

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cannabis sativa: naturaleza, composición química y usos terapéuticos

Cannabis sativa: Nature, chemical composition and therapeutic uses

Yehidi Medina-Castillo  **Daniel Llamosa-Pérez** 

¹Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia; ²Grupo de Investigación Fundamental y Aplicada en Materiales, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia

RESUMEN. El cáñamo o cannabis (*Cannabis sativa*) es una planta que, durante milenios, ha sido altamente demandada por sus múltiples aplicaciones, tanto medicinales como industriales, incluyendo la fabricación de bioplásticos, textiles, materiales de construcción, filtros de agua, energía y combustibles. Sin embargo, con el tiempo, su uso disminuyó debido a su baja rentabilidad, y posteriormente fue prohibida en gran parte del mundo durante el siglo XX, como resultado de factores económicos, sociales y políticos. Actualmente, la planta está recuperando su relevancia gracias a un cambio de paradigma impulsado por la ciencia, la economía y la sociedad. Diversas investigaciones han demostrado los beneficios de sus compuestos activos, conocidos como cannabinoides (tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabinol, cannabigerol y cannabichromeno), lo que ha favorecido su legalización para fines terapéuticos y medicinales. Además, *Cannabis sativa* posee un amplio potencial en sectores como la industria textil, la energía renovable, la nutrición, la cosmética, la agricultura sostenible y el uso recreativo. Esta revisión aborda su historia, evolución y aplicaciones, destacando su utilidad en el tratamiento de patologías como dolor crónico, cáncer terminal, esclerosis múltiple, epilepsia, ansiedad, depresión, tumores, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

PALABRAS CLAVE: Cannabinoides, *Cannabis* sp., cáñamo, uso medicinal y recreativo, tetrahidrocannabinol.

ABSTRACT. Hemp or cannabis (*Cannabis sativa*) is a plant that, for millennia, has been highly valued due to its multiple applications, both medicinal and industrial, including the production of bioplastics, textiles, construction materials, water filters, energy, and fuels. However, over time its use declined because of low profitability, and it was subsequently prohibited in much of the world during the 20th century as a result of economic, social, and political factors. Currently, the plant is regaining relevance thanks to a paradigm shift driven by science, economics, and society. Several studies have demonstrated the benefits of its active compounds, known as cannabinoids (tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinol, cannabigerol, and cannabichromene), which has favored its legalization for therapeutic and medicinal purposes. Moreover, *Cannabis sativa* holds broad potential in sectors such as the textile industry, renewable energy, nutrition, cosmetics, sustainable agriculture, and recreational use. This review addresses its history, evolution, and applications, highlighting its usefulness in the treatment of conditions such as chronic pain, terminal cancer, multiple sclerosis, epilepsy, anxiety, depression, tumors, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease.

KEYWORDS: Cannabinoids, *Cannabis* sp., hemp, medicinal and recreational use, tetrahydrocannabinol.

Para citar este artículo: Medina-Castillo, Y. & Llamosa-Pérez, D. (2024). *Cannabis sativa: naturaleza, composición química y usos terapéuticos*. *Ciencias Agropecuarias* 10(1), 35-56. <https://doi.org/10.36436/24223484.659>



Recibido: 18/12/2023 Aceptado: 23/01/2024 Publicado en línea: 01/02/2024

Contacto: Yehidi Medina-Castillo - ymedina17@uan.edu.co

Introducción

El cannabis o cáñamo (*Cannabis spp.*) es un grupo de plantas herbáceas de la familia Cannabaceae; cuentan tallos, rectos, huecos, con pocas o sin ramificaciones, crecen durante cuatro a cinco meses alcanzando alturas entre 1-5 metros y 10 a 60 milímetros de diámetro (en condiciones ideales, pueden crecer hasta 1 cm por día), y son cultivadas mayoritariamente en zonas templadas y tropicales (1-4). Por lo general, se distinguen tres especies en el género *Cannabis*: *Cannabis sativa* L., *C. indica* Lam. y *C. ruderalis* Yanish (figura 1); aunque otros autores consideran que existe únicamente la especie *C. sativa* y el resto se tratan de subespecies de esta (2, 5, 6).

