

CANNABIS SATIVA: PROPIEDADES BIOQUÍMICAS RELEVANTES PARA USO MEDICINAL

HOMERO CHÁVEZ CHAO

ANNA ILINÁ

*CANNABIS SATIVA: RELEVANT BIOCHEMICAL PROPERTIES
FOR MEDICINAL USE*

CRISTÓBAL AGUILAR
GONZÁLEZ

ELÁN L. IÑAKI ALCALÁ

MAYELA GOVEA SALAS

CYNTHIA L. BARRERA
MARTÍNEZ

ROBERTO ARREDONDO
VALDÉS

Facultad de Ciencias
Químicas, Unidad Sureste,
UAdeC.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio es análisis de literatura relacionada con el uso medicinal de Cannabis sativa tomando aspectos biológicos, bioquímicos y medicinales. Se exploran los marcos regulatorios que rigen los productos herbales en México, destacando la importancia de una regulación sanitaria sólida. Se examinan los aspectos biológicos e históricos de planta, propiedades bioquímicas de los extractos de semillas de cáñamo (*Cannabis sativa* L.). La revisión profundiza en la descripción morfológica y el contexto histórico de Cannabis sativa, incluidas sus características de cáñamo industrial. Se examinan los usos de extractos de cáñamo en la medicina tradicional, alternativa y complementaria, haciendo hincapié en el uso histórico de las plantas con fines medicinales. Se describe el sistema endocannabinoide y la farmacología molecular de los fitocannabinoides, arrojando luz sobre su potencial terapéutico y futuras investigaciones de aprovechamiento de su potencial medicinal.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, cáñamo industrial, farmacología molecular de los cannabinoides.

ABSTRACT

The aim of this study is to analyze the literature related to the medicinal use of Cannabis sativa taking into account biological, biochemical and medicinal aspects. The regulatory frameworks that govern herbal products in Mexico are explored, highlighting the importance of a solid sanitary regulation. The biological and historical aspects of the plant, biochemical properties of hemp seed extracts (Cannabis sativa L.) are

Correspondencia
r-arredondo@uadec.edu.mx
ORCID: 000-0003-4093-0707

examined. The review delves into the morphological description and historical context of Cannabis sativa, including its industrial hemp characteristics. The uses of hemp extracts in traditional, alternative and complementary medicine are examined, emphasizing the historical use of plants for medicinal purposes. The endocannabinoid system and the molecular pharmacology of phytocannabinoids are described, shedding light on their therapeutic potential and future research into harnessing their medicinal potential.

Keywords: Cannabis sativa, industrial hemp, molecular pharmacology of cannabinoids.

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas para tratar afecciones de salud se conoce como herbolaria en la cual las sustancias naturales de las plantas, denominadas principios activos, se aplican como tratamientos de enfermedades del cuerpo humano (Carrasco-Nuñez y col., 2020; Khazaei y col., 2021). Se conocen los productos que contienen los principios activos de las plantas con propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, antitumorales, antivirales, anticancerígenas, entre otras. Sin embargo, el uso de las plantas medicinales no se encuentra regulado por leyes y en varios casos los compuestos bioactivos no son completamente identificados (Gil-Rodríguez y col., 2020).

En 1997 se realizó una reforma en la Ley General de Salud para incluir el concepto de “producto herbolario”. Sin embargo, hasta la fecha el concepto de “remedios herbolarios” no aparece en la ley. Actualmente, de acuerdo con el reglamento de productos para la salud, para el registro de un remedio herbolario solo es necesaria la identidad de los componentes y el nombre científico de la planta a utilizar. Al contrario, para el registro de un medicamento herbolario es necesario reportar más información como: forma farmacéutica, dosis, vía de administración, contraindicaciones, reacciones adversas y uso en embarazo y pediatría. En 2018 se establecieron nuevos criterios para evaluar y dictaminar registros pasados o nuevos de fitoterapia utilizando como base la evidencia científica, incluyendo la intervención de un comité específico de fitoterapia y la presentación de estudios

clínicos en caso de ser necesario (Rodríguez-Hernández y col., 2022). No cabe duda de que las plantas representan un recurso importante para producir materias primas y productos innovadores de alto valor agregado, constituyendo una oportunidad para ingresar a mercados con precios atractivos. Sin embargo, su producción requiere de procesos estandarizados y control de calidad que debe ser considerado para pretender explotar este recurso (Tofiño-Rivera y col., 2017).

