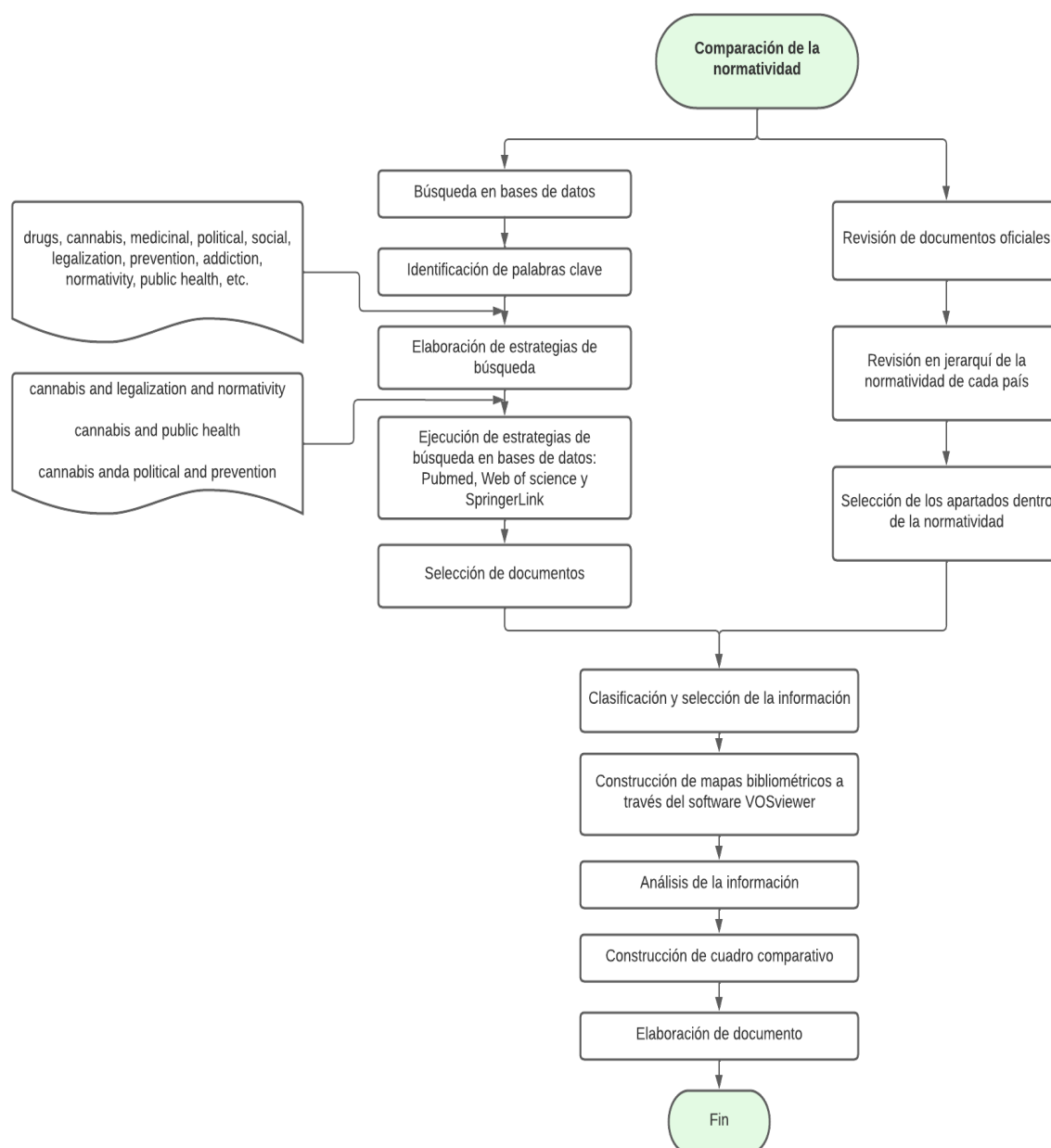


Tabla 2. Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs México vs Uruguay.

EE.UU. (California).^{24, 37}

México. (CDMX).^{19, 20}

Uruguay.^{57, 58} NOTA, NA= No Aplica

	EE.UU. (California). ^{24, 37}	México. (CDMX). ^{19, 20}	Uruguay. ^{57, 58} <small>NOTA, NA= No Aplica</small>
<i>Fecha de la regulación</i>	8 de noviembre de 2016 "Adult Use of Marijuana Act". 2021, Bill HR3617 Senado de EE.UU. Descriminalización a nivel Federal. ¹	12 enero 2021 Reglamento en materia de control sanitario para producción, investigación y uso medicinal de cannabis, COFEPRIS. ¹⁹	Ley No. 199172 Regulación y control del Cannabis Diciembre de 2013.
<i>Consumo medicinal autorizado</i>	Si, desde 1996 en California. ²⁴	Si, desde 2018 solo 38 productos autorizados. ¹⁹	Si, desde 2013. Ley No. 199172. ⁵⁸
<i>Consumo lúdico autorizado</i>	Si, desde 2016 en algunos estados. ²⁴	No	Si, desde 2013. Ley No. 199172. ⁵⁷
<i>Cultivo doméstico permitido</i>	Si, hasta 6 plantas de uso lúdico, y más en uso medicinal. Licencias y tarjetas por el Departamento de Control de Cannabis CA. ²⁴	No está permitido	Si, desde 2013, hasta 6 plantas en uso lúdico, previo registro por el IRCCA. Cultivo domestico (14 mil usuarios aprox.). ⁵⁷

Tabla 2. Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs México vs Uruguay.

EE.UU. (California).^{24, 37}

México. (CDMX).^{19, 20}

Uruguay.^{57, 58} NOTA , NA= No Aplica

Órgano/s Regulador/es	Leyes Federale y Locales Administración de Alimentos y Drogas (FDA) Food and Drugs Administration. ³⁷ Departamento de Control de Cannabis, Gobierno del Estado de California. Department of Cannabis Control, California state Government CDFW California Department of Fish and Wildlife (Departamento de pesca y vida salvaje de California) (aplicación de políticas dependiente de municipios, el 80% de estos no permite establecimientos de venta). ²⁴	Ley General de Salud COFEPRIS CONADIC SENASICA SADER Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario para la Producción, Investigación y uso medicinal de la Cannabis y sus derivados farmacológicos De acuerdo a lo publicado en el Diario Oficial de la Federación.	Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA). ⁵⁷ Gobierno de Uruguay. Leyes Decretos Resoluciones Protocolos. ⁵⁷
Disponibilidad de productos y límites de concentración	Muy variada, 10 mg de THC por porción de comestibles, máximo 100 mg por paquete. ²⁴	NA	Solo Tres cepas de cannabis herbal cuyo contenido de THC oscila entre 5% y 15%. ⁵⁷
Edad mínima de consumo	18 años o más con la recomendación de un médico (uso medicinal)	NA	18 años para uso lúdico.

Tabla 2. Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs México vs Uruguay.

EE.UU. (California).^{24, 37}

México. (CDMX).^{19, 20}

Uruguay.^{57, 58} NOTA, NA= No Aplica

	EE.UU. (California). ^{24, 37}	México. (CDMX). ^{19, 20}	Uruguay. ^{57, 58} <small>NOTA, NA= No Aplica</small>
	21 años o más (uso de adultos). ²⁴		Art. 14 de la ley No. 19.172 del 7 de enero de 2014. ⁵⁷
<i>Precios e Impuestos</i>	<p>Precio de venta al público determinado por el mercado y los impuestos.</p> <p>Impuesto estatal del 15% sobre ventas minoristas. Impuestos estatales de cultivo por onza seca de \$9.25 para flores y \$2.75 para hojas. El gobierno local también puede imponer impuestos adicionales.²⁴</p>	<p>Los precios de los productos medicinales los determina el mercado y al ser considerados medicinas, están exentos al impuesto al valor agregado (IVA).¹⁹</p>	<p>Valor establecido por entidad regulatoria a niveles cercanos a los del mercado ilícito actual</p> <p>El cannabis está exonerado de los tributos que de otro modo se imponen a los productos agrícolas, y las ventas no están sujetas al IVA.⁵⁷</p>
<i>Regulación en la mercadotecnia y empaques</i>	El contenido de THC debe estar impreso en el empaque. ²⁴	COFEPRIS regula los pocos productos medicinales autorizados bajo el Reglamento de Publicidad de la institución y con base en los artículos 301 y 310 de la ley general de salud. ²⁰	<p>Empaque simple y sin mostrar marcas, con advertencias referidas a salud. Los empaques deben contener un máximo de 10 gramos de cannabis</p> <p>Exhaustiva prohibición sobre toda forma de publicidad, mercadeo y promoción del cannabis.⁵⁷</p>

Tabla 2. Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs México vs Uruguay.

EE.UU. (California).^{24, 37}

México. (CDMX).^{19, 20}

Uruguay.^{57, 58} NOTA, NA= No Aplica

	EE.UU. (California). ^{24, 37}	México. (CDMX). ^{19, 20}	Uruguay. ^{57, 58} <small>NOTA, NA= No Aplica</small>
<i>Principales productores y proveedores</i>	Productores locales deben tener una licencia de CalCannabis Cultivation Licensing. ²⁴	NA	Diecinueve compañías privadas producen cannabis para todo el mercado legal. Clubes de membresía registrados (300 aprox.) Miembros de Clubes (10 mil miembros aprox.). El cannabis al público solo está disponible en FARMACIAS registradas. ⁵⁷
<i>Esquema de venta al menudeo (tiendas autorizadas o clubes)</i>	Proveedores minoristas (tiendas) con licencias expedidas por los condados y con las regulaciones locales vigentes. ²⁴	No autorizada	Distribución estricta por farmacias autorizadas Permitidos. Los clubes pueden tener entre 15 y 45 miembros y cultivar hasta 99 plantas, y distribuir hasta 480 gramos de cannabis por persona al año. ^{57, 58}

6. MARCO LEGAL APLICADO EN EE.UU. MÉXICO Y URUGUAY.

La discusión sobre la posibilidad de regular al cannabis, como una opción viable para evitar los efectos nocivos de prohibir su producción, distribución y consumo, es un tema que debe ser abordado por investigadores, trabajadores de la salud, políticos y administradores. Sin duda es tarea prioritaria de la Salud Pública de los países que aspiren a modelos que mejoren la calidad de vida de sus poblaciones consumidoras.

Con el objetivo de contribuir al debate de fondo sobre la política de drogas en México con información y perspectiva integral y para abordar las circunstancias que rodean el debate sobre la legalización de drogas como la marihuana se requerirá una investigación considerable (Rojas, 2015).

A nivel internacional, la marihuana o marihuana índica es la droga ilícita más consumida en todo el mundo, con un 4,6% de la población general ha consumido cannabis alguna vez, cifra que casi se triplica entre los adolescentes (12,3%). Según un informe sobre el problema de las drogas en las Américas de la 43 Asamblea General de la Organización de los Estados Americanos (OEA), se concluyó que el cannabis tiene un mercado minorista global de \$141 mil millones anuales (Carranza, 2012).

No es que el enfoque de la legalización del cannabis sea nuevo, lo que si se debe priorizar actualmente, es la comparación real entre el problema del uso y abuso del consumo, además del daño que causa un mercado ilícito controlado por el crimen organizado. Durante más de 25 años, países tan diversos como Australia, Brasil, Canadá, Alemania, los Países Bajos, Portugal, España, el Reino Unido y Suiza han buscado políticas alternativas a lo que a menudo se denomina enfoque prohibitivista para la reducción de daños.

En el contexto actual, los delitos contra la salud no son los que más agravan a la sociedad, aquejada por un fenómeno epidémico de homicidios, extorsión y secuestro, por citar sólo los tres ejemplos más llamativos. La mayoría de datos

disponibles corresponden al nivel federal de nuestro país, pues hasta muy recientemente sólo la Federación estaba facultada para perseguir delitos contra la salud. Lo anterior demuestra lo desmedido de las penas en la posesión para consumo personal y donde la ley general de salud es bastante amplia en las penas por la posesión de marihuana.

EE.UU.

Abordaremos primeramente el caso de Estados Unidos de Norte América, quien recientemente (2021-2022) descriminalizó la marihuana por la vía del 117 congreso del Senado (es decir a nivel federal), permitiendo que en lo particular todos los estados puedan contar con regulaciones locales más robustas, nuevamente, sin tener problemas en lo federal, ya que hasta hace unos meses no había sido descriminalizada y se perseguía de esta forma en aeropuertos y entre estados, a pesar de que ya algunos contaban con regulaciones locales, demostrando un gran sesgo que afortunadamente ya se ha resarcido. Algunos de los cambios de la iniciativa H.R.3617 del senado que descriminaliza la marihuana a nivel federal incluyen:

- ❖ Requerimiento sobre que la Oficina de Estadísticas Laborales publique regularmente datos demográficos sobre los propietarios y empleados de negocios de cannabis.
- ❖ Establece un fondo fiduciario para apoyar varios programas y servicios para personas y empresas en comunidades afectadas por la guerra contra las drogas.
- ❖ Impone un impuesto especial sobre los productos de cannabis producidos o importados a los Estados Unidos y un impuesto ocupacional sobre las instalaciones de producción de cannabis y los almacenes de exportación.
- ❖ Hace que los préstamos y servicios de la Administración de Pequeñas Empresas estén disponibles para entidades que son proveedores de servicios o negocios legítimos relacionados con el cannabis.
- ❖ Prohíbe la denegación de beneficios públicos federales a una persona sobre la base de ciertas conductas o condenas relacionadas con el cannabis.