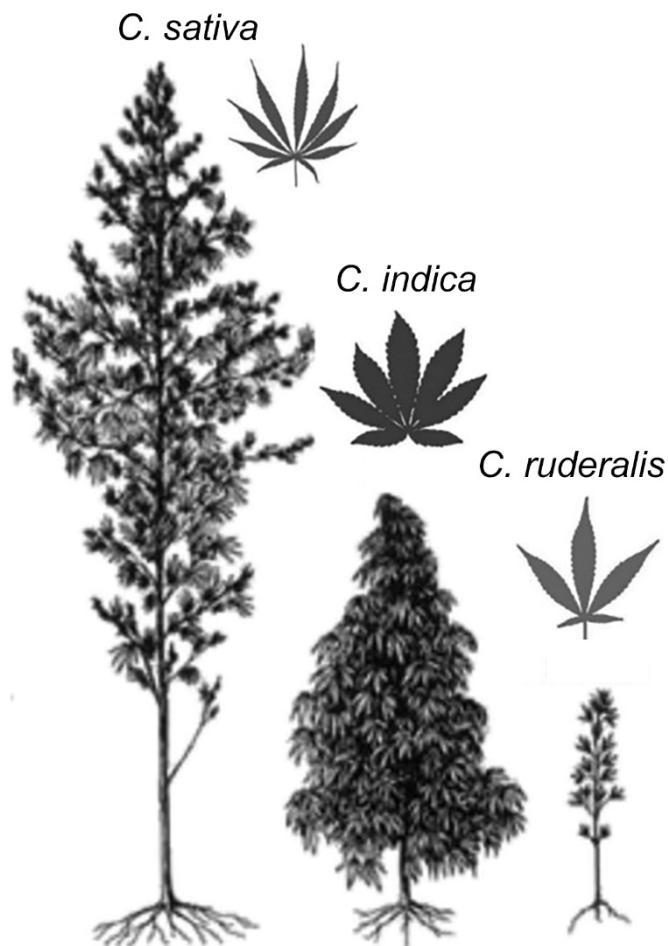


Figura 1. Especies del género *Cannabis*: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*.
Fuente: modificado de (7).

La planta de cannabis presenta tres partes importantes: el tallo, que se compone de una capa externa comparativamente fina (la corteza o epidermis), el floema y el núcleo leñoso (xilema), que rodea a la médula (3); las otras dos partes a considerar son las hojas y las flores, que son de gran interés debido a la presencia de sus metabolitos secundarios. Las flores poseen dos morfologías: femenina y masculina (figura 2), siendo la flor femenina la que contiene el mayor reservorio de cannabinoides localizados en su superficie, a diferencia de la flor masculina, la cual es responsable de procesos reproductivos (8, 9).



Figura 2. Diferencias entre plantas y flores femeninas y masculinas en plantas de *C. sativa*.
Fuente: tomado de (10).

Las principales diferencias entre las tres especies del género *Cannabis* son las siguientes:

Cannabis sativa: plantas altas (hasta 6 m), tallos suaves y huecos con enramado débil y entrenudos largos; peciolos cortos, usualmente 5 a 9 folíolos lanceolados por hoja de hasta 136 mm de largo; racimos con entrenudos largos, superficie opaca verde claro a oscuro, semillas usualmente adheridas a la planta cuando madura. Cultivadas para fibras, aceite y a veces para la producción de sustancias psicoactivas (3).

Cannabis indica: plantas más bajas (hasta 3 m), tallos suaves y casi sólidos, enramado fuerte con entrenudos más cortos; usualmente 7 a 11 folíolos lanceolados y angostos por hoja, hasta 92 mm de largo, superficie verde-marrón y con o sin vetas; semillas usualmente adheridas a la planta cuando madura. Cultivada principalmente por sus componentes psicoactivos, pero también usadas para fibras y aceite (3).

Cannabis ruderalis: plantas pequeñas (usualmente 0,5 m), tallos suaves y huecos, ocasionalmente sin ramas; peciolos cortos, usualmente 5 a 7 folíolos elípticos por hoja, hasta 60 mm de largo, superficie opaca verde y veteada, lámina de absorción carnosa con células productoras de aceite; semillas fácilmente liberadas en plantas. No usualmente cultivada (3).