La atención especial se considera para cultivación y aplicación de Cannabis. En México, las leyes y regulaciones sobre el cannabis han cambiado considerablemente en los últimos años, especialmente en torno a su uso recreativo y medicinal. Referente al uso recreativo del cannabis, aunque todavía no existe un marco completamente regulado para la venta y distribución comercial del cannabis recreativo, se han dado pasos importantes hacia su legalización (Tlaxca Santamaria, 2021). En 2018, la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN) declaró inconstitucional la prohibición del uso recreativo del cannabis, argumentando que violaba el derecho al libre desarrollo de la personalidad. Esta decisión obligó al Congreso a modificar las leyes para legalizar y regular el uso personal, pero ese proceso legislativo ha sido lento. A partir de las resoluciones de la SCJN, desde 2021 es posible que las personas adultas (mayores de 18 años) soliciten un permiso a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para el consumo personal y el autocultivo de cannabis. Sin embargo, aún no está permitido su comercio legal. La posesión de hasta 5 gramos de cannabis no es punible, pero poseer más de esta cantidad puede resultar en sanciones. Además, la SCJN ha determinado que el Congreso debe establecer un marco regulatorio para el uso recreativo del cannabis, pero no se ha logrado una legislación integral al respecto. Aunque el autoconsumo está despenalizado, la venta, compra y distribución de cannabis sigue siendo ilegal. No existen tiendas legales de cannabis recreativo como en otros países que ya tienen un mercado legalizado. A pesar de que parece que México tiene cifras de consumo de la marihuana mucho menores que las de los Estados Unidos, sigue un patrón similar al de este país, con un preocupante aumento de consumo. En ambos es la sustancia más consumida y su uso se concentra principalmente en personas jóvenes de entre los 18 y 25 años (Tlaxca Santamaria, 2021).

México aún no ha implementado un mercado totalmente regulado para el cannabis recreativo. El debate sigue en curso en el Congreso para crear una legislación que permita su comercialización y uso en condiciones controladas. Mientras tanto, los usuarios recreativos pueden solicitar permisos para el autoconsumo personal y cultivar en casa bajo ciertas condiciones, aunque la infraestructura legal para la venta y distribución sigue sin definirse.

Referente al uso cannabis medicinal, en México se tiene un marco legal más claro. En junio de 2017, se aprobó una reforma que permite el uso medicinal del cannabis y sus derivados. Esta reforma fue un avance importante para pacientes que requieren tratamientos a base de cannabinoides. En enero de 2021, el gobierno mexicano publicó un reglamento específico que establece las reglas para la producción, investigación y uso médico del cannabis. Esto permitió el desarrollo de medicamentos a base de cannabis, así como la regulación de su cultivo para fines médicos y científicos. El uso medicinal del cannabis está disponible solo bajo prescripción médica, y los productos que contienen tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo de la planta, deben ser estrictamente controlados. Además, el cannabidiol (CBD), que no es psicoactivo, tiene más flexibilidad en su uso y distribución. Se otorgan licencias para el cultivo, producción y distribución de cannabis medicinal bajo estrictas regulaciones. La COFE-PRIS es la encargada de autorizar la importación y comercialización de medicamentos basados en cannabis.

Considerando la importancia del tema en aspectos legislativos, sociales y culturales se realiza la presente revisión de literatura con enfoque de uso medicinal de Cannabis sativa tomando aspectos biológicos, bioquímicos y medicinales. Así, se describen las propiedades de *Canna-bis sativa* importantes para su uso farmacológico y algunas características relacionadas con el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión se utilizaron buscadores académicos de publicaciones científicas como Scopus y Web of Science como instrumentos

de bases de datos para selección de la información de un periodo de diez años.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA DE LA PLANTA

Las plantas del género *C. sativa* son anuales y pueden alcanzar una altura de hasta 4 metros. Son dioicas o unisexuales, es decir, tienen individuos diferenciados que portan gametos masculinos y femeninos. Las hojas están unidas a peciolo o pedúnculos de hasta 7 cm de largo, y cada hoja está compuesta por entre 3 y 9 folíolos estrechos con extremos puntiagudos y bordes dentados. Los tricomas glandulares cubren las superficies superior e inferior de las hojas. Estos tricomas producen una resina como defensa contra amenazas externas. Además, los compuestos activos comunes de la planta se concentran en estos tricomas. Existen seis especies diferentes de estas plantas, cada una con morfologías distintivas (López y col., 2014; Ramírez y col., 2018).