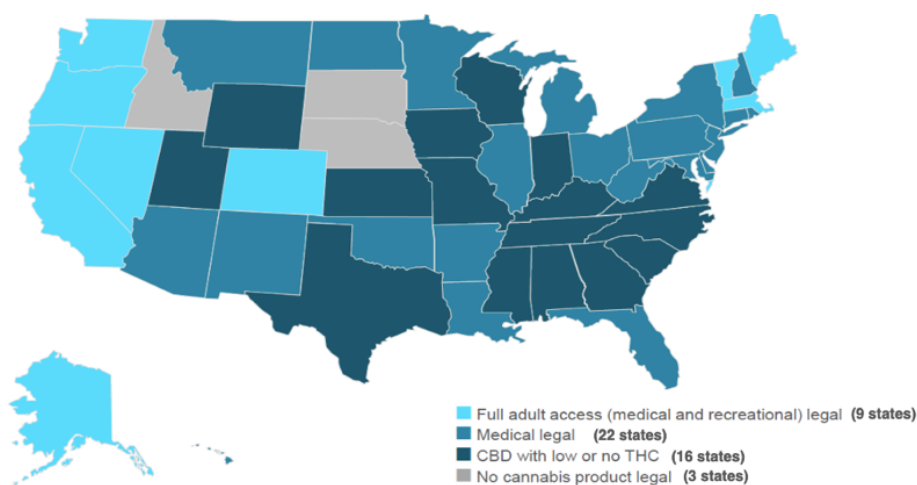
- ❖ Prohíbe la denegación de beneficios y protecciones bajo las leyes de inmigración sobre la base de un evento relacionado con el cannabis (por ejemplo, conducta o condena).
- ❖ Establece un proceso para borrar condenas y llevar a cabo audiencias de revisión de sentencias relacionadas con delitos federales relacionados con el cannabis.
- ❖ Ordena a la Oficina de Responsabilidad Gubernamental que estudie el impacto social de la legalización estatal del cannabis recreativo.
- ❖ Ordena a la Administración Nacional de Seguridad del Tráfico en las Carreteras que estudie métodos para determinar si un conductor está afectado por la marihuana.
- ❖ Ordena al Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional que estudie el impacto de la legalización estatal del cannabis recreativo en el lugar de trabajo.
- ❖ Ordena al Departamento de Educación que estudie el impacto de la legalización estatal del cannabis recreativo en las escuelas y los niños en edad escolar. (117 congreso del Senado de EE.UU; 2021-2022)

A nivel federal, EUA cuenta con instituciones que regulan a la cannabis como la Food and Drugs Administration o FDA; además cada estado también cuenta con diferente normatividad. El cannabis es una droga de la Lista I según la organización mundial de la salud, lo que significa que existen reglas estrictas para estudiarla en los Estados Unidos. Cabe mencionar que se acotara la información al estado de California, como el ejemplo local, ya que fue pionero, promotor y facilitador de un mercado regulado y que a la fecha sigue aportando información epidemiológicamente valiosa. La FDA es una organización que constantemente actualiza las regulaciones nuevas y decretos en cuanto a contenido de CBD ó THC en alimentos, advertencias a empresas que ilegalmente venden productos con cierto contenido de cannabis o derivados del cannabis, así como recomendaciones a los consumidores sobre el uso responsable de esta planta (FDA, 2022).

Según Ramírez (2019), son veintidós estados de EE.UU. que han legalizado el uso exclusivamente medicinal del cannabis, nueve que regularon también su uso lúdico

y tres que no cuentan con cannabis legal de ninguna forma (figura 43). También se reconoce una modificación a su ley agrícola en 2018 que levantó la prohibición del cultivo de cáñamo. Además, el CBD se legalizó en este país en el año 2018, mientras que en la Unión Europea votaron al respecto en el 2019, atendiendo a algunos informes de la Organización Mundial de la Salud donde se recomendaba reprogramar al cannabis y a varios de sus componentes en los tratados internacionales referentes al asunto (Ramírez, 2019).

Figura 43: Comercialización del cannabis en Estados Unidos.



Nota: Tomado de La industria del cannabis medicinal en Colombia. Por Ramírez, 2019.

Texto en orden del tono claro al oscuro:

- Acceso adulto total (médico y lúdico) legal (nueve estados).
- Uso médico legal (22 estados).
- CBD con poco o nulo porcentaje de THC (16 estados).
- Sin producción de cannabis legal (tres estados).

Otro aspecto muy relevante en la cuestión de los productos farmacéuticos derivados de los cannabinoides, es el mal etiquetado que estos tienen. En un estudio realizado en Estados Unidos, en tres de las mayores áreas metropolitanas del país, los productos evaluados no cumplieron con la precisión básica de la etiqueta de normas para productos farmacéuticos. Más del 50% de los productos evaluados tenían un contenido de cannabinoides significativamente menor que lo que se indicaba en el etiquetado, en algunos productos inclusive contenían insignificantes cantidades de

THC. Tales productos pueden no producir el deseado beneficio médico. Otros productos contenían significativamente más THC que el etiquetado, colocando a los pacientes en riesgo de experimentar efectos adversos. Este estudio ilustra la variabilidad en la etiqueta de los productos dentro de los mayores mercados de Estados Unidos.

Si es de interés del lector profundizar sobre la regulación de cannabis para la región de Norte América específicamente, se recomiendan los trabajos de Carnevale, et al. 2017, quien recopila las experiencias locales en Washington y Colorado en EE.UU., con sus particularidades; o el trabajo de Burrell Vann Jr. quien habla del modelo de democracia directa en la adopción de la legislación sobre marihuana recreacional en EE.UU. del 2012 al 2019. Así mismo podemos encontrar comparación entre el modelo de Canadá y EE.UU. por parte de Goundar P. quien realiza la comparativa de las leyes en materia de productos de cannabis comestible y recreacional entre ambas naciones.

Local, California

El departamento de control de Cannabis en California (anteriormente Buró de Control de cannabis o BCC) se encarga de regular aquellos negocios relacionados con la planta del cannabis, manufactura, transporte y distribución, organización de eventos donde se vende y consume cannabis. El Departamento tiene varias divisiones que ayudan a los operadores de cannabis a obtener licencias, cumplir y conocer nuevas regulaciones. Además, este órgano regulador recopila las quejas o reportes que los usuarios tengan sobre algún establecimiento dedicado a la venta de cannabis con o sin licencia. Incluso existe la oportunidad de unirse al equipo de trabajo con vacantes que van desde líderes ejecutivos, investigadores científicos, abogados, contadores, hasta gerente de personal. En cuanto a los consumidores, el DCC explica el marco legal, ya que como se explica en la tabla 2, aunque el uso del cannabis se descriminalizo, su uso medicinal solo se permite a partir de los 18 años por prescripción médica, y desde los 21 años puede consumirse de forma lúdica. Otro punto a destacar es la prohibición de consumir cannabis en lugares

públicos, como bares o restaurantes, o alejados por lo menos 300 metros de lugares donde haya menores de edad presentes, o de centros de enseñanza. Por otro lado, a los consumidores de cannabis medicinal se les permite poseer una mayor cantidad de cannabis, eso incluye las plantas que puedan cultivar en sus hogares si el médico se los recomienda. El DCC recomienda consultar la política acerca del uso del cannabis de hoteles, hostales o algún otro tipo de alquiler vacacional. La página del DCC aun hace énfasis en que el cannabis aun es ilegal en otros estados y bajo la ley federal así que no se podrá por ningún motivo usar o tener en posesión cannabis en territorio federal (por ejemplo, parques nacionales) o fuera del estado de California, cuestión que parece no han actualizado, pues como se mencionó anteriormente, el senado descriminalizo la marihuana a nivel federal hace unos meses (DCC, 2022).

En Estados Unidos se han presentado y aprobado iniciativas de regulación para el uso personal y recreativo para mayores de 21 años, o prohibir la conducción bajo los efectos de la marihuana, desde hace poco mas de una decada. Mateniendo el uso médico de la marihuana aprobado previamente (California 1996) sin modificación. En ese y otros estados, donde para comprar marihuana, permitir el cultivo, procesamiento y venta de cáñamo industrial, desarrollar establecimientos legales de venta al por menor de marihuana, solo es necesario acreditar ser mayor de 21 años. Tambien encontramos que el objetivo tambien ha sido demostrar que la venta de marihuana se concentrará fuera de los cárteles gracias a la regulación, lo que daría como resultado que las empresas responsables de la producción de marihuana tengan que pagar impuestos al estado, y a su vez esto directamente influenciara la creación de nuevos impuestos y nuevas ofertas de trabajo formal (Cuervo, 2019).

México

El día 12 de enero del año 2021 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario para la Producción, Investigación y uso medicinal de la Cannabis y sus derivados

farmacológicos. Dicho reglamento tiene como finalidad la regulación, el control, el fomento y la vigilancia de la materia prima, así como de los derivados farmacológicos y los medicamentos de la cannabis.

Los organismos encargados de aplicar, vigilar e interpretar esta ley son:

- La Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- La Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (Sader), a través de sus organismos desconcentrados como El Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (Senasica) y El Servicio Nacional de Inspección y Certificación de Semillas (SNICS).
- La Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP) a través del Sistema de Administración Tributaria (SAT).
- La Secretaría de Economía.

El consumo medicinal del Cannabis quedó establecido en el Capítulo III de el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario para la Producción, Investigación y uso medicinal de la Cannabis y sus derivados farmacológicos, que establece:

CAPÍTULO III

DE LOS FINES MÉDICOS

ARTÍCULO 26. Para la prescripción de Medicamentos de Cannabis se deberá observar lo establecido en el artículo 240 de la Ley y en el presente Reglamento.

ARTÍCULO 27. Los profesionales interesados en obtener el código de barras para los recetarios especiales de prescripción de Medicamentos de Cannabis, presentarán solicitud en el formato que para tal efecto emita la COFEPRIS, acompañada de la documentación siguiente:

I. Copia certificada de la cédula profesional que los acredite como profesionales en alguna de las ramas a que se refiere el artículo 240 de la Ley;

II. Copia de identificación oficial, y

III. Escrito en el que se especifique la designación de los profesionales responsables de la prescripción; en original y dos copias, en papel membretado, y firmado por el director de la institución cuando se trate de instituciones hospitalarias.

La COFEPRIS o las autoridades sanitarias estatales registrarán al profesional solicitante y le asignarán una cantidad determinada de claves en un código de barras, en un plazo de cinco días hábiles cuando se trate de la primera solicitud, y de un día en las subsecuentes. En este último caso sólo se presentará la solicitud.

ARTÍCULO 28. Los profesionales autorizados conforme al artículo anterior, prescribirán los Medicamentos de Cannabis en recetarios especiales, en original y copia, los cuales contendrán los datos siguientes:

I. El número de folio y la clave expresada en código de barras;

II. El nombre, registro federal de contribuyentes, domicilio fiscal, número de cédula profesional, de especialidad y firma autógrafa del profesional autorizado;

III. El número de días de prescripción del tratamiento, presentación y dosificación del Medicamento de Cannabis;

IV. La fecha de prescripción, y

V. El nombre, domicilio, diagnóstico y la clave única de registro de población del paciente.

El profesional autorizado imprimirá los recetarios especiales, en el momento y con las especificaciones que al respecto disponga la ley general de salud.

ARTÍCULO 29. La pérdida o robo de los recetarios especiales para prescribir Medicamentos de Cannabis, se deberá comunicar de inmediato a la Secretaría de Salud y a la COFEPRIS, acompañando copia del acta levantada por el Agente del Ministerio Público correspondiente.

ARTÍCULO 30. Las droguerías, farmacias o boticas autorizadas para suministrar al público Medicamentos de Cannabis, deberán contar con un registro de los

pacientes, acorde a las disposiciones jurídicas aplicables en materia de protección de datos personales, el cual deberá contener los datos siguientes:

- I. El nombre, edad, sexo, domicilio convencional o fiscal, el diagnóstico y la clave única de registro de población del paciente;
- II. El nombre, domicilio fiscal, registro federal de contribuyentes, número de cédula profesional y especialidad del profesional autorizado, y
- III. La fecha de prescripción.

ARTÍCULO 31. La posesión de Medicamentos de Cannabis se acreditará, cuando así lo requieran las autoridades correspondientes, con la copia de la receta especial que contenga el código de barras y la firma autógrafa del profesional autorizado que la extiende o con la factura correspondiente.

ARTÍCULO 32. Los pasajeros en viajes internacionales, ya sean residentes en el país o en el extranjero, que requieran para su tratamiento de Medicamentos de Cannabis y los traigan consigo, deberán mostrar a la autoridad competente la receta médica correspondiente o, en su caso, el permiso expedido por la autoridad competente del país del que provengan.

ARTÍCULO 33. Los Establecimientos que presten servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento en donde se prescriban o suministren Medicamentos de Cannabis, deberán:

- I. Contar con aviso de funcionamiento;
- II. Contar con licencia sanitaria;
- III. Contar con responsable sanitario;
- IV. Contar con Libros de Control;
- V. Cumplir con las buenas prácticas, clínicas y las normas específicas aplicables;
- VI. Contar con personal, instalaciones, infraestructura, servicios y equipamiento especializado conforme a los servicios que ofrece, y
- VII. Facilitar las actividades de la Vigilancia Sanitaria a cargo de las autoridades competentes.

Además, el mismo reglamento establece en el artículo 77 que sólo queda autorizada la publicidad de medicamentos elaborados con Cannabis hacia los profesionales de la salud, y nunca para la población en general.

Respecto al uso lúdico, el artículo 479 de la Ley General de Salud establece que sólo se podrán poseer hasta 5 gramos de Cannabis siempre y cuando esté destinado para su estricto e inmediato consumo personal. Además, habría que recalcar, en cuanto al uso lúdico del Cannabis, que la COFEPRIS es la encargada de regular el uso y consumo de la misma, además de que la Suprema Corte de Justicia de la Nación ha eliminado la prohibición absoluta del uso de cannabis, por lo que se puede solicitar un permiso para uso personal de forma legal y gratuita, aunque en la práctica, los trámites necesarios para solicitar tal permiso se pueden llegar a extender por años (SCJN, 2018).

Por otro lado, el negocio de las drogas es una parte muy pequeña de la economía social mexicana, pero genera grandes ganancias u oportunidades de supervivencia a miles de familias en nuestro país. La violencia entre grupos criminales, la corrupción, la militarización y la presión estadounidense amenazan la seguridad nacional, debilitan al Estado y socavan la democracia. El cambio político que ha vivido México en las últimas décadas ha creado nuevas oportunidades para el desarrollo de este comercio ilegal. Considerando el balance negativo de la "guerra contra las drogas", se debe adoptar un enfoque más integral que el actual. (Cuervo, 2019).