Antecedentes históricos del cannabis

Los inicios del cultivo de cannabis estaban enfocados en su aprovechamiento para la obtención de fibras textiles, como alimento y como planta medicinal en China hace unos 6.000 años (11-13). Posteriormente, se utilizó para la fabricación de cuerdas, redes de pesca y papel; este descubrimiento hizo que el cáñamo se expandiera fuera de Asia pocos siglos después, hacia Europa y América, desempeñando así un rol importante en la colonización y en diversas rutas de comercio (3, 14).

Con el tiempo, la introducción de maquinaria especializada y el auge del algodón a nivel mundial desplazaron a los productos fabricados con cáñamo, debido a que el proceso de fabricación de fibras de algodón resultó más rápido y rentable. Como consecuencia, la demanda del cáñamo disminuyó drásticamente, haciendo que la mano de obra para su cultivo dejara de ser económicamente viable (14).

Estados Unidos, a partir de la década de 1930, decidió prohibir en su territorio el cultivo, consumo y uso del cannabis para cualquier propósito, incluyendo las especies *C. sativa* y *C. indica*, que son las más utilizadas con fines medicinales y recreativos (3); mientras que *C. ruderalis* apenas se emplea en medicina y no es comúnmente consumida con fines recreativos (15). En cuanto al cáñamo industrial, este proviene principalmente de *C. sativa*, mientras que las otras dos especies tienen un uso limitado en la industria (13). La prohibición generalizada iniciada por Estados Unidos posteriormente fue adoptada por la mayoría de los países, afectando el uso del cannabis medicinal, colocándolo bajo restricciones legales estrictas (3, 7, 16).

El cultivo de cannabis casi desaparece por completo en Estados Unidos en la primera mitad del siglo XX, sin embargo, a partir de la segunda guerra mundial, naciones como

Canadá, Alemania, Gran Bretaña, Australia y Nueva Zelanda, levantaron la prohibición del cultivo, manteniendo la exclusión de uso y comercialización de sus productos alimenticios derivados (3, 17).

La legalización para el libre uso y consumo del cannabis es atribuida principalmente a las investigaciones académicas sobre el uso terapéutico de la planta y sus derivados, las cuales, han tomado mayor relevancia en el nuevo milenio (14). De esta manera, en la actualidad, las sociedades están dándole otro enfoque estos cultivos, resaltando los beneficios de su consumo y mitigando así los riesgos que puede llegar a presentar si no se le da un buen uso (14, 18). Para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios de la legalización, se plantea enfocar las investigaciones en las diferentes especies de *Cannabis* y colaborar con el sector salud, los organismos regulatorios y diferentes actores científicos, académicos, industriales, jurídicos, económicos, civiles y políticos para guiar las mejores prácticas, potenciando su uso medicinal (14).

Además, a partir de *Cannabis sativa* se obtienen fibras vegetales con una amplia variedad de aplicaciones: las fibras del núcleo interno de los tallos se utilizan como material de construcción, mientras que las fibras externas son ideales para la producción de papeles de alta calidad, materiales de aislamiento y biocompuestos (19, 20). Actualmente, estas fibras están en alta demanda debido a su versatilidad y múltiples usos dentro de los marcos legales establecidos (3, 19, 20).

Composición química

Se han identificado más de 545 compuestos químicos derivados de las plantas de cannabis, entre los que se encuentran los fitocannabinoides (conocidos como terpenofenólicos C²¹ o C²²) (9, 21–24) (figura 3), además de alkanos, azúcares, compuestos nitrogenados (como alcaloides de espermidina o muscarina), flavonoides, fenoles no cannabinoides, fenilpropanoides, esteroides, ácidos grasos, así como 140 terpenos diferentes que son predominantemente monoterpenos como β-mirceno, α- y β-pineno, α-terpinoleno, sesquiterpenos como el β-cariofileno, di y triterpenos, entre otros compuestos comunes (21, 22, 25, 26).