El *cannabis* es una especie que tiene flores masculinas histaminadas y flores femeninas pistiladas en plantas separadas (Ramírez y col., 2018). Las inflorescencias masculinas son ramificadas, con una disposición laxa y numerosas flores, mientras que las inflorescencias femeninas son más densas, pero contienen menos flores (generalmente de 5 a 8). Las flores masculinas tienen pedicelos y un perianto con 5 tépalos. En contraste, las flores femeninas son sésiles, con un perianto completo y membranoso unido al ovario, que persiste en el fruto. El ovario de las flores femeninas contiene un solo óvulo y tiene 2 estigmas. El fruto resultante es un aquenio que contiene una única semilla de forma ovalada ligeramente comprimida, de color blanco o verdoso con matices violáceos, y encerrada en el perianto (López y col., 2014).

CONTEXTO HISTÓRICO DE LA PLANTA CANNABIS SATIVA Y SU CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA.

Cannabis sativa, conocida comúnmente como marihuana, cáñamo o hachís, es una planta que ha estado presente en la sociedad humana desde tiempos remotos (Mirabal Gómez & Koh, 2019). Al ser una

especie originaria de Asia, su uso para la producción y preparación de fibras y otros productos textiles data del año 4000 a.C. El uso de esta planta con fines medicinales es de conocimiento popular, atribuyéndole propiedades analgésicas, relajantes musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, broncodilatadoras, entre otras. Su uso con fines terapéuticos en la medicina tradicional data del año 2700 a.C. Actualmente, su principal aplicación terapéutica en México consiste en tratar el reumatismo. En este caso se trata de una preparación que consiste en macerar hojas secas de la planta y someterlas en etanol junto con hojas de ajo y tabaco para después aplicar esta mezcla mediante fricción en la zona afectada (López y col., 2014).

En México, el primer cultivo de *C. sativa* para obtener principalmente fibras textiles se estableció en la época colonial en 1531. Los indígenas la conocían como “pipiltzintzintlis”, haciendo referencia así a las hojas y semillas de la planta que se sembraba en parcelas para aprovechamiento de sus propiedades medicinales y psicoactivas. Durante la época de la independencia, el uso del cannabis se popularizó tanto con fines medicinales como para rituales mágico-religiosos.

Cannabis sativa L. fue clasificada botánicamente inicialmente por Carl Linnaeus en 1753. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck identificó otra especie llamada *C. indica*. En 2014, el Jardín Botánico de Missouri reconoció 13 especies, entre las que se encuentran las mencionadas anteriormente, así como *C. americana* y *C. chinensis*, junto con varias subvariedades de *C. sativa* y *C. indica* (López y col., 2014).

En la década de 1970, se inició el cultivo de Cannabis sin semillas mediante la técnica de plantas feminizadas. Se logró eliminando las plantas macho de los cultivos, permitiendo que solo las plantas hembra no fértiles se desarrollaran para el crecimiento y la posterior cosecha. En lugar de destinar recursos a la reproducción y producción de semillas, la planta fue dirigida para formar flores adicionales con más glándulas productoras de resina y aumento en el contenido de cannabinoides y terpenos en las flores (Ramírez y col., 2018).

Se han identificado alrededor de 500 entidades químicas en la planta de cannabis; entre ellas, se encuentren terpenos, flavonoides,

alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas, lignamidas y cannabinoides, siendo esta última familia de compuestos la más abundante (Alba Tamayo & Peña, 2021). Se han identificado alrededor de 90 tipos diferentes de cannabinoides, reconocidos por sus efectos psicotrópicos; 120 terpenos, responsables del sabor de las diferentes variedades; 20 flavonoides, de los cuales estudios sugieren que son los encargados de modular la acción de los cannabinoides; 10 alcaloides, estos se encuentran en menor proporción y debido a esto ha sido difícil su evaluación farmacológica; 19 estilbenoides, cuya principal función en las plantas es participar en los mecanismos de defensa de forma activa. Finalmente, también contiene lignamidas y amidas fenólicas de las cuales se han identificado alrededor de 11 compuestos, algunos de los cuales se presume que tienen cierta actividad farmacológica como antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, neuropro- tectora, protectora cardiovascular y antioxidante (López y col., 2014).

Tras descubrir un grupo único de compuestos terpeno-fenólicos llamados fitocannabinoides, se aumentó el interés químico y farmacológico por la familia *Cannabis*. Desde principios de la década de 1940, con el descubrimiento del cannabidiol (CBD), un importante fitocannabinoide que representa el 40% del extracto de la planta, se han aislado y caracterizado al menos 90 cannabinoides, y se estima que la planta posee más de 400 entidades químicas. Un hito significativo ocurrió en 1964 cuando Raphael Mechoulam aisló y caracterizó por primera vez el principal componente psicoactivo del cannabis, conocido como Δ^9 -trans-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC o simplemente THC). Hasta hace poco, este compuesto era el foco principal de la investigación científica sobre el cannabis (Citti y col., 2018; Maroon & Bost, 2018).