La evidencia también demuestra que en México, para el periodo de 2006 a 2011 ha sido mayor el impacto en muertes por parte de la violencia asociada al tráfico de drogas que por el mismo consumo de las mismas, que termina siendo consecuencia de su distribución no regulada. Es decir, entre enero del 2006 y septiembre de 2011 se registraron 47,338 muertes relacionadas con el combate al narcotráfico (según la base de datos de la Presidencia de la República, Gobierno Federal, 2011). En contraste, durante el mismo periodo el número de muertes registradas asociadas al uso de drogas ilícitas no rebasa las 2,000. En específico, según registros oficiales, en estos seis años, las muertes atribuidas a la marihuana no rebasan las 40 -sin

que haya sido corroborada la causalidad imputada, ni siquiera del hecho de que los casos no especifican si se tratan de la muerte por intoxicación al consumirlo, como ha sucedido en otras ocasiones donde dudosamente se llega a atribuir el deceso al exceso de consumo de cannabis -. Estos números nos indican que es mucho menor el problema de muertes relacionadas directamente al consumo de esta droga que el de la violencia asociada al narcotráfico y la delincuencia organizada.

Otro factor es que varios estudios y encuestas revelan que hay niveles bajos de consumo problemático de drogas ilícitas en México. Según la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, para la población total de 12-65 años, la prevalencia de consumo de cualquier droga en el último año es del 1.8%. En la Ciudad de México, según el estudio sobre el consumo de sustancias psicoactivas en adultos mayores de la Ciudad de México 2012, realizado por el Instituto para la Atención y Prevención de Adicciones en la Ciudad de México (IAPA), sólo 1% de la población estudiada (de 18 años en adelante) reportó haber consumido cualquier droga en los últimos 12 meses.

La mayoría de ese porcentaje está constituido por consumidores no problemáticos. En este mismo estudio, se observó que sólo el 0.7% de la población encuestada presentó problemas relacionados al consumo de drogas. Los anteriores datos son congruentes con la información del Reporte Mundial de Drogas 2012 de la UNODC, según el cual sólo el 0.3% de la población adulta que usa drogas ilegales puede ser clasificada como problemática. (UNODC, 2013). Niveles tan bajos de uso problemático ponen en duda que el consumo de drogas ilícitas en nuestro país, y específicamente de cannabis, sea un problema de salud de primer nivel (Olson, 2021).

Según la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, la cannabis es la sustancia ilícita con mayor consumo en el país (Grant, 2019). La prevalencia de esta sustancia entre la población total de 12 a 65 años por ejemplo, es de 1.2% (mientras que el de la siguiente droga con prevalencia más alta es de 0.5%, la cocaína). Dado que este es el universo más grande de usuarios de las drogas ilícitas, se garantiza que el mayor número de personas indicadas se beneficiarían directamente de una

adecuada regulación. Adicionalmente, porque esta es la droga que más ha saturado los sistemas de procuración, administración de justicia y ejecución de penas. Para poder focalizar el uso de los recursos del gobierno de manera efectiva, la estrategia debe comenzar por la construcción de una política alternativa para el mercado más amplio. Ello permitirá direccionar los recursos del estado para utilizarlos en el combate a otros mercados de droga, por ejemplo el relacionado al fentanilo que tantos problemas causa hoy en día. Otras razones que soportan la idea de regulación pueden ser: a) lo poco dañino que resulta su consumo relativamente a otras sustancias, b) su producción fundamentalmente nacional y su participación en el mercado de sustancias ilícitas- lo que refuerza los argumentos sobre un cambio gradual y responsable, que se debe comenzar con la marihuana (Galzerano, 2019).

La Ciudad de México, caracterizada por ser una entidad pionera y de intensos impulsos para generar reformas progresistas, se enfrenta (con este y otros temas) a un nuevos desafíos, al intento de ampliar los derechos civiles, por lo que partimos de la posible aprobación o rechazo de la despenalización y legalización de la marihuana, sin duda es en el congreso de la ciudad donde se ha dado el debate sobre la descriminalización del uso, que es el primer paso a una regulación conciente.

Claramente, el objetivo de legalizar la marihuana de ninguna forma representa abandonar la lucha contra el crimen organizado, sino combatirlo con estrategias y políticas públicas que puedan resultar más efectivas. La sociedad en general, y en especial los padres de familia, educadores y profesionales de la salud, deben trabajar para empoderar a los sectores gubernamentales, sociales y productivos para atender, al tiempo, el impacto social, político, económico, legal y de salud del cannabis en las personas y comunidades.

Los principales problemas en la Ciudad de México, incluidas las drogas legales e ilegales, se centran en el acceso a la salud, la justicia, la economía y los derechos humanos y la poca movilidad social. Hay posiciones polarizadas cuando se trata de controlar las drogas, entre liberalizarlas totalmente, lo que significa dejar de

perseguirlas como delitos, y migrar del prohibicionismo que ha demostrado ser un modelo que no funciona, a un enfoque preventivo y con base en la salud pública.

En general, la Ciudad de México ha avanzado significativamente en el desarrollo de iniciativas que ayudarán a adoptar el mejor enfoque posible para desarrollar normas de prevención de riesgos y daños y mejorar la administración de justicia, no solo para el cannabis, sino también para el tabaco, el alcohol, los inhalantes y otras sustancias.

URUGUAY

Durante diciembre del año 2013 en Uruguay fue promulgada una Ley para la regulación del Cannabis, cuya funcionamiento estaba previsto para el año 2016. La principal motivación del gobierno uruguayo para aprobar dicha Ley estaba enfocada en reducir la criminalidad y la inseguridad en función del bien público, debido a que la legalización reduciría gran parte de las actividades realizadas por el crimen organizado.

Uruguay, cuenta con el Instituto de Regulación y Control del Cannabis o IRCCA, que es el organismo encargado de controlar y regularizar la producción y venta del cannabis en el país. Esto se realizó debido a la aprobación de la ley 19.172. A pesar de que este organismo controla el mercado del cannabis en Uruguay, las políticas contra las drogas en general son fijadas por la Junta Nacional de Drogas. Tiene su sede en Convención 1366 en la Galería Caubarrere, en el barrio Centro de Montevideo.

Adicionalmente, el IRCCA tiene entre sus funciones:

- Solicitar la ayuda del Ministerio del Interior y de las fuerzas policiales para poder realizar sus tareas.
- Aplicar sanciones como multas, clausuras, incautaciones o acciones judiciales por cometer infracciones contra las leyes correspondientes.
- Realizar análisis y pruebas de productos derivados del Cannabis para verificar que cumplan con los requisitos legales.

- Inspeccionar los locales y vehículos de los cultivadores de Cannabis comercial y de los clubes de Cannabis, así como de los cultivadores domésticos, aunque, en este último caso, sólo lo puede realizar con el consentimiento del propietario o con la orden judicial de un juez.
- Exigir información de terceros, con la facultad de obligar su cumplimiento.
- Exigir a los cultivadores de Cannabis que presenten documentos que autoricen sus actividades.

En cuanto al consumo medicinal autorizado de la Cannabis, el 4 de febrero de 2015, el gobierno emitió algunas regulaciones que permiten al IRCCA brindar la autorización correspondiente a la comunidad científica para obtener Cannabis para estudios. También permite que los médicos lo prescriban a pacientes en incrementos mensuales, además de que posibilita que se elaboren productos terapéuticos de utilización médica.

Adicionalmente, establece que los consumidores pueden comprar el cannabis en las farmacias, pero siempre con una receta, misma que sólo tendrá una vigencia de 30 días, imposibilitando al consumidor conseguir el cannabis por algún otro medio.

Con respecto al cultivo doméstico, la IRCCA emitió los primeros permisos para el cultivo doméstico el día 27 de agosto del año 2014, permitiendo que los interesados cultivaran hasta seis plantas en su hogar, y con la condición de que la producción anual no rebasara los 480 gramos, además de que las plantas debían permanecer en lugares seguros y alejadas de los menores de edad.

Respecto al uso lúdico del Cannabis, la IRCCA estableció las reglas para los clubes de Membresía de Cannabis en octubre del 2014. A estos clubes pueden ingresar entre 15 y 45 miembros y pueden cultivar hasta 99 plantas floridas, aunque cada miembro sólo tiene derecho a recibir un límite de producción anual de hasta 480 gramos, de la misma manera que en el cultivo doméstico.

Para que un club pueda registrarse en el IRCCA primero debe ser registrado como asociación civil en el Ministerio de Educación y Cultura, posteriormente debe

obtener un espacio para el cultivo de las plantas, aunque dicho espacio, deberá cumplir con las características de infraestructura, seguridad y funcionamiento establecidas por el IRCCA.

Los requisitos para poder formar parte de estos clubs son los siguientes:

- Ser mayor de 18 años.
- Los organizadores deben presentar un plan de cultivo.
- El plan debe detallar el horario de funcionamiento.
- Debe contar con sistema de seguridad y equipo de vigilancia.
- Se debe registrar la producción y los excedentes deberán ser entregados al IRCCA.
- Las instalaciones no deben estar a menos de 150 metros de escuelas y de centros de rehabilitación.
- Todas las actividades deben realizarse dentro del local.
- Deben educar a sus miembros sobre el uso responsable.
- Está prohibida la publicidad.

En cuanto al tema de la disponibilidad de productos hay que saber que el cannabis comercial es cultivado en terrenos del Estado, y las fuerzas de seguridad del mismo toman parte en la vigilancia de los cultivos, además de la seguridad privada contratada por los productores con licencia. Adicionalmente, el cultivo se hace en invernaderos y está organizado de tal manera que se puede garantizar una cosecha perpetua.

Otras disposiciones gubernamentales respecto a este tema son:

- El IRCCA ha proporcionado a las empresas las variedades de semillas.
- Las licencias tienen una validez de cinco años, aunque cada año se les hace una revisión para renovación de la misma.
- Las empresas deben envasar y transportar los productos bajo la normatividad emitida por el IRCCA.

- Las empresas deberán hacerse cargo de los gastos de electricidad y agua, así como de la seguridad adicional que necesiten.
- Todos los envases deberán preservar la calidad del producto por una cantidad mínima de tiempo de seis meses y contener un máximo de seis gramos de Cannabis.
- El almacenamiento sólo se podrá hacer en el sitio de producción autorizado.
- Las farmacias sólo podrán renovar su stock una vez cada dos semanas, y se les permite obtener una ganancia del 30% del precio de la droga.

En cuestión de precios los números van muy ajustados pero la idea es aumentar las ganancias con la venta a grandes escalas.

Similitudes, diferencias, concordancias y consideraciones.

En cuanto a la Tabla 2. Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs Uruguay vs México, se puede notar que en México existe regulación por parte de Organos como COFEPRIS, SENASICA y CONADIC, para productos que contienen cannabis para uso medicinal, en concreto solo 38 productos aprobados en total. En ese sentido el reglamento en materia de control sanitario para la producción, investigación y uso medicinal de la cannabis y sus derivados farmacologicos publicado en 2021 es muy claro en lo que corresponde a las disposiciones generales como las competencias, objeto y definiciones (título primero), Laboratorios de control de calidad (título segundo), de los fines de la cannabis (título tercero). De la producción (Capítulo II), De los fines médicos (Capítulo III), de la fabricación (Capítulo IV), de la destrucción (Capítulo V), de la importación y exportación (Título cuarto), de los establecimientos para la atención médica que suministre medicamentos de cannabis (título quinto), de la publicidad y comercialización (título sexto) entre otras.

Mientras que en EE.UU (FDA); en el estado de California específicamente (DCC), así como en Uruguay (IRCCA), hay una gran cantidad de leyes, organos reguladores, productos, productores y proveedores. Ambos países permiten la

posesión de hasta 6 plantas de cannabis y hasta 480 gramos recolectados anualmente y sin superar 40 gramos mensuales, uso lúdico permitido a partir de los 18 años en Uruguay y 21 años en Estados Unidos, además de que los productos en Uruguay están exentos de IVA. Por lo regular lo que compete a la siembra, producción y alimentos, es materia de ocupación de las instituciones reguladoras en la materia, en México SADER, apoyado en sus órganos desconcentrados, en EE.UU. la FDA y la CDFW (encargada local en California de la Pesca y Vida Silvestre) y en Uruguay una suerte de regulación privada de empresas productoras supervisadas por el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca.

En el caso de mercadotecnia y empaques, en Uruguay, aunque está regulado todo el mercado, está estrictamente prohibido hacer publicidad, promoción, auspicio o patrocinio, por cualquier medio de comunicación. En Uruguay puede adquirirse únicamente en farmacias registradas y la cadena completa de producción y comercialización son dependientes del estado vía el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA, 2020).

Un factor más a considerar al diseñar políticas de persecución de delitos contra la salud, es el de los efectos que ha tenido la política de drogas actual en la eficacia y eficiencia en la persecución de otros delitos. El incremento en la criminalidad en el país, relacionado con la “guerra contra las drogas”, ha hecho que el grueso de los esfuerzos del Estado vayan encaminados a reprimir delitos relacionados con las drogas (delitos contra la salud), llenando las cárceles con determinado tipo de infractores y de formas a veces cuestionables para sus perfiles específicos, sobre todo si el objetivo es castigar conductas problemáticas, persuadir a otros infractores y reinserir en la sociedad al infractor, lo que en muchos casos no se cumple, y no solo eso, en otras ocasiones termina teniendo el efecto contrario y el infractor reincide o influencia negativamente a otros.

Un aspecto en el cual la regulación de EE.UU. y la de Uruguay coinciden es en el hecho de prohibir el consumo cerca de centros de enseñanza o donde estén presentes menores de edad (300 m y 150 m de distancia mínima, respectivamente), por ese lado, la evidencia demuestra que las conductas pueden ser imitadas y

resulta evidente la necesidad de esta política de consumo discrecional. En México la propuesta que debería adoptarse en su momento, deberá considerar lugares discretos y adecuados para que los consumidores y los no consumidores, no sean violentados en su libre ejercicio de derechos.

En México, todas las actividades relacionadas con esta planta son consideradas ilegales, pero en 2006 el Congreso aprobó una iniciativa según la cual la policía no puede sancionar a quienes posean para uso personal hasta 5 gramos de marihuana, una especie de descriminalización que a la fecha no es aplicada de manera rigurosa, prueba de ello son los presos en cárceles por delitos relacionados a la salud mal clasificados, donde muy probablemente el tema de fondo es el uso problemático de la droga.