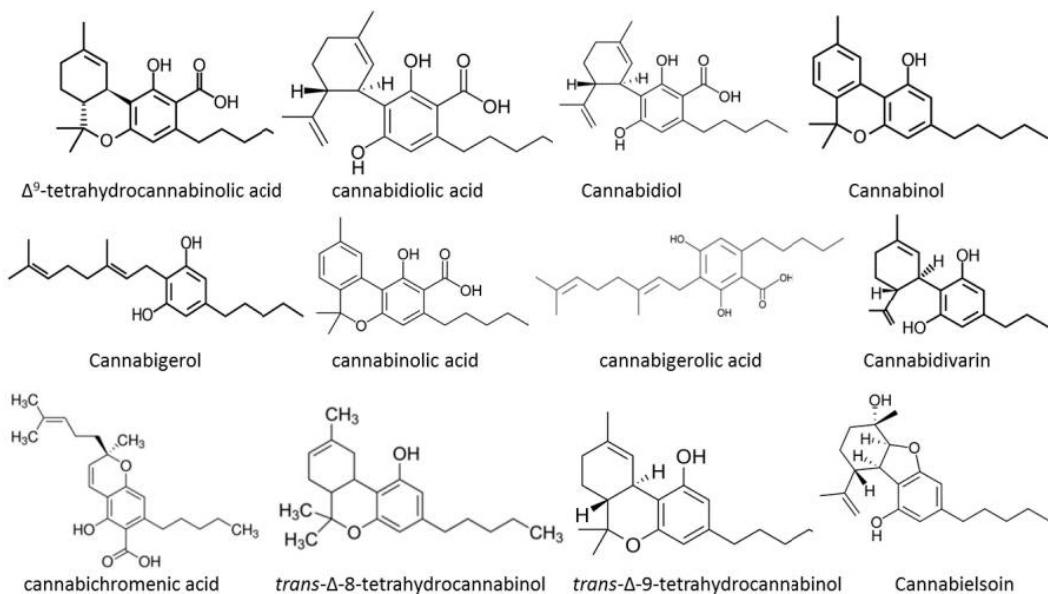


Figura 3. Algunos cannabinoides naturales de la planta de cannabis.

Fuente: modificado de (8).

De los más de 500 cannabinoides identificados hasta el momento, se ha establecido que el más potente en términos de actividad psicoactiva es el *trans* - Δ -9-tetrahidrocannabinol o THC (9, 23, 27). Existen, además, cuatro estereoisómeros del THC, siendo el isómero (-) *trans* el que se produce de forma natural más comúnmente, con una menor proporción de Δ 8-THC (27). También suelen estar presentes, a veces en grandes cantidades, dos sustancias estructuralmente relacionadas conocidas como THCA: el ácido Δ 9-tetrahidrocannabinol-2-oico y el ácido Δ 9-tetrahidrocannabinol-4-oico (8); la exposición a calor (proceso conocido como descarboxilación) convierte parcialmente el THCA en THC (8). Otros compuestos relacionados incluyen el cannabidiol o CBD (28) y el cannabinol o CBN, este último particularmente en muestras envejecidas, y que presenta efectos farmacológicos diferentes a los atribuidos al THC (29–31).

Esta diversidad de compuestos químicos hace que el cannabis sea la planta con efectos psicoactivos más utilizada a nivel global, con estimaciones actuales de consumo recreativo por parte de 4% de la población mundial entre los 15 y 64 años (8, 32) y con evidencias históricas de su uso desde hace más de 2.500 años (8, 33). Las prácticas en las que se involucra el uso de marihuana siguen siendo ilegales en la mayoría de los países debido al sobreuso de algunos cannabinoides psicoactivos, como el THC, que, en leves

casos, causa psicosis y otros trastornos mentales (8, 34). No obstante, en los últimos años, el uso recreativo controlado está total o parcialmente legalizado en ciertos países o regiones como Canadá, algunos estados de Estados Unidos, Georgia, Uruguay, Sudáfrica y Australia; así mismo, se ha despenalizado en otras naciones (34). A pesar de los aspectos controversiales de su uso, las aplicaciones terapéuticas estas plantas son muy prometedoras (8, 23).

Usos medicinales

La implementación de *Cannabis* spp. con propósito medicinal tiene una larga historia, han sido utilizadas por sus propiedades terapéuticas por múltiples culturas antiguas, principalmente la cultura China, donde se evidencian sus primeros usos (35). Posteriormente, en el Antiguo Egipto (1700 a. C.), se utilizó como tratamiento para los ojos (posiblemente como agente antiinflamatorio) (36) y en la India como tratamiento para la ansiedad (14). De esta manera, la medicina temprana descubrió muchos extractos de plantas con propiedades farmacológicas (como el cannabis) y que aún son utilizados hoy en día (5, 36). Sin embargo, en el siglo XX, el uso médico de estas plantas encontró un traspié, ya que en 1961 se incluyó al cannabis en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas, donde se clasificó como una droga que no presenta usos médicos (37, 38).