A diferencia del THC, el CBD no tiene propiedades psicoactivas, por lo que su uso con fines terapéuticos ha sido motivo de estudio en los últimos años. El uso comercial del cannabis, ya sea industrial para la producción de fibras y semillas o con fines terapéuticos depende de la concentración de THC y CBD (Citti y col., 2018). Se ha descubierto que los fitocannabinoides tienen una acción única al interactuar con los receptores CB1 y CB2 por separado y simultáneamente, lo que les permite inhibir o activar las funciones de estos receptores modulando respuesta celular (Maroon & Bost, 2018).

Tanto el THC como el CBD son compuestos que no se biosintetizan directamente en la planta: la planta produce ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA), que son los componentes principales de las inflorescencias. Se requiere una reacción química inducida por calor llamada descarboxilación para convertirlas en sus formas activas, es decir, THC y CBD (Citti y col., 2018). Otros ácidos cannabinoides relevantes son el ácido cannabícroménico (CBNA), el ácido cannabigerólico (CBGA), del que se derivan todos los ácidos cannabinoides, y el ácido cannabinólico (CBNA). Tras la descarboxilación, estos compuestos muestran diversas actividades biológicas de interés. El cannabícromeno (CBC) tiene propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antifúngicas; el cannabigerol (CBG) presenta actividad analgésica, antibacteriana y antifúngica; y el cannabinol (CBN) es un compuesto derivado de la oxidación del THC con potentes propiedades sedantes (Citti y col., 2018). Estos tres compuestos se conocen como cannabinoides menores debido a su baja proporción en comparación con los cannabinoides mayores, el THC y el CBD.

CÁÑAMO INDUSTRIAL

El género *Cannabis* es reconocido por su uso como droga ilegal en todo el mundo; esto se debe principalmente al compuesto psicoactivo D9-tetrahidrocannabinol (THC). A diferencia de *Cannabis sativa* subespecie indica, cuyas hojas secas contienen alrededor de un 20% de THC, el cáñamo industrial (*Cannabis sativa* subespecie sativa) se caracteriza por un bajo contenido de THC. En la mayoría de los países europeos, así como en México, el límite máximo legal actual para el cultivo de cáñamo para la producción de fibra y semillas es de 0.2 % de THC en base seca (Petrović y col., 2015).

BIOQUÍMICA DE SEMILLA DE CÁÑAMO

La semilla de cáñamo se distingue por su notable contenido de antioxidantes, lo que desencadena una serie de beneficios para la salud. La vitamina E, un antioxidante liposoluble presente en las semillas, protege las membranas celulares del estrés oxidativo. Los compuestos fenólicos, como los flavonoides y los lignanos, presentes en la semilla de cáñamo tienen propiedades antioxidantes que pueden reducir la inflamación y combatir enfermedades crónicas. Además, los

ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido gamma-linolénico (GLA), también actúan como antioxidantes y antiinflamatorios, contribuyendo a la salud cardiovascular y cerebral. La integración de semillas de cáñamo en la dieta puede aumentar la ingesta de antioxidantes, protegiendo al cuerpo del daño oxidativo y promoviendo el bienestar general (Serra Bisbal y col., 2020).

CANNABINOIDES

Entre los cannabinoides presentes en el cáñamo industrial, el cannabidiol CBD es el componente principal. A diferencia del THC, el CBD no tiene efectos psicoactivos, pero exhibe propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes, antimicrobianas, neuroprotectoras y anticonvulsivas. Además del CBD y el THC, otro cannabinoide que se encuentran comúnmente en el cáñamo son el cannabigerol (CBG), un fitocannabinoide no psicoactivo poco estudiado con propiedades analgésicas, antiproliferativas y actividad antibacteriana, así como el cannabinol (CBN), un componente menor en el material vegetal fresco, que resulta de la oxidación del THC y normalmente se considera un marcador químico de condiciones de almacenamiento deficientes o prolongadas. Estos compuestos se producen en los tallos, hojas y flores de las plantas en crecimiento en su forma carboxilada, es decir, como ácido 9-tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiol (CBDA) y ácido cannabigerólico (CBGA) (Moreno y col., 2020).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide comprende los endocannabinoides, que son cannabinoides endógenos producidos por el cuerpo humano, así como los receptores cannabinoides y las enzimas encargadas de sintetizar o degradar estos compuestos (Castro Barragán y col., 2020).