Tenemos un gran problema con la legislación en el mundo, por que en general no diferencia entre consumidores y narcotraficantes o traficantes. En la mayoría de lugares del planeta, la pena es la misma para los detenidos con 10 gramos o 5 kilogramos, los implicados son llamados mulas y cargan pequeñas cantidades, dejando libres a los conductores y grandes fabricantes o incluso a los que lo utilizan para uso personal (Russo, 2011).

Por otro lado, la legalización de la marihuana ha demostrado impulsar recaudaciones fiscales contundentes en Uruguay y EE.UU; lo que en nuestro país podría abrir la puerta a recursos que permitan el fortalecimiento y profesionalización institucional del sector salud y la policía sobre el tema. Para la policía podría significar acceder a más recursos para enfrentar delitos que, como sabemos, siguen quedando en el limbo de la impunidad, o simplemente no se conducen bajo el debido proceso y que en el peor de los casos pueden inclusive llegar a ser fabricados por el alto nivel de corrupción existente.

La evidencia señala que para proteger efectivamente la salud de la población, es preciso construir una política de drogas que simultáneamente prevenga y atienda el consumo problemático de sustancias psicoactivas, sin discriminar ninguna, pero sobre todo que minimice riesgos y daños asociados con el uso de las sustancias,

sea consumo problemático o no, además de anticipar su distribución. Para ello, es preciso reenfocar los esfuerzos represivos de las autoridades y diseñar/adaptar políticas públicas en la materia (de la Fuente, 2015)

Ejemplos sobre la falta de regulación en situaciones específicas hay varios. Entre ellos podemos destacar, por ejemplo, las que en materia de etiquetado y consumo de productos con cannabis que son implementadas por EE.UU. y Canadá, pero no con el mismo énfasis para México o Uruguay, sobre todo porque en nuestro país no existe el consumo lúdico. Estas incluyen recomendaciones como: "Si usa, elija productos de baja concentración, como los con un contenido de THC más bajo o una proporción más alta de CBD a THC" y: "Trate de limitar su uso tanto como sea posible", y que también se proporcionan recomendaciones basadas en la cantidad de cannabis o cannabinoides utilizados, a diferencia de las pautas sobre alcohol que se incluyen y constituyen por el número de unidades estándar o bebidas consumidas.

En México prevalece una cantidad considerable de dudas de cómo se va a llevar a cabo la regulación de la marihuana, por ejemplo, hay quienes especulan que se van a poner fumaderos a lo largo de la Ciudad de México, o inclusive si esa medida regulara verdaderamente el consumo, convirtiendo a la marihuana en una droga social, como el tabaco o el alcohol.

Llegar a la presentación de las iniciativas a los Congresos de estos tres países, no ha sido tarea sencilla. En México han sido pocas y mal estructuradas, las primeras iniciativas que buscaron impulsar los legisladores como una alternativa para Regular la marihuana, fue lo que se podría llamar un "mal viaje legislativo", el hecho es que algunas de dichas iniciativas pretendían que se permitiera portar hasta 5 kg de marihuana, lo que sin duda resulta completamente exagerado e innecesario, sobre todo al conocer que las dosis necesarias para obtener efectos lúdicos o medicinales en una persona son de pocos gramos, inclusive miligramos en productos aislados. concentrados; Aunado a esto, sabemos que la mayoría de la población en México no está de acuerdo, con la regulación, pues la tendencia

conservadora es dominante, además del sesgo de información adecuada, lo que colocaría un alto costo político al que se enfrentaban los legisladores.

Por lo anterior es que perdió fuerza y se abandonaron principalmente las propuestas locales. También vale la pena mencionar que la ley general de salud es de aplicación federal, lo que complicaba impulsar una reforma que aplicara de forma estatal. Finalmente las iniciativas y fallos a las que se llegó en los últimos años, tanto en el congreso de la Unión y sus comisiones, como en la Suprema Corte de Justicia de la Nación donde se llegó a la jurisprudencia por el fallo a favor de 5 amparos promovidos para consumo personal bajo el precepto jurídico del libre desarrollo de la personalidad, terminaron en la “congeladora” por parte de esta administración federal, que sin duda con este tema muestra su alto grado de conservadurismo y la cerrazón al conocimiento científico (Senado de la República. Regulación del cannabis, LXV legislatura, 2020).

Las regulaciones de cada país son muy variadas en sus atribuciones y se complementan con marcos jurídicos regulatorios hechos de leyes, reglamentos, decretos, iniciativas de ley, y otros; aplicados y construidos desde las instituciones, institutos de investigación competentes en la materia, y demás, que logran conjuntar diferentes áreas del conocimiento para abordar de manera integral el tema de regulación del cannabis. En México se cuenta con La Ley General de Salud, que en su Artículo 234 define a la cannabis: como la planta completa, su resina, preparados y semillas. A nivel federal, se han presentado tesis y propuestas de iniciativa de ley que proponen marcos regulatorios diversos, que modifican este y otros artículos. Vale la pena mencionar que algunos senadores y diputados de nuestro país, han presentado iniciativas en la materia. De estas hay que mencionar que ninguna por sí sola es completa ya que se abordan desde perspectivas muy variables, pero no hay una propuesta que abarque todas las necesidades.

Lo que ubicamos como urgente y que podría ser abordado por las propuestas anteriormente mencionadas, es que se debe equiparar la definición del artículo 234 de la ley general de salud con la de las convenciones internacionales y estas a su vez también permiten el uso de la marihuana para fines médicos. Lo anterior

repercutio en la creciente aceptación de sus usos terapéuticos; es consistente la evidencia de que es más baja la probabilidad de uso problemático si se mantiene un marco legal robusto.

En una iniciativa ideal prototipo, se debe integrar la política de drogas y la regulación sanitaria del mercado de la sustancias psicotrópica en cuestion. Esto significa contemplar al menos: la prevención, la educación, la provisión de información sobre reducción de riesgos y daños (tanto para el usuario como para terceros), el control sanitario de la producción y procesamiento de los productos, el control sanitario de los puntos de distribución, la regulación comercial de los puntos de distribución y la canalización a servicios de salud para tratamiento en casos en que se detecte uso problemático o adicción (Kadia, 2019). La otra parte de la propuesta prototipo debería de enfocarse en torno a la clasificación de la cannabis. El uso terapéutico de la marihuana está reconocido en los tratados internacionales. Sin embargo, nuestro sistema penal no discrimina entre los diferentes tipos de relaciones que se establecen dependiendo del uso específico que se les da a las drogas, peor aun, ni siquiera distingue entre drogas derivado de lo lógico, su naturaleza química y lo que se sabe del estado del arte de la sustancia. Nuestra legislación (en el Artículo 245, fracción I de la Ley General de Salud), les niega cualquier valor terapéutico a la planta, clasificando la marihuana en la lista de sustancias con “Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que, por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública”.

Sin embargo, al presentar esta hipotética iniciativa nos enfrentaríamos a tres principales obstáculos para este modelo de aplicarse en la Ciudad de México o en escala nacional. El primero es que el control sanitario del proceso de estupefacientes (cannabis) y psicotrópicos contenidos en la cannabis (THC, Tetrahidrocannabinol) es facultad exclusiva de la Secretaría de Salud conforme al artículo 194 de la Ley General de Salud. El segundo problema es que el cultivo, aún en cantidades mínimas, no está regulado conforme a los demás delitos contra la salud, que tienen competencias concurrentes; pues son delitos que corresponden ser perseguidos exclusivamente por el fuero federal, y únicamente la posesión y

narcomenudeo en las cantidades precisadas en la tabla correspondiente del Código Penal Federal son de competencia de las entidades federativas y sus fuerzas locales. El llamado del Congreso de 2009 para que las Entidades Federativas se corresponsabilizaran de la política de drogas (con la Ley de Narcomenudeo) no fue acompañado de los cambios por parte de los gobernadores en funciones en ese momento. Por último y quizá el problema más profundo de la regulación en nuestro país, es la voracidad de las corporaciones extranjeras que cabildean de mano de legisladores corruptos con el objetivo de impulsar iniciativas que les ayuden a mantener monopolios que involucren el control de la genética (trazabilidad de las semillas y registros privados de información) para beneficio exclusivo de sus empresas, marginando la producción nacional y la gran oportunidad de desarrollo que podría representar para productores campesinos y de zonas rurales o inclusive de empresarios que pretendan desarrollar tecnología y mercado nacional.

Adicionalmente, respecto a algunos temas relacionados con la Cannabis como el cultivo doméstico permitido; la disponibilidad de productos y límites de concentración; los precios e impuestos; la regulación en la mercadotecnia y empaques; la edad mínima de consumo; los principales productores y proveedores; así como el esquema de venta al menudeo en tiendas autorizadas o clubes, no ha habido un avance, debido a diversos factores, pero que se deberán tomar en cuenta para una mejor implementación de las políticas públicas referentes al tema en México.

En general, la prudencia indica que si hemos de explorar nuevos modelos para enfrentar el problema que representa la política de drogas actual, debemos hacerlo escalonada y gradualmente. Es preciso empezar por alguna parte y, entre las drogas, la marihuana con usos terapéuticos parece buen lugar por el cual comenzar.

En primer lugar, porque la marihuana es –comparativamente, de las drogas prohibidas en nuestro país- la menos adictiva y la que menos problemas de salud -mortalidad y morbilidad- genera, según los datos de la Secretaría de Salud (SINAIS). En segundo lugar, porque el universo de consumidores es el más grande, por lo que sustraer del mercado negro a ese grupo –hoy vulnerable a la violencia y

la extorsión- es, en si mismo, benéfico. En tercer lugar, porque comenzar a construir una política alternativa para el mercado más amplio, permitirá liberar los recursos represivos del estado para focalizarlos en mercados de drogas más riesgosas y dañinos (Torres y Fiestas, 2012).

Ahora bien, dado que la construcción de un aparato administrativo y regulatorio adecuado es un proceso complejo y tardado, es mejor empezar por los usos menos riesgosos para construir la regulación. El uso terapéutico de la marihuana está reconocido en los tratados internacionales, sin embargo, nuestra legislación, hasta la fecha, no distingue entre los diferentes tipos usos que se les da a esta droga. Lo cierto es que la existencia de ciertos usos –como el médico, industrial o terapéutico– no es algo que pueda eliminarse por decreto de ley. No podemos, en consecuencia, equiparar un uso industrial de la planta, con un uso recreativo, uno médico o uno ritual (Guarnaccia, 2019). En particular, si el bien jurídicamente tutelado por el tipo penal es la salud, parece absurdo que se penalice la conducta cuando esta busca precisamente procurar la salud. Así, al no reconocer los usos terapéuticos, estamos sancionando a las personas por procurar el bien jurídico tutelado por el tipo penal que usamos para sancionarlas. Esta lógica se derrota así misma. Como mínimo, el régimen penal debe abstenerse de castigar las conductas que, lejos de perjudicar la salud, la procuran. Esta iniciativa es, fundamentalmente, una propuesta que transita a la lógica de la reducción de riesgos y daños como vehículo para la construcción, paso a paso, de una mejor política de drogas.

La inevitabilidad de la aplicación de análisis instrumentales como las cromatografías y la expedición de sus respectivos cromatogramas pueden brindar información confiable del contenido de los diferentes componentes que se encuentran en una muestra de marihuana o de algún otro producto derivado y que contenga compuestos bioactivos; acompañados de controles microbiológicos pueden representar acciones eficaces en el correcto manejo, disposición y consumo de los productos relacionados.

La evidencia parece demostrar que no existen motivos para tener estándares regulatorios en México que sean más estrictos que aquellos establecidos en los

tratados internacionales, e inclusive que en los modelos aquí analizados y comparados, de otros dos países con marcos regulatorios más probados, seguros y robustos.

7. CONCLUSIÓN

Al realizar el análisis de la evidencia consultada sobre la normatividad, se obtuvo un panorama general de los aspectos en salud pública (principalmente sobre la promoción y prevención de la salud, entre otros), y legales (normatividad y estatus legal) del uso de cannabis en estos tres territorios. En México se requiere la construcción de un amplio aparato administrativo y regulatorio multidisciplinario, lo cual supone procesos complejos, dinámicos y cuya construcción no es inmediata. Todo parece indicar que es mejor comenzar por los usos cuya evidencia supone un menor riesgo, como el medicinal y el industrial, pero también enfocado en la prevención de las adicciones y el control de daño en los usuarios lúdicos y más importante aún, en la regulación sanitaria, la farmacovigilancia y la bioseguridad de los derivados y medicamentos que hoy en día representan un frente real en el combate a diversas patologías. Así mismo, el deber constante en esta materia es no alejarse de la actualización, revisión y construcción de una regulación cada día más sustentada y robusta, como la que sin duda ya se goza en otros países como EE.UU. o Uruguay, que han continuado fortaleciendo por años su realidad en el tema.