La utilización de marihuana con fines medicinales sigue siendo controvertido a pesar de los avances en su conocimiento científico y su uso a nivel internacional (13). De esta manera, especialmente desde inicios del nuevo milenio, ha resurgido un interés en la comunidad médica y científica por el uso del cannabis para manejar diversas patologías (cuyos síntomas mejoran o se atenúan con el empleo de compuestos cannabinoides), como dolor crónico, dolor oncológico, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos neurológicos, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, entre otras (35, 39).

La clasificación del cannabis como droga retrasó las investigaciones clínicas aplicadas (39). El primer descubrimiento de aplicabilidad médica del cannabis ocurrió a

finales de la década de 1980: en 1988, el equipo de investigadores liderado por Allyn Howlett y William Devane hizo descubrimientos sobre el sistema de receptores de cannabinoides en el cerebro y el cuerpo humano, el cual implicaba el control de funciones biológicas importantes, como la cognición, la memoria, el dolor, el sueño y el funcionamiento inmunitario, especialmente de la homeostasis (40).

A mediados de la década de 1990, Estados Unidos respondió a la demanda de *Cannabis* spp. mediante la aprobación de referendos que legalizaban su uso medicinal en personas con diferentes patologías y condiciones, como dolor crónico, cáncer terminal y esclerosis múltiple (35), gracias a investigaciones previas donde se reportó haber sido utilizadas por primera vez para tratar el dolor, la epilepsia, la neuralgia y la pediculosis (5).

El cannabis podría regularse para aplicaciones médicas mediante el planteamiento de programas de acceso especiales o como un medicamento natural a base de plantas, lo que permitiría ayudar en el tratamiento de varias enfermedades (41). Entre sus aplicaciones médicas, se ampliará información sobre algunas de las patologías y condiciones previamente mencionadas, donde se ha evidencia las propiedades medicinales de la marihuana y los cannabinoides en ensayos clínicos (42), como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Reportes de usos médicos de compuestos aislados de *Cannabis sativa*

Compuesto bioactivo aislado	Bioactividad/Usos	Referencias
Tetrahidrocannabinol (THC)	Efectos antioxidantes, antipruriginosos y antiinflamatorios.	(43, 44)
Cannabidiol (CDB)	Propiedades anticonvulsivas, antiinflamatorias, inmunsupresoras, antioxidantes y antipsicóticas.	(45–47)
Cannabigerol (CB0047)	Efectos antifúngicos, anticancerígenos, antidepresivos, antihipertensivos leves, analgésicos y antieritémicos.	(43, 48)
Cannabichromeno (CBC)	Antiinflamatorio y analgésico.	(43)
Cannabinol (CBN)	Actividad sedante, anticonvulsivante, antiinflamatoria, antibiótica y anti-MRSA.	(43)
Tetrahidrocannabivarina (THCV)	Anticonvulsivo.	(43)
Ácido tetrahidrocannabinólico (THCA)	Efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, neuroprotectores, antineoplásicos y antieméticos.	(43, 49)