Después de aislar y sintetizar el Δ^9 -THC, comienza el estudio de los receptores cannabinoides. No fue hasta principios de la década de 1990 que se descubrieron receptores de membrana específicos para el Δ^9 -THC, lo que llevó a la identificación del sistema de señalización endógeno, ahora conocido como sistema endocannabinoide (ECS). Poco después se identificaron los principales cannabinoides endógenos, como la N-araquidonoiletanolamina (anandamida) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Maroon & Bost, 2018). Los endocannabinoides funcionan como neurotransmisores y actúan como

mensajeros químicos en el sistema nervioso. Estos compuestos se derivan de ácido araquidónico, que se produce mediante la acción de la fosfolipasa. A diferencia de los neurotransmisores clásicos, los endocannabinoides no suelen almacenarse en vesículas (Castro Barragán y col., 2020).

El sistema endocannabinoide está compuesto por dos tipos principales de receptores, CB1 y CB2, que tienen solo un 44% de similitud en su secuencia de aminoácidos (Castro Barragán y col., 2020). Estos receptores están acoplados a proteínas G, que juegan un papel fundamental en la transducción de señales a través de la membrana plasmática. Las proteínas G constan de tres subunidades: alfa, beta y gamma (Hann & Chazot, 2004). La subunidad alfa es la que está involucrada en la activación de los receptores cannabinoides, lo que desencadena efectos biológicos como la regulación de la enzima fosfolipasa C y la síntesis de endocannabinoides. Estos procesos ocurren al inhibir la adenilciclasa, que reduce los niveles intracelulares de AMP cíclico (Castro Barragán y col., 2020). El monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) es un segundo mensajero involucrado en diversas actividades celulares.

Los receptores CB se encuentran en el cerebro y en todo el sistema nervioso de los mamíferos, incluidos los tejidos relacionados con el sistema inmune, y coexisten en diversas concentraciones en la misma ubicación (Maroon & Bost, 2018). Su localización anatómica precisa ha contribuido a la comprensión de su función fisiológica. Los receptores CB1 se expresan ampliamente en el sistema nervioso central, con una alta densidad y distribución heterogénea, mientras que los receptores CB2 se expresan principalmente en el sistema inmune (Castro Barragán y col., 2020).

Tanto los fitocannabinoides, compuestos naturales de la planta de cannabis, como los cannabinoides endógenos, producidos por nuestro cuerpo, juegan un papel importante en la regulación de la comunicación entre neuronas. Funcionan como "mensajeros de retroalimentación" que influyen en la transmisión de señales en el cerebro. Después de ser liberados, estos compuestos actúan sobre receptores específicos en las neuronas que envían señales (neuronas presinápticas) o neuronas cercanas. Esta acción hace más lenta o detiene la transmisión de señales excitatorias e inhibitoras en el

cerebro. Los fitocannabinoides y los cannabinoides endógenos activan estos "interruptores" conocidos como receptores CB1, provocando una reducción en la excitación de las neuronas antes de que puedan liberar sus mensajes químicos. Este proceso implica cambios en el funcionamiento de los canales de calcio y potasio en las neuronas. En el caso de los cannabinoides endógenos, la señalización se interrumpe cuando estos compuestos son recapturados por las células y luego degradados en su interior. Estas funciones son llevadas a cabo por enzimas específicas llamadas FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos) y MAGL (lipasa de monoacilglicerol) (Castro Barragán y col., 2020; Maroon & Bost, 2018).

La manipulación de enzimas que degradan los endocannabinoides, así como los receptores CB1 y CB2 y sus compuestos naturales en el cuerpo, ha mostrado resultados prometedores en la regulación de varios procesos relacionados con enfermedades neurodegenerativas, cáncer, epilepsia y daño cerebral causado por trauma. Además, se sabe que el sistema endocannabinoide influye en la capacidad adaptativa del cerebro (neuroplasticidad), el proceso de muerte celular programada (apoptosis), la excitación excesiva de las células nerviosas (excitotoxicidad), la respuesta inflamatoria del cerebro (neuroin-flamación) y en problemas circulatorios cerebrales relacionados con accidentes cerebrovasculares y lesiones traumáticas (Maroon & Bost, 2018).

FARMACOLOGÍA MOLECULAR DE LOS FITOCANNABINOIDES

Se han realizado estudios sobre los diferentes derivados del cannabis y su potencial terapéutico frente a diversas enfermedades. A través de ensayos clínicos controlados se ha demostrado el papel de estos compuestos bioactivos en esclerosis múltiple, lesiones medulares, principalmente dolor crónico neuropático, trastornos del movimiento, asma y glaucoma. En ensayos clínicos no controlados se ha comprobado su efecto frente a la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, dependencia alcohólica y de opioides y en procesos inflamatorios actuando como neuroprotectores. La mayoría de las investigaciones se han centrado en compuestos sintéticos, pero estos derivados suelen demostrar una menor evidencia de actividad biológica (Plancarte-Sánchez y col., 2019).

El mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinamia de

los cannabinoides son procesos complejos. Las plantas de cannabis albergan más de 100 fitocannabinoides y terpenos que interactúan a través de complejas vías moleculares y redes de señalización. Se ha sugerido que los efectos combinados de todos los componentes de la planta son más efectivos que los compuestos aislados (CBD y THC); este fenómeno se conoce como "entourage effect" en inglés. Lo anterior demuestra que los efectos clínicos del cannabis son el resultado de interacciones complejas entre varios cannabinoides en lugar de depender únicamente de la acción de un compuesto químico aislado (Espinosa-Jovel, 2023).

En base a los estudios realizados en los últimos 30 años, la planta *Cannabis sativa* se ha considerado como un posible tratamiento seguro para ciertas enfermedades neurodegenerativas debido a la amplia gama de efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antioxidantes, además de presentar pocos efectos adversos. Además, no existe riesgo de muerte por sobredosis, por lo que los cannabinoides se han propuesto como posibles agentes terapéuticos para este tipo de afecciones. Sin embargo, se han reportado efectos secundarios de este tratamiento, como somnolencia, falta de apetito y fatiga (Alba Tamayo & Peña, 2021).

Estudios realizados en modelos animales sugieren que, al padecer un trastorno neurológico, los endocannabinoides podrían perder su regulación precisa, lo que puede contribuir a la enfermedad de diversas formas dependiendo de dónde y cuándo se produzcan y de la fase de la enfermedad. De esta forma, los antagonistas y agonistas de los receptores CB1 y CB2 podrían beneficiar el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Cristino y col., 2020).

Considerando los numerosos efectos derivados de la presencia de diversos compuestos bioactivos en la planta de cannabis, así como el demostrado potencial terapéutico de los cannabinoides, que va más allá de su aplicación como analgésicos o antieméticos, es importante destacar su utilidad en tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Estos compuestos no solo tienen la capacidad de aliviar los síntomas, sino que también juegan un papel en frenar o detener la progresión de la enfermedad (Alba Tamayo & Peña, 2021).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE CANNABIS EN LA

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La falta de CB1 se asocia con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Lee y col., 2022). Se ha observado que los receptores CB1 y CB2 están presentes en las placas A β en los cerebros de las personas con EA. Aunque la activación aguda de CB1 afecta negativamente a la memoria a corto plazo, se ha informado de un impacto beneficioso en la memoria en roedores y humanos ancianos con EA para el THC, el cannabidiol y los compuestos sintéticos (Mooko y col., 2021). Estos hallazgos (Tabla 1) sugieren que el receptor CB1 podría ser un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento de la EA y requiere más estudios (Abate y col., 2021).

Los estudios in vitro han revelado que el Δ 9-THC puede reducir la formación y agregación de placas A β , estimular la eliminación de A β intracelular y bloquear las respuestas inflamatorias. Además, se ha demostrado que inhibe la enzima acetilcolinesterasa (AChE) de forma más eficaz que los fármacos aprobados para la enfermedad de Alzheimer (Enamorados y col., 2017; Furqan y col., 2020). Los experimentos con animales han demostrado que el Δ 9-THC aumenta la neurogénesis cerebral, mejora las funciones cognitivas y reduce los niveles de A β y la neurodegeneración. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, el tratamiento con dronabinol (una forma sintética de Δ 9-THC) ha provocado mejoras en el peso corporal y la conducta disruptiva. Otros estudios también han informado de mejoras en los síntomas neuropsiquiátricos y la agitación en pacientes tratados con Δ 9-THC (Abate y col., 2021).

El cannabidiol (CBD) muestra propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias en estudios preclínicos y una mejora en la memoria y la función cognitiva en modelos animales de enfermedad de Alzheimer (EA). Actúa como modulador alostérico negativo/agonista inverso en los receptores CB1 y CB2 y otros receptores celulares. El CBD reduce la hiperfosforilación de la proteína tau y la producción de óxido nítrico, procesos implicados en la patogenia de la EA. Además, modula la función de las células microgliales y reduce la expresión de moléculas inflamatorias en el cerebro. Los estudios clínicos han indicado mejoras en los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA tratados con CBD, lo que respalda su potencial como tratamiento para esta enfermedad neurodegenerativa (Abate y col., 2021).

Tabla 1. Evidencia del uso de cannabinoides en el tratamiento la enfermedad del Alzheimer.