8. PROSPECTIVAS

Se encontraron como ejes principales de discusión en esta comparación de México contra Uruguay y EE.UU.:

a) Que la política en materia de regulación en México, sobre cannabis e inclusive de algunas otras sustancias psicoactivas (con su análisis particular), debe garantizar el derecho y acceso a la información de los consumidores respecto a las posibles consecuencias de su consumo, así como de los mecanismos de reducción de riesgos y daños existentes, de manera accesible y clara.

b) Todo indica que el tráfico ilegal de drogas cobra una cantidad alarmante de vidas humanas en México, en proporción es mucho mayor que las muertes relacionadas directamente al consumo en general de todas las drogas en el mismo territorio. Considerando además, que se presume la marihuana no registra muertes asociadas directamente a su consumo. Argumentos suficientes para debatir la gran posibilidad que podría representar una regulación adecuada, teniendo en cuenta también que la marihuana es la droga más consumida de nuestro país y en el mundo.

c) Se debe focalizar y priorizar la intervención del profesional de la salud en el establecimiento de la legislación y normatividad sobre el uso de cannabis, asegurándose de tener un sustento científico en el establecimiento y ejecución de las mismas. La experiencia demuestra que es la forma menos riesgosa y más efectiva de abordar el tema.

d) Se debe considerar el metaanálisis ya existente; utilizarlo como una parte fundamental del proceso de elaboración de legislaciones y normatividades pertinentes. La tecnología en la investigación y sus herramientas, como el nuevo metaanálisis que pudiese construirse, se nutren de las actualizaciones de la información disponible, y estas a su vez brindan detalles cada vez más específicos y eficaces, aplicables sobre todo, al enfrentarse a retos que involucran una elevada cantidad de variables, como la regulación de una planta como el cannabis.

e) Existe, por un lado, la urgente necesidad de conjuntar disciplinas relacionadas para tal objetivo, y por otro lado, la inevitable acción de involucrar voluntades humanas, de la sociedad civil, de científicos, administradores, fuerzas del orden público y legisladores, sin duda un esfuerzo de estado de los tres órdenes de gobierno presentes en nuestra República.

f) El uso médico de esta planta ha demostrado ser efectivo en el combate a ciertos padecimientos, su uso es día a día más aceptado en sistemas de salud alrededor del planeta. Por lo tanto el acceso al desarrollo de investigación y el acceso a la información derivada de esta, es cada vez más común. México debe

priorizar facilitar la aprobación de protocolos de investigación del cannabis paralelos a la regulación, ya que estos tendrán la especificidad de nuestra población y serán herramientas utilizables en el camino al éxito en la implementación de una política pública de salud exitosa.

g) La investigación enfocada al sistema endocannabinoide es, de forma paralela, otra gran oportunidad de comprender el funcionamiento de múltiples procesos fisiológicos y las patologías relacionadas a ellos; podemos destacar la función neuro moduladora que se presume impacta sobre el SNC, la modulación del sueño, la modulación del apetito, la modulación en el metabolismo lipídico y energético y la modulación en los procesos de memoria, por mencionar algunas de forma general. Este tópico debe acompañar el proceso de regulación debido a su estrecha relación en la comprensión del impacto del consumo exógeno.

h) Las experiencias adquiridas en estos tres territorios (México, E.UU. y Uruguay) ya sea a nivel local o federal, donde ya se ha dado una regulación, con sus características particulares, resultan un marco de referencia que puede contemplarse para no comenzar de cero, es decir, que pueden usarse para mejorar de inicio la regulación que ya está en marcha para el territorio mexicano.

i) Las circunstancias que vivimos en estos tiempos requieren un cambio de paradigma sobre la prohibición del cannabis y, ¿por qué no?, también de otras sustancias dignas de estudio, y que cuentan con diferentes usos medicinales y lúdicos potenciales. Más allá de abordar unilateralmente el uso de cualquier sustancia, el impacto integral que genera la interacción de drogas en la sociedad es sujeto de estudio de la salud pública. Los próximos meses son fundamentales, históricamente es el momento de mayor apogeo en el debate sobre la regulación del cannabis, con sesiones en comisiones unidas o en el pleno de las cámaras, alta y baja del país. ¿Sabremos aprovechar, considerando estos elementos hasta ahora mencionados, lo que parece ser la mejor oportunidad para la regulación de esta planta en México?.

j) Importante remarcar con insistencia que cada droga consumida, lícita o ilícita, es única y debe estudiarse y contemplarse de maneras diferenciadas y específicas en la regulación; es un error muy frecuente, de un modelo obsoleto, el que aborda en un solo esquema de causas y efectos a la diversidad existente de sustancias consumidas por el humano.

k) La ciencia y la administración deben reconocer la herencia cultural ligada al uso de plantas de forma ancestral; una de las aportaciones más importantes en nuestro territorio es por parte de los pueblos originarios, quienes conservaron y direccionaron el conocimiento herbolario de una gran farmacopea clásica, que hasta la fecha sigue vigente parcialmente. La regulación debe contemplar la invaluable herencia del conocimiento herbolario clásico.

l) A lo largo de la historia, el uso de la marihuana ha sido estigmatizado por diversos motivos, entre los que encontramos factores de discriminación por causas de índole moral, derivadas de estigmas sociales, presentes principalmente por la desinformación que existe respecto al tema. No hay que omitir mencionar que los usuarios de esta sustancia la consumen con diversos fines, por lo que es un error considerarlos en su totalidad bajo una sola etiqueta. Emitir este tipo de juicios pueden vulnerar los derechos humanos de los usuarios, ya que se genera discriminación, e inclusive se vulnera el derecho a la libre personalidad. El uso de esta sustancia de forma terapéutica o farmacológica debe regirse por los cuatro principios bioéticos, que son:

1. Autonomía: Consiste en que toda persona en pleno uso de sus facultades es apta para decidir el tratamiento que mejor cubra sus necesidades y preferencias.

2. No maleficencia: Para el profesional de la salud es primordial no dañar o afectar al paciente, respetando sus decisiones y planes escogidos.

3. Justicia: Brindarle a cada persona lo necesario para el despliegue de sus potenciales y su autorealización.

4. Beneficencia: Disminuir lo mas posible los riesgos o daños en los pacientes o prevenirlos de cualquier acto que los perjudique.

Es por ello que, a la luz de la bioética, materia multidisciplinaria, es necesario pensar en la regulación del uso de la marihuana desde el plano social, político, salud pública, ambiental y cultural. Reconociendo todas las esferas del ser humano como un ser holístico en constante crecimiento.

Las ideas y prospectivas previamente planteadas, suponen retos que no pueden ser resueltos o abordados de forma aislada, es decir, requieren la multidisciplinaredad de todos, las instituciones y sectores de la sociedad involucrados, así mismo que sean considerados los costos y ventajas, directas e indirectas. También hará falta, en un tema tan diverso, contemplar herramientas de comunicación y conciliatorias, abordadas con voluntad y acompaña todo el tiempo de tolerancia y respeto mutuo. Finalmente, progresar en la regulación de la regulación del cannabis significa también la modernización de un sistema de salud pública que atiende millones de personas.

9. REFERENCIAS

1. 117 Congreso del Senado de Estados Unidos de Norte América. (2021-2022). Proyecto de ley H.R.3617 que descriminaliza la marihuana. Tomado en línea de <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/3617>.
2. Almogi Hazan, O. y Or, R. (2020). Cannabis, el sistema endocannabinoide y la inmunidad: el viaje de la cabecera al banco y la espalda. Revista internacional de ciencias moleculares, 21 (12), 4448. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>
3. Aldaz A, Ferrioli L, et al (2010). Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Elsevier España. doi: 10.1016/j.farma.2010.10.005.
4. Ahrens J, Demir R, Leuwer M et al (2009) The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-beta glycine receptor function. Pharmacology 83:217–222. <https://doi.org/10.1159/000201556>
5. Aparicio Muñoz, N. (2019). La enzima amidohidrolasa de ácidos grasos en el contexto de la neuroinflamación asociada a la Enfermedad de Alzheimer (Doctoral dissertation).
6. Bailey, L. H. (1949). Manual of Cultivated Plants. The Macmillan Company, New York.
7. Bakas, T., Van Nieuwenhuijzen, P. S., Devenish, S. O., McGregor, I. S., Arnold, J. C., y Chebib, M. (2017). The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA

- receptors. *Pharmacological research*, 119, 358-370. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.022>
8. Bartuzi D., Kaczor A., Matosiuk D. (2015). Activation and allosteric modulation of human μ opioid receptor in molecular dynamics. *J Chem Inf Model* 55:2421–2434. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00280>
 9. Beckley, Brian (2021). New York governor appoints regulators. *Marijuana Venture Magazine*. Vol8 Iss 11, p27-27.
 10. Bhardwaj R. K., Glaeser H., Becquemont L., Klotz U., Gupta S.K., Fromm M.F. (2002) Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 302(2):645–650
 11. Brown K., Laun A., Song Z. (2017). Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem Biophys Res Commun* 493:451–454. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.001>
 12. Carnevale, John; Kagan, Raanan; Murphy, Patrick et Al. (2017). A practical framework for regulating for-profit recreational marijuana in US States: Lessons from Colorado and Washington. PP. 71-85.
 13. Cárdenas, R. H. y Mayorga, F. (2009). Endocannabinoids: A therapeutic option to cancer treatment. *Vitae*, 16(2), 259-267.
 14. Candela E., Espadas J,. (2006). Una revision historica sobre los usos del cannabis y su regulaci3n. Universidad Miguel Hernandez. Espa1a.
 15. Carranza, R. R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situaci3n actual y perspectivas en medicina. *Salud mental*, 35(3), 247-256.
 16. Castellanos Jazmin (2017). Perfil cl3nico- terap3utico y electroencefalogr3fico en pacientes con s3ndrome de Lennox-Gastaut. [Tesis de maestr3a] Universidad Nacional Aut3noma de M3xico.
 17. Cherniakov I., Izgelov D., Domb A.J., Hoffman A. (2017) The effect of pro Nano Lipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. *Eur J Pharm Sci* 109:21–30
 18. Chouvy, P. A. (2019). Cannabis cultivation in the world: heritages, trends and challenges. *EchoG3o*, (48).(Rubin, 1975, p. 1; Decorte et al., 2011, p. 4-6)
 19. COFEPRIS. (2021). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario para la Producci3n, Investigaci3n y Uso medicinal de la Cannabis y derivados farmacol3gicos. Diario Oficial de la Federaci3n (DOF). Consultado en: www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigoigual5609709&fechaigual12/01/2021#gsc.tab=0
 20. COFEPRIS (2018). Liberan 38 productos con cannabis y sus derivados. Tomado en linea de: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/liberan-38-productos-con-cannabis-y-sus-derivados-182739?idiom=es>

21. Cuervo, J. (2019). Bioprospección del Cannabis: Avances y retos desde la Academia. Aspectos técnicos del cultivo de Cannabis. Universidad Nacional de Colombia.
22. De la Fuente, J., Álvarez, D. et al, (2016). Marihuana y salud. Fondo de Cultura Económica.
23. Di Marzo, V., y Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 692–698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
24. Departamento de Control de Cannabis, Gobierno del Estado de California. (DCC siglas en inglés) (2022). Gobierno del Estado de California. Consultado en línea en: www.cannabis.ca.gov/
25. De Petrocellis, L., Vellani, V., Schiano-Moriello, A., Marini, P., Magherini, P. C., Orlando, P., y Di Marzo, V. (2008). Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 325(3), 1007-1015. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.134809>
26. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS et al (2011) Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol* 163:1479–1494. <https://doi.org/10.1111/bph.2011.163.issue-7>
27. De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS et al (2012) Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol* 204:255–266. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02338.x>
28. Devinsky O, Marmanillo, Hamlin, Wilken, Ryan, Anderson, Friedman, Todd. (2022) “Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies.” *Annals of Clinical and translational Neurology*. Tomado en línea de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.51537>
29. ElSohly M.A., Turner C.E., Phoebe C.H., Knapp J., Schiff P., Slatkin D. (1978) Anhydrocannabisativine, a new alkaloid from Cannabis sativa. *J Pharm Sci* 67:124
30. ElSohly MA, Slade D (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* 78:539–548
31. Elzinga S., Fishedick J., Podkolinski R. (2015). Cannabinoids and terpenes as chemotaxonomic markers in cannabis. *Nat Prod Chem Res* 3:1–9
32. Escotado, (1998). Historia general de las drogas. Alianza editorial, Madrid.
33. Esposito, G., Scuderi, C., Valenza, M., Togna, G. I., Latina, V., De Filippis, D., ... & Steardo, L. (2011). Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PloS one*, 6(12), e28668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028668>.
34. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adicction. 2022. EMCDDA tomado de: https://www.emcdda.europa.eu/countries_en Fernández-Espejo, E., & Núñez-Domínguez, L. (2019). La plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides y «trastornos por consumo de drogas». *Neurología*.

35. Fasinu P., Phillips S., ElSohly M., Walker L. (2016). Current status and prospects for Cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy* 36(7):781–796
36. Flores Sanchez I., Verpoorte R. (2008). PKS activities and biosynthesis of cannabinoids and flavonoids in *Cannabis sativa* L. plants. *Plant Cell Physiol* 49 (12):1767–1782
37. Food and Drug Administration (2022). FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, including Cannabidiol (CBD).
38. Fromm M. F. (2003). Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Investig* 33(Suppl 2):6–9
39. Fukumoto S., Sawasaki E., Okuyama S., Miyake Y., y Yokogoshi H. (2006). Flavor components of monoterpenes in citrus essential oils enhance the release of monoamines from rat brain slices. *Nutr Neurosci* 9:73–80
40. Garcés Vieira, M. V., y Suárez Escudero, J. C. (2014). Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *Ces Medicina*, 28(1).
41. Galzerano J, Orellana C, (2019). *Revista Médica del Uruguay*, Vol 35, Iss 4, Pp 289-297.
42. Gaoni Y., Mechoulam R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 86(8):1646–1647
43. Gertsch J., Pertwee R., Di Marzo V. (2010). Phytocannabinoids beyond the cannabis plant - do they exist? *Br J Pharmacol* 160:523–529
44. Ghovanloo, M. R., Shuart, N. G., Mezeyova, J., Dean, R. A., Ruben, P. C., y Goodchild, S. J. (2018). Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *Journal of Biological Chemistry*, 293(43), 16546-16558. <https://doi.org/10.1074/JBC.RA118.004929>
45. Gonca E., Darici F. (2014). The effect of Cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* (1):76. <https://doi.org/10.1177/1074248414532013>
46. Goundar, Priyashni; Macaulay, Tim & Szafron, Michael. (2021). A comparative Analysis of laws on recreational cannabis edibles between Canada and The United States of America.
47. Grant K., Petroff R., Isoherranen N., Stella N., Burbacher T. (2018). Cannabis use during pregnancy: pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther* 182:133–151
48. Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.
49. Guarnaccia, J.B., Khan, A y Ayyettey, R (2021). Patterns of Medical Cannabis Use among Patients Diagnosed with Multiple Sclerosis
50. Guzmán, M., (2015). Marihuana Entre la ciencia y el prejuicio. *National Geographic en español*.
51. Guzmán Silva, A., & García Sáinz, J. (2018). Receptores acoplados a proteínas G y sus múltiples facetas.