Cannabidavarina (CBDV)	Propiedades anticonvulsivas (antiepilépticas) y antieméticas.	(50)
Ácido cannabidiólico (CBDA)	Efectos antieméticos.	(49, 51)
β-mirceno	Agente sedante antiinflamatorio y analgésico.	(52, 53)
D-limoneno	Agente fuertemente ansiolítico, antidepresivo, antibiótico y anticancerígeno.	(54, 55)
β-ocimeno	Actividad anticonvulsiva, actividad antifúngica, actividad antitumoral y resistencia a plagas.	(54, 55)
γ-terpineno	Actividad antiinflamatoria, antioxidante y antiproliferativa.	(56, 57)
α-terpineno	Antioxidante.	(43)
α-pineno	Efectos antiinflamatorios, broncodilatadores, antimicrobianos y ansiolíticos.	(43, 52, 58)
Linalol	Efectos analgésico y anticonvulsivo, ansiolítico, antidepresivo, antiglutamatérgico, antileishmaniano, anticancerígeno, antinociceptivo y antidepresivo.	(53, 59, 60)
α-felandreno	Efectos antinociceptivos, antidepresivos, antiartríticos y alérgicos y antihiperalgésicos.	(61–63)
Terpinoleno	Efectos antifúngicos y larvicias, antinociceptivos, antiinflamatorios, antioxidantes y anticancerígenos.	(64, 65)
β-cariofileno	Actividades cardioprotectoras, hepatoprotectoras, gastroprotectoras, neuroprotectoras, nefroprotectoras, antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, antipruriginosas e inmunomoduladoras.	(66–68)
Óxido de cariofileno	Efectos antifúngicos, insecticidas/antialimentarios y antiplaquetas.	(43)
β-elemeno	Anticancerígeno y antitumoral.	(69)
Guaiol	Efectos antiinflamatorios, antioxidantes, anticancerígenos, antirreumáticos, antisépticos, diaforéticos, diuréticos y laxantes.	(43, 70)
Friedelin	Agente antiinflamatorio, antipirético y antituberculoso.	(71, 72)
Epifriedelanol	Antioxidante.	(73)
Canflavina A y B	Agente antiinflamatorio, neoplásico, antioxidante, neuroprotector, antiparasitario y antiviral.	(21, 43, 52)
Apigenina	Propiedades ansiolíticas y estrogénicas, efectos antitumorales, antioxidantes, antiinflamatorios, antiosteoporosis y de regulación inmune.	(21, 74)
Vitexina e isovitexina	Efectos antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios, antidiabéticos, antimicrobianos, antivirales, antihiperalgésicos y neuroprotectores.	(75)
Quercetina	Efectos anticancerígenos/antiproliferativos, antioxidantes/antienvejecimiento, antivirales,	(6)

	antiinflamatorios, cardioprotectores, protectores de la piel, anticoagulantes y antiplaquetarios.	
Luteolina	Efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antioxidantes.	(76)
Lignanos	Actividades antioxidantes, antivirales, antidiabéticas, antitumorales y antíobesidad.	(21)

Fuente: (41)

Casos clínicos

Los estudios indican que algunas condiciones médicas, dolencias y enfermedades mejoran con el uso de cannabinoides, siempre que sean utilizados como un tratamiento complementario, lo que significa que se añaden a terapias médicas convencionales en vez de emplearse por sí solos (14, 41, 42, 77). A continuación, se presentan algunos casos de enfermedades, dolencias y síntomas tratados con diferentes compuestos extraídos de *Cannabis spp.*

Cáncer

El cáncer se genera debido a que algunas células se multiplican descontroladamente al perder la posibilidad de realizar apoptosis (muerte celular programada) y tienden a diseminarse a diferentes órganos y partes del cuerpo (78). Un ejemplo claro es el uso de extractos cannábicos en la atención de pacientes sometidos a quimioterapia, pues se ha encontrado que el uso de cannabinoides puede hacer más efectivo el uso de quimiofármacos, particularmente al momento de generar resistencia a la quimioterapia, revirtiéndola y haciendo que las células cancerígenas sean nuevamente sensibles nuevamente al tratamiento (77).

El uso de cannabinoides genera otros beneficios a estos pacientes, como evitar los efectos secundarios a esa terapia no dirigida (que afecta también a células sanas de rápida replicación), volviendo *Cannabis sp.* no sólo un elemento coadyuvante a la quimioterapias, sino también un tratamiento adicional clave para mejorar el pronóstico del paciente (77). Adicionalmente, se ha dado a saber que el consumo de cannabinoides puede ayudar con síntomas relacionados con el cáncer y sus tratamientos: control del dolor, estímulo del apetito, reducción de la ansiedad y mejora del sueño, como lo demuestran Mücke y

colaboradores (79), reconociendo la eficacia, la tolerancia y la seguridad de los cannabinoides en la medicina paliativa.

Antieméticos

El cannabis puede ser utilizado en pacientes con náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia, como lo demuestra el estudio de la Academia Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) de Estados Unidos, quienes emplearon THC administrado por vía oral como fármaco para tratar estos síntomas, demostrando que este compuesto es eficiente para controlar estos síntomas que son inducidos por la quimioterapia (en comparación a los controles utilizados), disminuyendo así sus efectos en este tipo de tratamientos (39, 78, 80).