Tipo de estudio	Resultados clave	Referencia
Enfermedad de Alzheimer en modelo animal	Participación de CB2 en el procesamiento de amiloide- β en un modelo de ratón de enfermedad de Alzheimer.	Aso y col. (2016)
Ratones transgénicos con mutación APPswe/PS1 Δ E9	Mejora en el reconocimiento social y de objetos en ratones transgénicos con la mutación APPswe/PS1 Δ E9.	Cheng y col. (2014)
Ratones en modelo de neuroinflamación inducida por amiloide- β	Reducción de la neuroinflamación inducida por amiloide- β y promoción de la neurogénesis en ratones.	Esposito y col. (2011)
Pacientes con enfermedad de Alzheimer	Evaluación del potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en la enfermedad de Alzheimer.	Karl y col. (2012)
Ratones transgénicos con mutación APPswe/PS1 Δ E9	Prevención de la neuroinflamación, reducción de los niveles de β -amiloide y mejora del rendimiento cognitivo en ratones transgénicos.	Martín y col. (2012)
Estudio en modelos animal	Reducción de la inflamación y mejora del aprendizaje y la memoria en ratones con enfermedad de Alzheimer mediante el tratamiento con cannabidiol.	Wu y col. (2013)

CONCLUSIONES

En conclusión, la planta de cannabis ha sido explotada históricamente con un sinnúmero de fines benéficos para la salud humana, destacando su carácter analgésico y antiinflamatorio. Sin embargo, el carácter psicotrópico de esta especie ha creado una estima social que ha dificultado su estudio con fines medicinales. Las semillas de Cannabis de subespecie (cáñamo) está libre de compuestos psicotrópicos como el THC y contienen compuestos con propiedades antioxidantes, que pueden ser neuroprotectores, previniendo el estrés oxidativo en las células neuronales. Se ha demostrado sus efectos como un posible tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer, que afecta a miles de personas en todo el mundo.

REFERENCIAS

Abate, G., Uberti, D., & Tambaro, S. (2021). Potential and limits of cannabinoids in

- Alzheimer's disease therapy. *Biology*, 10(6): 1–21. <https://doi.org/10.3390/biology10060542>
- Alba Tamayo, A.K., & Peña, R. (2021). Therapeutic use of Cannabis sativa in Parkinson's neurodegenerative disease as a pharmacological alternative, in Bogotá Technology Corporation.
- Aso, E., Andrés-Benito, P., Carmona, M., Maldonado, R., & Ferrer, I. (2016). Cannabinoid receptor 2 participates in amyloid- β processing in a mouse model of Alzheimer's disease but plays a minor role in the therapeutic properties of a cannabis-based medicine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(2): 489–500. <https://doi.org/10.3233/JAD-150913>
- Carrasco-Nuñez, N., Cabeza Salinas, M., & Pérez-González, M.L. (2020). In vitro effect of rosemary oil (*Rosmarinus officinalis*) as an inhibitor of acetylcholinesterase activity as an alternative therapy in Alzheimer's Syndrome. *Health Problem*, 26: 93–102. <https://saludproblemaojs.xoc.uam.mx/index.php/saludproblema/article/view/649/644>
- Cheng, D., Low, J.K., Logge, W., Garner, B., & Karl, T. (2014). Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swE}/PS1 Δ E9 mice. *Psychopharmacology*, 231(15): 3009–3017. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3478-5>
- Citti, C., Braghiroli, D., Vandelli, M.A., & Cannazza, G. (2018). Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: A critical review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14:, 565–579. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.003>
- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1): 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- Enamorados, Y., Ilyina, A., Belmares, S., Vargas, A., Martínez, J., & Segura, E. (2017). Mexican plants can be used with an inhibitory effect on the enzyme Acetylcholinesterase as a possible treatment for Alzheimer's disease. *Mexican Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(4): 7–16.
- Espinosa-Jovel, C. (2023). Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations. *Neurology*, 38(1): 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>
- Esposito, G., Scuderi, C., Valenza, M., Togna, G.I., Latina, V., de Filippis, D., Cipriano, M., Carratù, M.R., Iuvone, T., & Steardo, L. (2011). Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLOS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028668>