52. Herrera, M. L., y Burneo, J. G. (2018). Síndrome de Lennox Gastaut: Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(2), 82-94
53. Hillig K. y Mahlberg P., (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae).
54. Hoffman, A., Evans R. (1982). *Plantas de los dioses*. Fondo de Cultura económica.
55. Huerta, L. J., Ortega, M. J., & Vargas, C. E. (2017). Cannabinoides: desde la ciencia a la controversia. *Alerg Asma e Inmunol Pediatr*, 26, 16-20.
56. Huestis M.(2007) Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 4(8):1770–1804
57. Instituto de Regulación y Control del Cannabis de Uruguay (IRCCA). (2022). Licencias aprobadas de cultivos psicoactivos de uso adulto, cultivos de uso medicinal, industrialización, investigación, laboratorios analíticos y operación de zonas francas y otras zonas aduaneras. Consultado en línea en: www.ircca.gub.uy/
58. Gobierno de Uruguay. (20/12/2013) Ley No. 19172. Regulación y control del cannabis. Tomado en línea de: <https://www.ircca.gub.uy/wp-content/uploads/2019/06/Ley19172-Decretos-ingles-espanol.pdf>.
59. Jiang R., Yamaori S., Okamoto Y., Yamamoto I., Watanabe K. (2013). Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet* 28(4):332–338
60. Johansson E., Halldin M., Agurell S., Hollister L., Gillespie H. (1989). Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *Eur J Clin Pharmacol* 37(3):273–277
61. Kadia, M. (2019). Containing Addiction: The Federal Bureau of Narcotics and the Origins of America's Global Drug War. *Diplomatic History* Vol 43, p388-39.
62. Kathmann, M., Flau, K., Redmer, A., Tränkle, C., & Schlicker, E. (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu-and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 372(5), 354-361. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0033-x>
63. Krishna D., Klotz U. (1994) Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 26(2):144–160
64. Kolenc Z, Langerholc T, Hostnik G, Ocvirk M, Štumpf S, Pintarič M, Košir IJ, Čerenak A, Garmut A, Bren U. Antimicrobial Properties of Different Hop (*Humulus lupulus*) Genotypes. MDPI, *Plants* (Basel). 2022.
65. Laprairie R., Bagher A., Kelly M., Denovan Wright E. (2015) Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the type 1 cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 20:4790–4805. <https://doi.org/10.1111/bph.13250>
66. Laun A., Song Z. (2017). GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun*. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.165>

67. Leal-Galicia P., Betancourt D, et al. (2018). Breve historia de la marihuana en occidente. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6704.2017522>
68. Lemberger L., Tamarkin N., Axelrod J., Kopin I. (1971) Delta-9-tetrahydrocannabinol: metabolism and disposition in long-term marihuana smokers. *Science* 173 (991):72–74
69. Ley General de Salud. (2022). Diario Oficial de la Federación. https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs/LGS_ref126_16mar22.doc.
70. López Casillas, F. (2014). Sobre lo que tienen en común las levaduras mutantes y la sinapsis neuronal. *El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2013. Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 57(2), 57-61.
71. Lucas, CJ, Galettis, P. y Schneider, J. (2018). La farmacocinética y la farmacodinámica de los cannabinoides. *Revista británica de farmacología clínica*, 84 (11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
72. Mahatthanatrakul W., Nontaput T., Ridditid W., Wongnawa M., Sunbhanich M. (2007) Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 32(2):161–167
73. Mahgoub, M., Keun-Hang, S. Y., Sydorenko, V., Ashoor, A., Kabbani, N., Al Kury, L., y Oz, M. (2013). Effects of cannabidiol on the function of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 720(1-3), 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.011>
74. Malingré T., Hendriks H., Batterman S., Bos R., Visser J. (1975). The essential oil of *Cannabis sativa*. *Planta Med* 28(1):56–61
75. Martínez Canabal, A., y Rivas Arancibia, S. (2005). Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 48(5), 210-216.
76. Martínez, L. G., Cárdenas, R. D. S., García, S. V., y Conceiro, E. M. (2015). Transient receptor potential ion channels and their leading role in analgesic therapy. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 34(3), 278-288.
77. Martínez Pinilla E., Varani K., ReyesResina I. (2017). Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for Cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Front Pharmacol* 8:1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00744>
78. McAllister, W.B., (2019). Harry Anslinger saves the world: National security imperatives and the 1937 Marihuana Tax act. *Social History of Alcohol and Drugs* 33(1) Pp. 37-62.
79. McHugh D., Page J., Dunn E., Bradshaw H. (2012). $\Delta 9$ - Tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *Br J Pharmacol* 165:2414–2424. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01497.x>
80. McPartland J. , Glass M., Pertwee R. (2007). Meta- analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *Br J Pharmacol* 152:583–593. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707399>

81. Mechoulam R., Shvo Y. (1963) Hashish: the structure of Cannabidiol. *Tetrahedron* 19(12):2073–2078. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-X)
82. Mechoulam R. (1988). Alkaloids in *Cannabis sativa* L. In: Brossi A (ed) *The alkaloids*. Academic, San Diego, pp 77–93
83. Meier C, Mediavilla V. (1998). Factors influencing the yield and the quality of hemp (*Cannabis sativa* L.) essential oil. *J Int Hemp Assoc* 5:16–20
84. Meghani, S. H., Quinn, R., Ashare, R., Levoy, K., Worster, B., Naylor, M., y Cheattle, M. (2021). Impact of cannabis use on least pain scores among African American and white patients with cancer pain: a moderation analysis. *Journal of Pain Research*, 14, 3493.
85. Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.
86. Morales P., Goya P., Jagerovic N., Hernandez Folgado L. (2016). Allosteric modulators of the CB1 cannabinoid receptor: a structural update review. *Cannabis Cannabinoid Res* 1:22–30
87. Moreno González, G., y Zarain Herzberg, A. (2006). Papel de los receptores de glutamato durante la diferenciación neuronal. *Salud mental*, 29(5), 38-48.
88. Navarro G., Reyes Resina I., Rivas Santisteban R., (2018). Cannabidiol skews biased agonism at cannabinoid CB1 and CB2 receptors with smaller effect in CB1-CB2 heteroreceptor complexes. *Biochem Pharmacol*. In press doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.046>
89. Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el delito (UNODC). (2013-2022) Documentos recuperados en línea de: <https://www.unodc.org/unodc/es/index.html>
90. Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el delito en México. (UNODC). (2022) Documentos recuperados en línea de: <https://www.unodc.org/lpomex/es/index.html>
91. O'Sullivan, S. E., Sun, Y., Bennett, A. J., Randall, M. D., & Kendall, D. A. (2009). Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *European journal of pharmacology*, 612(1-3), 61-68.
92. Olson (2021). Cannabis in Washington. *Marijuana Venture Magazine*. Vol. 8 Issue, p47-81
93. Pascual Simón, J. R., & Fernández Rodríguez, B. L. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan*, 21(3), 334-345.
94. Paine M., Hart H., Ludington S., Haining R., Rettie A., Zeldin D. (2006) .he human intestinal cyto- chrome P450 “pie”. *Drug Metab Dispos* 34 (5):880–886
95. Pérez C. (2019). El papel del *Federal Bureau of Narcotics en el diseño de la política de drogas en México (1940-1968)*. *Frontera Norte* Vol. 31 Art 12
96. Pérez, M. Q. L., y Benítez, E. M. S. (2019). Plasticidad cerebral, una realidad neuronal. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 23(4), 599-609.
97. Pertwee R. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74(2):129–180

98. Pertwee R., Ross R., Craib S., Thomas A. (2002). (□)- Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens. *Eur J Pharmacol* 456:99–106. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02624-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02624-9)
99. Plancarte Sánchez, R., Mansilla Olivares, A., De los Reyes-Pacheco, V. A., y Meneses-González, F. (2019). Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gaceta Médica de México*, 155(3), 307-318.
100. Portal Académico del CCH (2022). *Historia de México 1*. Recuperado el 25 de octubre de 2022 de <https://e1.portalacademico.cch.unam.mx/alumno/historiademexico1/unidad3/economianovohispana/actividadfinal>
101. Rock E., Bolognini D., Limebeer C., Cascio M., Anavi Goffer S., Fletcher P., Mechoulam R., Pertwee R., Parker L. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol* 165(8):2620–2634
102. Rodríguez Cruz, M., Tovar, A. R., del Prado, M., & Torres, N. (2005). Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de investigación clínica*, 57(3), 457-472.
103. Rojas, S. V. S., Velázquez, P. R. P., Segura, M. E. P., & Gutiérrez, E. A. (2015). Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 13(4), 244-250.
104. Rueda, C. M., Velilla, P. A., Rojas, M., y Rugeles, M. T. (2012). AMPc: una molécula clave en los eventos de regulación inmune y en el control de la replicación del VIH. *Infectio*, 16(1), 59-71.
105. Room, R. (2014). Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction*, 109(3), 345-351.
106. Russo E., Burnett A., Hall B., Parker K. (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res* 30:1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-6>
107. Russo, E., (2007). History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chemistry and biodiversity*
108. Russo E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis syn-ergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 163(7):1344–1364
109. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 152:1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>

110. Sachse Seeboth C, Pfeil J, Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, Bruns E, Poser W, Vormfelde SV, Brockmöller J (2009). Interindividual variation in the pharmacokinetics of delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther* 85(3):273–276
111. Senado de la República, (2022). Regulación del Cannabis, Sesiones multicomisiones y del pleno. Tomado en línea de: <https://cannabis.senado.gob.mx>
112. Scuderi C., Steardo L., Esposito G. (2014) Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPARγ involvement. *Phyther Res* 28:1007–1013. <https://doi.org/10.1002/ptr.5095>
113. Soria Lara, D. M., Gaitán Vélez, B. V., Jiménez Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *Revista biomédica*, 30(2), 83-102.
114. Sides, H., (2015). Marihuana Entre la ciencia y el prejuicio. *National Geographic en español*.
115. Simon C, Winkler P., Krepich S. (2018). Análisis de Potencia en Productos de Cáñamo y Cannabis Utilizando un Enfoque Combinado de Dilución única LC-UV-MS / MS. AB SCIEX
116. Singh B., Sharma R (2015) Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *Biotechnol* 5:129–151
117. Smith JS, Lefkowitz RJ, Rajagopal S (2018). Biased signaling: from simple switches to allosteric microprocessors. *Nat Rev Drug Discov*. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.229>
118. Sobotka, L. A., Mumtaz, K., Hinton, A., Kelly, S. G., Conteh, L. F., Michaels, A. J., y Wellner, M. R. (2021). Cannabis use may reduce healthcare utilization and improve hospital outcomes in patients with cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 23, 100280.
119. Steven, Boyd S. T. (2006). The endocannabinoid system. *Pharmacotherapy*, 26(12 Pt 2), 218S–221S. <https://doi.org/10.1592/phco.26.12part2.218S>
120. Stott C, Wright S, Wilbraham D, Guy G (2013). A phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of rifampicin, ketoconazole, and omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus* 2(1):236
121. Stout SM, Cimino NM (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 46:86–95. <https://doi.org/10.3109/03602532.2013.849268>
122. Suero García, C., Martín Banderas, L., y Holgado, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(2), 77-87.
123. Suprema Corte de Justicia de la Nación, SCJN. (2018). Declaratoria de inconstitucionalidad derivada de la jurisprudencia por el fallo en cinco o más tesis aisladas.

Consultado en línea de:
https://www2.scjn.gob.mx/juridica/engroses/3/2018/71/3_238513_5509.doc

124. Tham M., Yilmaz O., Alaverdashvili M., (2018). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* in revision doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14440>
125. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM et al (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 150:613–623. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707133>
126. Thummel K. (2007). Gut instincts: CYP3A4 and intestinal drug metabolism. *J Clin Invest* 117(11):3173–3176
127. Turner C.E., Elsohly M.A., Boeren E. G. (1980). Constituents of *Cannabis sativa* L. 17. A review of the natural constituents. *J Nat Prod* 43(2):169–234
128. Torres, G., y Fiestas, F. (2012). Efectos de la marihuana en la cognición: una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29, 127-134.
129. Vann Jr, Burrell. (2022). Direct democracy and the adoption of recreational marijuana legalization in The United States, 2012-2019.
130. Vasquez, Margie. (2016). *Marijuana, Medical Uses, Regulations and Legal Issues*.
131. Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., Yang, F., Chen, S. R., Willenbring, D., y Zhang, L. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine*, 209(6), 1121-1134. <https://doi.org/10.1084/jem.20120242>
132. Yamamoto I., Watanabe K., Matsunaga T., Kimura T., Funahashi T., Yoshimura H. (2003). Pharmacology and toxicology of major constituents of marijuana - on the metabolic activation of cannabinoids and its mechanism. *J Toxicol Toxin Rev* 22(4):577–589
133. Yamaori S., Kushihara M., Yamamoto I., Watanabe K. (2010). Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabiol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem Pharmacol* 79:1691–1698. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.01.028>
134. Yamaori S., Ebisawa J., Okushima Y., Yamamoto I., Watanabe K. (2011). Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci* 88(15–16):730–736
135. Yamaori, S., Okushima, Y., Masuda, K., Kushihara, M., Katsu, T., Narimatsu, S., y Watanabe, K. (2013). Structural requirements for potent direct inhibition of human cytochrome P450 1A1 by cannabidiol: role of pentylresorcinol moiety. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(7), 1197-1203.
136. Yamaori S., Okushima Y., Yamamoto I., Watanabe K. (2014). Characterization of the structural determinants required for potent mechanism-based inhibition of human cytochrome

P450 1A1 by cannabidiol. Chem Biol Interact 215:62–68. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.03.007>

137. Yang, K. H., Galadari, S., Isaev, D., Petroianu, G., Shippenberg, T. S., y Oz, M. (2010). The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 333(2), 547-554.
138. Xia T, Zhang J, Guo Y, Jiang Y, Qiao F, Li K, Wang N, Han T, Xin H. *Humulus lupulus* L. Extract Protects against Senior Osteoporosis through Inhibiting Amyloid β Deposition and Oxidative Stress in APP/PS1 Mutated Transgenic Mice and Osteoblasts. *Molecules*. MDPI, Molecules. Enero 2023.
139. Zou, S., y Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of molecular sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

10. ANEXOS

10.1 Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de los blancos moleculares del CBD.

Tabla 2. *Comparativo sobre regulación de Cannabis, EE.UU. vs México vs Uruguay*

10.2 Índice de figuras

Figura 1. Aparicio Muñoz, N. (2019). La enzima amidohidrolasa de ácidos grasos en el contexto de la neuroinflamación asociada a la Enfermedad de Alzheimer (Tesis Doctoral). shorturl.at/efLQ1

Figura 2. Robinson, R. (1999). *El gran libro del cannabis: guía completa de los usos medicinales, comerciales y ambientales de la planta más extraordinaria del mundo*. Inner Traditions/Bear y Co.