Dolor neuropático y espasticidad en esclerosis múltiple

Como se sabe, la esclerosis múltiple es un trastorno neurodegenerativo ocasionado por un daño a los nervios que interrumpe la comunicación entre el cuerpo y el cerebro (81). Así, se ha evaluado la eficiencia de los cannabinoides para esta patología, especialmente en el tratamiento de espasmos musculares y dolor neuropático. Un medicamento que se ha probado para este caso, que contiene proporcionales iguales de THC y CBD, conocido como nabiximol en administración de pulverización bucal (82). Revisiones como las de Collin (2010) y Novotna (2011) mostraron que pacientes que recibieron el nabiximol mostraron menor contracción y rigidez muscular que los que recibieron el placebo (81, 82).

Enfermedades cardiovasculares

Estas enfermedades suelen ser fenómenos agudos que se deben, sobre todo, a obstrucciones en los vasos sanguíneos que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro (83). La taquicardia o frecuencia elevada alta, por ejemplo, puede tratarse con THC gracias a que esta molécula se une a los múltiples receptores de cannabinoides CB1 (que se expresan en el cerebro, tejidos periféricos, músculo cardíaco, el tejido hepático, el tracto gastrointestinal y el endotelio vascular) y CB2 (que se expresan principalmente en células inmunitarias) (83, 84).

La anandamida, por otro lado, ha sido investigada por sus efectos vasodilatadores en la arteria mesentérica en modelos *in vivo*, debido a la activación de los canales iónicos TRPV1 de las células mediada por la anandamida (83). Además, el THC puede producir vasodilatación independientemente de las vías mediadas por los receptores CB1 y CB2, activando el canal del receptor potencial transitorio de anquirina tipo 1 (TRPA1), lo genera un efecto positivo en los casos de embolias, trombos u obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro (85).

Epilepsia infantil intratable

Los ataques epilépticos en niños con síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut causados por lesiones cerebrales generadas por infecciones, traumas y/o mutaciones genéticas, han sido tratados con CBD, encontrándose una mayor reducción de la frecuencia de este tipo de crisis en comparación a placebos con medicamentos contra la epilepsia (86).

Glaucoma

Es una enfermedad ocular que causa perdida de visión o ceguera debido a un daño en el nervio óptico (42). Se ha reportado que los receptores CB1 y CB2 se expresan en la retina y, por tanto, los cannabinoides -a través de la activación de estos receptores- son capaces de disminuir la presión intraocular propia y evitar la disminución de la capacidad visual (42).

Usos médicos de cannabinoides aprobados

El uso terapéutico de *Cannabis sativa* ha experimentado avances significativos en diversas regiones del mundo desde la década de 1980 en diversas regiones del mundo. En 1985, Estados Unidos aprobó el uso médico de dos cannabinoides sintéticos con efectos similares al THC en forma de comprimidos o tabletas: el dronabinol (Marinol), para la disminución de náuseas y vómito en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, y la nabilona (Cesamet), como un estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el SIDA (87, 88).

En junio de 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó el uso de un producto de CBD (Epidiolex) para tratar pacientes con síndromes de Lennox- Gastaut y de Dravet (88, 89). En otros países, como Reino Unido, se aprobó el uso de nabiximol

(Sativex) para tratar espasmos musculares en pacientes de esclerosis múltiple (87). El resumen de los medicamentos derivados de compuestos cannábicos de uso legal se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Cannabinoides farmacéuticos aprobados para uso medicinal

Cannabinoide	Composición	Nombre comercial	Vía de administración	Indicación
Dronabinol	Delta-9 THC (sintético)	Marinol	Vía oral, en capsulas	Náuseas y vómitos
Nabilona	Cannabinoide sintético que imita los efectos de THC	Cesamet	Vía oral, en capsulas	Náuseas y vómitos; estimulación del apetito
Nabiximol	Extracto de cannabis con THC y CBD	Sativex	Vía oral, en aerosol para mucosas	Espasticidad muscular y dolor (en esclerosis múltiple)
CBD	CBD extraído de plantas de cannabis	Epidiolex	Aceite de uso oral	Epilepsia en pacientes mayores de 2 años (síndromes Lennox-Gastaul y Dravet)

Fuente: (87-89).