- Furqan, T., Batool, S., Habib, R., Shah, M., Kalasz, H., Darvas, F., Kuca, K., Nepovimova, E., Batool, S., & Nurulain, SM (2020). Cannabis constituents and acetylcholinesterase interaction: Molecular docking, in vitro studies and association with CNR1 RS806368 and ACHE RS17228602. *Biomolecules*, 10(5): 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom10050758>
- Hann, V., & Chazot, P.L. (2004). G-proteins. *Current Anesthesia and Critical Care*, 15(1): 79–81. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2004.02.004>
- Castro Barragán, J., Daniels García, M., Martínez Visbal, A. (2020). Receptores cannabinoides y vías de modulación de dolor. *Revista Ciencias Biomédicas*, 7(1), 93–103. DOI: 10.32997/rcb-2016-2935
- Karl, T., Cheng, D., Garner, B., & Arnold, J.C. (2012). The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(4): 407–420. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.671812>
- Khazaei, H., Pesce, M., Patruno, A., Aneva, I.Y., & Farzaei, M.H. (2021). Medicinal plants for diabetes associated neurodegenerative diseases: A systematic review of preclinical studies. *Phytotherapy Research*, 35(4): 1697–1718. <https://doi.org/10.1002/ptr.6903>
- Lee, J., Kwon, S., Jin, C., Cho, S.Y., Park, S.U., Jung, W.S., Moon, S.K., Park, J.M., Ko, C.N., & Cho, K.H. (2022). Traditional East Asian Herbal Medicine Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*, 15(2), 1–39. <https://doi.org/10.3390/ph15020174>
- López, G.E.Á., Brindis, F., Niizawa, S.C., & Martínez, R.V. (2014). Cannabis sativa L., a unique plant. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(4):6.
- Maroon, J., & Bost, J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical Neurology International*, 9(1). https://doi.org/10.4103/SNI.SNI_45_18
- Martín, A.M., Brera, B., Spuch, C., & Carro, E. (2012). Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers b-amyloid levels, and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *Journal of Neuroinflammation*, 9(8).
- Mirabal Gómez, R., & Koh, O. (2019). Scientific education and traditional medicine. A comparison between Mexico and South Korea. *Magazine of El Colegio de San Luis*, 19: 39–59. <https://doi.org/10.21696/rcsl9192019916>
- Mooko, T., Bala, A., Tripathy, S., Kumar, C.S., Mahadevappa, C.P., Chaudhary, S., & Matsabisa, M.G. (2021). Cannabis sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In Vitro Cholinesterases and β -Secretase Enzymes Activities:

Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 22(3): 297–309. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210222124349>

Moreno, T., Montanes, F., Tallon, S., Fenton, T., & King, J.W. (2020). Extraction of cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) using high-pressure solvents: An overview of different processing options. *Journal of Supercritical Fluids*, 161: 104850. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104850>

Petrović, M., Debeljak, Ž., Kezić, N., & Džidara, P. (2015). Relationship between cannabinoid content and composition of fatty acids in hempseed oils. *Food Chemistry*, 170: 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.039>

Plancarte-Sánchez, R., Mansilla-Olivares, A., De los Reyes-Pacheco, V.A., & Meneses-González, F. (2019). Therapeutic applications due to the action of cannabinoids. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(3): 307–318. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004928>

Ramírez, C.L., Fanovich, M.A., & Churio, MS (2018). Cannabinoids: Extraction Methods, Analysis, and Physicochemical Characterization. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. (1st ed., Vol. 61). Elsevier BV <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64183-0.00004-X>

Gil-Rodríguez, J.R., Fernanda Herrera-Rojas, M.F., & Mitre-Velasco, Y., Santamaría-Rivas, C. (2020). Compuestos activos en plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana. *Revista RD*, 6(16): 175–200. <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/download/268/254>

Rodríguez-Hernández, A.A., Flores-Soria, F.G., Patiño-Rodríguez, O., & Escobedo-Moratilla, A. (2022). Sanitary Registries and Popular Medicinal Plants Used in Medicines and Herbal Remedies in Mexico (2001–2020): A Review and Potential Perspectives. *Horticulturae*, 8(5):377. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8050377>

Serra Bisbal, JJ, Melero Lloret, J., Martínez Lozano, G., & Fagoaga, C. (2020). Plant species as food antioxidants. *Nereis. Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modeling and Simulation*, 12: 71–90. https://doi.org/10.46583/nereis_2020.12.577

Tlaxca Santamaria, J.F. (2021) Propagación de cannabis: una alternativa en la producción de cannabinoides para su utilización clínica. *RD – ICUAP*, 7 (21): 154 – 164. DOI: 10.32399/icuap.rdic.2448-5829.2021.21.623

Tofiño-Rivera, A.P., Ortega-Cuadros, M., Melo-Ríos, A., & Mier-Giraldo, H.J. (2017). Technological surveillance of aromatic plants: From research to the consolidation of the Colombian agricultural chain. *Corpoica Agricultural Science and Technology*, 18(2): 353–377. https://doi.org/10.21930/rcta.vol18_num2_art:636

Wu, J., Bie, B., Yang, H., Xu, J.J., Brown, D.L., & Naguib, M. (2013). Activation of the CB2 receptor system reverses amyloid-induced memory deficiency. *Neurobiology of Aging*, 34(3): 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.011>