Figura 3. Pedanius, D., y Valdés, M. G. (1998). *Plantas y remedios medicinales: De materia medica* (Vol. 1). Gredos Editorial SA.

Figura 4. Martínez Pulido C. (29 de junio de 2015). *Una sorprendente estudiosa del siglo XII: Hildegard von Bingen*. Mujeres con ciencia. Recuperado el 25 de octubre de 2022 de shorturl.at/pvRT0

Figura 5: Lidgerwood S. (9 de marzo de 2022). Hachís. National Geographic. Tomado de: shorturl.at/ckD35

Figura 6: Lidgerwood S. (9 de marzo de 2022). Hachís. National Geographic. Tomado de: shorturl.at/ckD35

Figura 7: Portal Académico del CCH (2022). *Historia de México 1*. Recuperado el 25 de octubre de 2022 de <https://e1.portalacademico.cch.unam.mx/alumno/historiademexico1/unidad3/economianovohispana/actividadfinal>

Figura 8: Moreau de Tours G (1890). *Les Fascinés de la Charité*. Musees De Reims. Recuperado el 25 de octubre de 2022 de <https://musees-reims.fr/oeuvre/les-fascinés-de-la-charité>

Figura 9: Barak Goodman (Director). (2019). Woodstock: Three Days that Defined a Generation. [Documental]. PBS Home Video.

Figura 10: Anónimo. Planta de cannabis cultivada en México en la actualidad. Imagen sin atribución requerida.

Figura 11: Dutch Passion Blog. A visual guide to cannabis pests and diseases. Recuperado en línea del blog en: <https://dutch-passion.com/en/blog/a-visual-guide-to-cannabis-pests-and-diseases-n1073>

Figura 12: Dutch Passion Blog. A visual guide to cannabis pests and diseases. Recuperado en línea del blog en: <https://dutch-passion.com/en/blog/a-visual-guide-to-cannabis-pests-and-diseases-n1073>

Figura 13: Cuervo, J. (2019). Bioprospección del Cannabis: Avances y retos desde la Academia. Aspectos técnicos del cultivo de Cannabis. Universidad Nacional de Colombia.

Figura 14: United Nations Office on Drugs, & Crime (2022). Recommended methods for the identification and analysis of Cannabis and Cannabis products: manual for use by national drug testing laboratories. United Nations Publications. shorturl.at/lvwGH

Figura 15: Utreras Sebastián (21 de marzo del 2016). *La mayor granja de marihuana de América Latina*. El País. Recuperado el 4 de noviembre del 2022 de shorturl.at/dkvV0

Figura 16: Jelsma, M., Kay, S., y Bewley T., D. (2019). Opciones de comercio (más) justo para el mercado de cannabis. Policy. shorturl.at/krNR7

Figura 17: Aroonsrimorakot, S., Laiphrakpam, M., y Metadilogkul, O. (2019). Social, religious, recreational and medicinal usage of cannabis in India and Thailand. *Interdisciplinary Research Review*, 14(4), 43-50.

Figura 18: Nagel, J., Culley, L. K., Yuping, L., Liu, E., Matthews, P. D., Stevens, J. F., & Page, J. E. (2008). EST analysis of hop glandular trichomes Identifies an O-Methyltransferase that catalyzes the biosynthesis of xanthohumol. *The Plant Cell* 20(1):186–200. shorturl.at/MQUV1

Figura 19: Vaccarini, C. A. (2020). Determinación de cannabinoides en distintas estructuras de la planta de *Cannabis sativa* sp. y derivados de la misma mediante HPLC/UV-DAD (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata). <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/101151>

Figura 20: Gaitán, J. C., y Chivata, D. (2022). Validación de un sustrato, la nutrición y el control de humedad en el cultivo de *Cannabis* sp. shorturl.at/grzIZ

Figura 21: Gaitán, J. C., y Chivata, D. (2022). Validación de un sustrato, la nutrición y el control de humedad en el cultivo de *Cannabis* sp. shorturl.at/grzIZ

Figura 22: United Nations Office on Drugs, & Crime (2022). Recommended methods for the identification and analysis of Cannabis and Cannabis products: manual for use by national drug testing laboratories. United Nations Publications. shorturl.at/lvwGH

Figura 23: Booth, J. K., y Bohlmann, J. (2019). Terpenes in *Cannabis sativa*—From plant genome to humans. *Plant Science*, 284, 67-72. shorturl.at/pvxyz

Figura 24: Arispe Chambergo, D. (2021). Aspectos claves en la producción de cannabis medicinal (*Cannabis sativa* L.) en Uruguay y aprendizajes para su desarrollo en el Perú. shorturl.at/bhoT8

Figura 25: Arispe Chambergo, D. (2021). Aspectos claves en la producción de cannabis medicinal (*Cannabis sativa* L.) en Uruguay y aprendizajes para su desarrollo en el Perú. shorturl.at/bhoT8

Figura 26: Generalidades de la *Cannabis sativa*. Figura sin atribución requerida.

Figura 27: Fundación CANNA. (s.f.). *El científico (The Scientist) - Subtítulos en Español* [Archivo de Vídeo]. <https://www.youtube.com/watch?v=-MlnpydINpA>

Figura 28: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 29: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 30: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 31: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 32: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 33: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 34: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 35: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 36: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 37: Monti, J. M., Pandi Perumal, S. R., y Murillo Rodríguez, E. (2019). *Cannabinoids and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer International Publishing.

Figura 37: Sommano, S. R., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., & Jantrawut, P. (2020). The cannabis terpenes. *Molecules*, 25(24), 5792. Recuperado el 25 de noviembre de 2022 de: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5792>

Figura 39: Ramírez, J. M. (2019). La industria del cannabis medicinal en Colombia. Recuperado de: shortl.at/cdoL4

Figura 40: Diagrama metodológico de comparación de la normatividad. Figura sin atribución requerida.

Figura 41: Mapa bibliométrico de relación de palabras claves en la búsqueda de información. Figura sin atribución requerida.

Figura 42: Mapa bibliométrico de relación de autores en la búsqueda de información. Figura sin atribución requerida.

Figura 43: Ramírez, J. M. (2019). La industria del cannabis medicinal en Colombia. Recuperado de: shorturl.at/cdoL4

Figura 44: Tabla del artículo 479 de la ley general de salud, cantidades entendidas como uso personal de los narcóticos como el Opio, Heroína, Marihuana, Cocaína, LSD, MDA o metanfetaminas.

11. GLOSARIO

Nota: Glosario obtenido de: de la Fuente 2015.

2- araquidonoil glicerol (2-AG): Es un endocannabinoide que tiene afinidad similar por los receptores CBR1 y CBR2. Las concentraciones en el sistema nervioso central son más altas que las de la anandamida y aparentemente también es más potente que este endocannabinoide.

Aceite de cannabis: Producto de la *Cannabis sativa*. Se refiere a una mezcla de resina y aceite, producto de las glándulas de la planta.

Adelinato ciclasa: Es una enzima encargada de generar AMPC. Forma parte de la cascada de señalización de las proteínas G, por lo que contribuye a transmitir señales químicas desde el exterior de la célula.

Adicción: Es un término antiguo y de uso variable. En la década de 1960 la organización mundial de la salud recomendó que el término fuera sustituido por el de “dependencia”, que puede tener varios grados de severidad.

Administración, vía de: Forma de administración, es decir, la manera en la que se introduce una sustancia en el organismo, por ejemplo, inhalación, oral, inyección intravenosa o intramuscular, etc.

Adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Nucleótido que funciona como segundo mensajero. Se produce mediante la acción de la enzima adenilato ciclasa y activa a la proteína quinasa A o PKA.

Agonista: Sustancia que tiene afinidad por un receptor celular, y al unirse a él produce un efecto similar al del compuesto que normalmente actúa sobre dicho receptor.

Anandamida (AEA): Fue el primer endocannabinoide descrito. Deriva del ácido araquidónico y, a nivel farmacológico, tiene una acción similar al THC. Se une al CBR1 y en menor medida al CBR2. También es un agonista de los receptores TRPV1.

Antagonista: Sustancia que contrarresta los efectos de otra. Desde el punto de vista farmacológico, un antagonista interactúa con un receptor para inhibir la acción de las sustancias (agonistas) que producen efectos fisiológicos o conductuales específicos mediados por ese receptor.

Cannabidiol (CBD): Fitocannabinoide, presente en la *Cannabis sativa* y en mayor proporción en *Cannabis Indica*. Actúa como un antagonista indirecto de los CBR1 y como un agonista inverso de los CBR2 e interactúa con otra amplia gama de receptores. A diferencia del THC no tiene un efecto psicotrópico, pero se le han atribuido otras propiedades (analgésicas, ansiolíticas y antidepresivas).

Cannabinoides: Sustancias químicas que se enlazan con los receptores cannabinoides del cuerpo y del cerebro, ejerciendo un efecto similar al ocasionado por los fitocannabinoides presentes en *Cannabis sativa*. Originalmente el término aludía sólo a los metabolitos encontrados en esta planta, y en forma posterior se incluyó también dentro del grupo a los cannabinoides endógenos y sintéticos.

Cannabinol: Fitocannabinoide con propiedades psicotrópicas leves, presente en *Cannabis sativa*, que actúa como un agonista débil de los CBR1 y CBR2, siendo mayor su afinidad por este último receptor.

***Cannabis indica*:** Es una variedad de *Cannabis* que proviene de la zona del Tíbet. Comparada con la *Cannabis sativa*, es una planta más pequeña, de crecimiento más rápido, más frondosa y contiene una mayor proporción de cannabidiol.

***Cannabis sativa*:** Es una planta que pertenece a la clase de las dicotiledóneas y a la familia cannabaceae. El género es el *cannabis*, del cual la especie más conocida es *Cannabis sativa* L. Ha sido conocida a lo largo de milenios debido a sus propiedades psicoactivas, medicinales y por su utilidad para fabricar textiles. Contiene cerca de 60 cannabinoides, entre ellos el THC, al cual se le atribuye el efecto psicotrópico de la planta.

Capsaicina: Compuesto que se produce como un metabolito secundario en especies de las plantas *Capsicum*. Es el componente responsable del sabor picante y se une a los receptores TRPV1.

CBR1: Receptor a cannabinoides tipo 1. Es el receptor a cannabinoides que predomina en el sistema nervioso central y tiene una localización predominantemente axónica. De hecho, se considera el receptor metabotrópico más abundante del sistema nervioso central, sobre todo en regiones del sistema límbico, cerebelo, ganglios basales y cortezas prefrontales. También se expresa en otros órganos como el estómago, el pulmón, el sistema nervioso periférico, y en menor medida en el sistema reproductor e inmune. Se considera que los efectos psicomiméticos del THC se deben a la activación de este receptor en el sistema nervioso central.

CBR2: Fue el segundo receptor a cannabinoides identificado. Predomina en las células del sistema inmune, incluyendo la médula ósea y la microglía. Se expresa en los tejidos gonadales, en placenta y en el hígado. Es el receptor cuya actividad explica la capacidad antiinflamatoria de los cannabinoides. Su actividad no se relaciona con efectos psicomiméticos.

Células de Leydig: Células ubicadas en los testículos, responsables de la síntesis de testosterona.

Charas: es probablemente una metonimia, ya que el hachís tamizado producido en el Gran Khorasan desde el siglo XIII en adelante fue curado y llevado en bolsas de cuero llamadas charas por los derviches sufíes ascéticos errantes que se entregan a la intoxicación sacramental por hachís. El hachís de Khorasan probablemente se exportó por primera vez al subcontinente indio durante el Sultanato de Delhi (1206-1526) y se hizo popular, especialmente después de que Babur, un defensor de charas y majoun (una preparación comestible a base de cannabis), fundó el Imperio Mughal en 1526. Vale la pena señalando que, según se informa, la producción de hachís tamizado es cada vez más común en India y Nepal (Bouquet, 1950).

Bhang: una preparación comestible similar a una pasta de cannabis, que se utiliza tradicionalmente en alimentos y bebidas, especialmente durante algunas ocasiones religiosas hindúes y/o sij (Holi, Janmashtami, Mahashivatri), también se produce en la India, y solo allí (bhang también puede referirse directamente a la planta de cannabis, como ya sucedía con la aparición del bhang sánscrito védico en el Atharvaveda o cuarto Veda, escrito entre 1500 y 1000 a. C.) (Bouquet, 1950).

Citocinas: Proteínas de bajo peso molecular, a menudo glicosiladas, sintetizadas por células del sistema inmunitario o relacionadas, en respuesta a patógenos, sus productos u otras señales asociadas y que actúan como mensajeros químicos.

Citocinas proinflamatorias: Citocinas que participan en la respuesta inflamatoria, por ejemplo, la interleucina 1 (IL 1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL6).

Consumo perjudicial: El término se introdujo en la CIE-10 para hacer referencia al patrón de consumo de una sustancia psicoactiva que causa daño a la salud. El daño puede ser físico o mental. El consumo perjudicial comporta a menudo, aunque no siempre, consecuencias sociales adversas; sin embargo, estas consecuencias por sí solas no son suficientes para justificar un diagnóstico de consumo perjudicial.

Consumo de riesgo. Patrón de consumo de sustancias que eleva el riesgo de sufrir consecuencias a las de tipo físico y mental. A diferencia del consumo perjudicial, el consumo de riesgo se refiere a modelos de consumo que tienen importancia para la salud pública, pese a que el consumidor individual no presenta ningún trastorno actual. Este término se utiliza actualmente por la OMS, pero no figura entre los términos diagnósticos de la CIE-10.

Corteza prefrontal: Se refiere a la porción anterior de los lóbulos frontales, por delante de la corteza premotora, relacionada con procesos cognitivos, como las funciones ejecutivas y con el control del comportamiento social.

Critical tracking task: Tarea que permite evaluar la coordinación viso motriz, la capacidad para detectar estímulos relevantes en el medio, cambiar y mantener el foco de atención.

Diacilglicerol (DAG): Substrato de la DAGL α , enzima responsable de síntesis de 2- AG.

Diacilglicerol lipasa alfa (DAGL- α): Enzima que participa en la síntesis del 2- AG.

Dependencia. Conjunto de fenómenos del comportamiento, cognitivos y fisiológicos que pueden desarrollarse tras el consumo repetido de una sustancia psicoactiva, ya sea legal o ilegal. Normalmente, estos fenómenos comprenden un poderoso deseo de tomar la droga, el deterioro del control de su consumo, el consumo persistente a pesar de las consecuencias perjudiciales, la asignación de mayor prioridad al consumo de la droga que a otras actividades, un aumento de la tolerancia y una reacción de abstinencia física cuando se deja de consumir la droga. De acuerdo con la CIE-10 (ICD-10), se diagnostica dependencia si se han experimentado tres o más de los criterios especificados en el plazo de un año.

Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC): Fitocannabinoide que se encuentra en *Cannabis sativa* en porcentaje variable, agonista de los CBR1 y CBR2. Se considera que su acción sobre el CBR1 explica el efecto psicotrópico de la marihuana.

Dependencia: Conjunto de fenómenos del comportamiento, cognitivos y fisiológicos que pueden desarrollarse tras el consumo repetido de una sustancia psicoactiva, ya sea legal o ilegal. Normalmente, estos fenómenos comprenden un poderoso deseo de tomar la droga, el deterioro del control de su consumo, el consumo persistente a pesar de las consecuencias perjudiciales, la asignación de mayor prioridad al consumo de la droga que a otras actividades, un aumento de la tolerancia y una reacción de abstinencia física cuando se deja de consumir la droga. De acuerdo con la CIE-10 (ICD-10), se diagnostica dependencia si se han experimentado tres o más de los criterios especificados en el plazo de un año.

Descriminalización: Se refiere a retirar del contenido del derecho penal los delitos relacionados con actividades como el consumo y tenencia o posesión de alguna droga psicoactiva considerada ilegal. Es decir que estas acciones no se persiguen como delitos, pero pueden ser objeto de infracciones administrativas.

Desintoxicación: Proceso mediante el cual una persona deja de sufrir gradualmente los efectos de una sustancia psicoactiva. Como una maniobra clínica es el proceso de retirada (abstinencia) de la

sustancia que se lleva a cabo de forma segura y eficaz, de manera que se reducen al mínimo los síntomas de la abstinencia.

Despenalización: Hace referencia a una distensión en la sanción penal impuesta a los individuos que consumen y/o poseen una alguna droga psicoactiva considerada ilegal. Abarca normalmente el consumo personal y el tráfico en pequeña escala, y en general conlleva la eliminación o la reducción de las penas en prisión. Implica una modificación en la actuación del Estado, más no en las leyes penales.

Discriminación: Trato diferente y perjudicial que se da a un sujeto en virtud de su pertenencia a un grupo en cuestión (por ejemplo, de acuerdo con su raza, sexo, ideología, etcétera).

Dolor Crónico: Dolor que tiene una duración de más de seis meses.

Droga: Término con varias acepciones. A nivel farmacológico se define como “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”. Coloquialmente, “droga” hace referencia a las sustancias con efectos psicoactivos (incluyendo al alcohol y al tabaco), aunque más comúnmente el término se emplea para hablar concretamente de las drogas ilegales.

Droga ilegal: Sustancia psicoactiva cuya producción, venta o consumo están prohibidos. En sentido estricto, la droga en sí no es ilegal, lo son su producción, su venta o su consumo en determinadas circunstancias en una determinada jurisdicción. El término más exacto “mercado de drogas ilegales” hace referencia a la producción, distribución y venta de cualquier droga o medicamento fuera de los canales legalmente permitidos.

Droga de Impacto: La que el usuario identifica con más capacidad para producirle efectos negativos en áreas tales como la salud, la familia, el trabajo y el ámbito legal. Es la que principalmente motiva la demanda de tratamiento.

Droga de Inicio: Droga legal o ilegal que abre el camino al consumo de otras sustancias psicoactivas.

Droga Legal: Droga psicoactiva que está legalmente disponible en una determinada jurisdicción, incluyendo aquellas sustancias controladas, que se adquieren por prescripción médica.

DSI (depolarization induced suppression of inhibition): En español “supresión de la inhibición inducida por la despolarización”. Es una forma de señalización retrógrada en la cual participan los endocannabinoides. Permite que las neuronas puedan modular la entrada, tanto de estímulos inhibitorios como excitatorios, de forma que puede influir en procesos como la potenciación a largo plazo (LTP o long term potentiation) y la depresión a largo plazo (long term depression).

Endocannabinoides: Son compuestos derivados de lípidos que se producen en forma natural en los humanos y otros seres vivos y actúan sobre los receptores a cannabinoides. Se considera que son mensajeros intercelulares, que participan en mecanismo de regulación retrógrada. Entre los endocannabinoides más conocidos se encuentran la anandamida, el 2-araquidonoilglicerol, la oleamida y el 2-araquidonilgliceril éter.

Epidemiología: Estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.

EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica): Es una enfermedad progresiva que causa dificultad para respirar. Abarca dos entidades principales: el enfisema y la bronquitis crónica.

Esclerosis Múltiple: Enfermedad autoinmune inflamatoria de tipo neurodegenerativo. Se caracteriza por inflamación crónica, desmielinización y gliosis. Las lesiones están diseminadas y afectan cualquier parte del sistema nervioso central, lo que determina una gran variabilidad en su expresión, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento.

FAAH (amidohidrolasa de ácidos grasos): Enzima encargada de degradar la anadamida y el 2-AG.

Factor Confusor: Alude a una situación que distorsiona la asociación entre otras dos variables.

Fitocannabinoides: Son aquellos cannabinoides sintetizados naturalmente por Cannabis Sativa y otras especies de Cannabis, a los cuales se atribuyen principalmente los efectos psicotrópicos y farmacológicos de esta planta.

Flavonoides: Metabolitos secundarios de las plantas. Cumplen diversas funciones; por ejemplo, dan a la planta resistencia contra la fotooxidación y actúan como mecanismo de defensa ante los herbívoros. Tienen propiedades farmacéuticas de interés, pues se ha descrito que actúan como antibióticos, antioxidantes y antiinflamatorios.

Glucocorticoides: Hormonas sintetizadas principalmente en la corteza suprarrenal, como el cortisol, la cortisona y la corticoesterona. Participan en numerosas funciones biológicas, incluyendo la regulación del metabolismo de carbohidratos y otros nutrientes, y la supresión de la respuesta inmune.

Hachís: Derivado de Cannabis sativa. Se refiere al producto que se obtiene cuando la resina que producen las glándulas de la planta es desecada y prensada.

Hormona Folículo Estimulante (FSH): Hormona peptídica, sintetizada por los gonadotropos de la hipófisis anterior, que, entre otras funciones, regula la maduración de los folículos y el proceso de ovulación en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres.

Hormona Leutinizante (LH): Hormona glucoprotéica, secretada por los gonadotropos de la hipófisis anterior. Participa en la maduración final del folículo, la producción de estrógenos, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la producción de progesterona. En los hombres actúa sobre las células de Leydig favoreciendo la síntesis de testosterona.

Interleucinas: Conjunto de citocinas sintetizadas principalmente por los leucocitos, encargadas de regular funciones de las células inmunes, como la activación, diferenciación y proliferación. También ejercen acción sobre otro tipo de células (p. ej., células endoteliales y neuronas).

Intoxicación: Estado posterior a la administración de una sustancia psicoactiva que causa alteraciones en el nivel de conciencia, en lo cognitivo, en la percepción, en el juicio, en la afectividad o en el comportamiento, o en otras funciones y respuestas psicofisiológicas. Las alteraciones están relacionadas con los efectos farmacológicos agudos de la sustancia y con las respuestas aprendidas a dicha sustancia, y desaparecen con el tiempo.

Legalización: Eliminar los tipos penales que castigan los delitos relacionados con los estupefacientes o con algunos en particular (legalización de la marihuana), por ejemplo, el consumo y la tenencia, y también otros como el cultivo, la producción y el tráfico.

Lipopolisacáridos (LPS): Son polímeros compuestos por ácidos grasos y cadenas de poli- y oligosacáridos. Se encuentran en la pared de las células bacterianas Gram negativas. El organismo reconoce este polímero como un antígeno, es decir, es una molécula que puede desencadenar la activación del sistema inmune.

LTD (long term depression): Depresión a largo plazo. Es un proceso que deriva en una menor eficacia de la transmisión sináptica entre dos neuronas. Se trata de un mecanismo que debilita selectivamente una sinapsis.

LTP (long term potentiation): Potenciación a largo plazo. Es un mecanismo que mejora la transmisión sináptica entre dos neuronas, aparentemente a través de la sensibilización de la neurona postsináptica a las señales emitidas por la neurona presináptica. Forma parte de los procesos que subyacen a la neuroplasticidad y se piensa que está relacionado con la formación de memorias y con el aprendizaje.

MAGL (monoacilglicerol lipasa): Enzima que participa en la degradación de 2-AG.

MAPK (mitogen-activated protein kinases): Proteína quinasa activada por mitógenos. Proteína que forma parte de una ruta de señalización intracelular, también conocida como vía MAPK/ERK, que regula la expresión de distintos genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, la sobrevivencia de la célula y la apoptosis.

Marihuana: Preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de Cannabis sativa u otra variedad de Cannabis, como Cannabis indica.

Memoria: Función mental que codifica, almacena y recupera la información, a manera de evocaciones ya sean implícitas o declarativas, a corto o a largo plazo.

PIP2 (fosfatidil inositol bifosfato): Molécula que es parte de la membrana de las células. Es el sustrato a partir del cual se inicia la síntesis del 2-AG.

PKA (proteína quinasa): Enzima que forma parte de un sistema de segundos mensajeros, cuya actividad depende de la concentración de AMPC. Activa a receptores y a otras enzimas que regulan la expresión de genes en la célula.

Poda Sináptica: Proceso que implica la eliminación de las conexiones sinápticas poco activas, favoreciendo la sobrevivencia de aquellas sinapsis que se utilizan en forma más frecuente, lo cual asegura un funcionamiento más fino y eficiente de los circuitos cerebrales. Típicamente inicia durante la adolescencia.

Policonsumo de drogas: Consumo de más de una droga legal o ilegal o de más de un tipo de droga por una persona, normalmente al mismo tiempo o una detrás de otra, y por lo general con la intención de aumentar, potenciar o contrarrestar los efectos de otra droga. El término se usa también de forma más general para designar el consumo no relacionado de dos o más sustancias por la misma persona. Tiene una connotación de consumo ilegal, si bien el alcohol, la nicotina y la cafeína son las sustancias usadas con más frecuencia en combinación con otras.

Política en materia de drogas: En el contexto de las sustancias psicoactivas es el conjunto de políticas diseñadas para influir en la oferta y demanda de drogas ilegales, a escala local, nacional o internacional. En este sentido, la política en materia de drogas no incluye la política farmacéutica (excepto en lo que se refiere al desvío al uso no médico) ni tampoco la política sobre alcohol y tabaco.

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan un determinado comportamiento, problema o daño a la salud en un momento dado.

Prevención: De acuerdo con la OMS, se refiere a las medidas destinadas no solamente a prevenir aparición de alguna enfermedad, tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a

detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida. En el caso del consumo de drogas puede orientarse hacia distintos objetivos, como evitar que el sujeto utilice sustancias psicoactivas, favorecer que inicie el consumo a edades más tardías, disminuir los daños asociados con su empleo y dar tratamiento oportuno a los usuarios problemáticos de marihuana.

Prohibición: Política por la cual se prohíbe el cultivo, la fabricación y/o la venta (y a veces el consumo) de una sustancia psicoactiva.

Proteínas G: Es una familia de proteínas que participan en los procesos de señalización celular. Actúan como transductores, que permiten llevar la información desde un receptor hasta una o más proteínas efectoras, como la adenilato ciclasa. Se encuentran asociadas a múltiples receptores, incluyendo el CB1R y el CB2R.

Receptor a cannabinoides: Son proteínas formadas por siete dominios transmembranales y acoplados a las proteínas G. Los cannabinoides muestran afinidad por estos receptores, independientemente de su origen (endógenos, fitocannabinoides o sintéticos). Se ha descrito dos tipos principales: el CB1R, o receptor a cannabinoides tipo 1, y el CB2R, o receptor a cannabinoides tipo 2. En forma más reciente han sido identificados otros receptores con afinidad por los cannabinoides, como el GPR55.

Receptor a cannabinoides tipo 1: Véase CB1R.

Receptor a cannabinoides tipo 2: Véase CB2R.

Reducción de daños: Se refiere a las políticas o los programas que se centran directamente en reducir los daños derivados del consumo de alcohol o drogas. Se utiliza especialmente para referirse a aquellas políticas o programas que intentan atenuar o controlar los daños sin afectar necesariamente el consumo de las sustancias.

Sativa: Nombre de una mezcla comercial que contiene tetrahidrocannabinol y cannabidiol (1:1). Autorizado en casos de espasticidad leve a moderada en pacientes con esclerosis múltiple.

Sativex: Nombre comercial de un preparado farmacéutico, cuyos compuestos activos son el A9-THC y el cannabidiol. Aprobado para aliviar los espasmos musculares en los pacientes con esclerosis múltiple.

Sustancias (o drogas) controladas: Sustancias psicoactivas y sus precursores cuya distribución está prohibida por la ley o bien restringida a usos médicos y farmacéuticos. Las sustancias que están actualmente sujetas a este control varían en cada país. El término se utiliza a menudo para referirse a las sustancias psicoactivas y sus precursores, mencionados en los convenios internacionales sobre

drogas. Las sustancias controladas se clasifican habitualmente en categorías que reflejan los diferentes grados de restricción de su disponibilidad.

Sustancia ilegal: véase droga ilegal.

THC: Véase $\Delta 9$ -THC (delta-9-tetrahidrocannabinol)

Tolerancia: Disminución de la respuesta a una dosis concreta de una droga, legal o ilegal, o a un medicamento, que se produce con el uso continuado, por lo que se necesitan dosis más altas para conseguir los efectos que se obtenían al principio con dosis más bajas.

Uso problemático: Véase consumo problemático.

Uso recreativo de marihuana: Véase consumo recreativo de marihuana.

$\Delta 9$ -THC (delta-9-tetrahidrocannabinol): Fitocannabinoide que se encuentra en Cannabis sativa L. en porcentaje variable, agonista de los CB1R y CB2R. Se considera que su acción sobre el CB1R explica el efecto psicotrópico de la marihuana.

Glosario tomado de: de la Fuente et al, 2015.