Estados Unidos

En Estados Unidos, la legalización del cannabis varía entre estados: actualmente, 23 estados permiten su uso recreativo y medicinal, mientras que 33 estados han legalizado su uso medicinal (90), lo que ha llevado a que la administración federal haya mostrado interés en reclasificar el cannabis para resolver discrepancias entre las leyes federales y estatales. Un estudio reciente indica que el consumo de cannabis (especialmente el recreativo) ha superado al del alcohol en el país (90).

Latinoamérica

Varios países latinoamericanos han avanzado en la regulación del cannabis medicinal. Argentina, Chile, Perú, Paraguay y Colombia han legislado sobre su uso entre 2015 y 2017; estas leyes permiten el uso de cannabis para tratar diversas condiciones médicas, aunque la implementación y el acceso varían según el país (91).

En Brasil, por otro lado, el uso medicinal del cannabis está permitido bajo estrictas regulaciones. En 2022, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) aprobó la comercialización de productos a base de cannabis para tratar enfermedades como epilepsia refractaria y esclerosis múltiple, no obstante, el acceso a estos tratamientos sigue siendo limitado y costoso para muchos pacientes (92).

Colombia

Colombia ha sido pionera en la región en la regulación del cannabis medicinal: en 2016, se aprobó la Ley 1787, que permite el uso de cannabis para fines médicos y científicos (93). Desde entonces, se han establecido normativas para la producción, distribución y exportación de productos derivados del cannabis. Entre enero y mayo de 2021, las exportaciones de cannabis medicinal de Colombia sumaron US\$2,2 millones, con Reino Unido, Australia, Estados Unidos e Israel como los principales compradores (94).

Uso terapéutico en animales

El cannabidiol (CBD) ha sido objeto de estudios en medicina veterinaria debido a sus propiedades terapéuticas potenciales y a que no presenta reacciones psicoactivas (a diferencia del THC), encontrando efectos antiinflamatorios, analgésicos, ansiolíticos y anticonvulsivos en animales de compañía, como perros y gatos (95). Por ejemplo, un estudio en Ecuador encontró que la mayoría de los veterinarios tienen una percepción positiva sobre el uso terapéutico del CBD en animales (95). Sin embargo, la evidencia científica aún es limitada, y se requieren más estudios para establecer protocolos de dosificación seguros y efectivos. Es esencial que los propietarios de mascotas consulten con un veterinario antes de administrar productos de CBD a sus animales.

Conclusiones

Cannabis sativa ha experimentado un resurgimiento en su uso, tanto medicinal como recreativo, gracias a los avances científicos que han demostrado sus múltiples beneficios terapéuticos. Aunque su cultivo y uso fueron prohibidos en el pasado debido a preocupaciones legales y de rentabilidad, investigaciones recientes sobre los

cannabinoides han impulsado la legalización de la planta para fines médicos (y algunas veces recreativos) en varios países. Esta revisión ha evidenciado cómo los compuestos del cannabis, como el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, desde el dolor crónico hasta trastornos neurológicos como la epilepsia y la esclerosis múltiple. A pesar de la controversia que sigue rodeando su uso recreativo, los estudios clínicos actuales confirman su potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, consolidando el papel del cannabis en la medicina moderna.

Agradecimientos

Se extiende un sincero reconocimiento a los revisores de este manuscrito por sus valiosos comentarios y sugerencias que contribuyeron significativamente a mejorar la calidad del manuscrito.

Financiamiento

Los autores no declaran fuente de financiamiento para la realización de este artículo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Utilización de Inteligencia Artificial

Los autores declaran que no se emplearon herramientas de generación de contenido por Inteligencia Artificial para la elaboración del artículo.

Referencias

1. Farag S, Kayser O. The cannabis plant: botanical aspects. En: Preedy V, editor. *Handbook of cannabis and related pathologies*. Elsevier; 2017. 3-12 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
2. Cohen K, Weinstein A. The effects of cannabinoids on executive functions: Evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2018; 8(3): 40. <https://doi.org/10.3390/brainsci8030040>

3. Fassio A, Rodríguez M, Ceretta S. Cáñamo (*Cannabis sativa* L.). Montevideo, Uruguay; 2013.
4. Sirikantaramas S, Taura F, Morimoto S, Shoyama Y. Recent advances in *Cannabis sativa* research: Biosynthetic studies and its potential in biotechnology. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2007; 8(4): 237–243. <https://doi.org/10.2174/138920107781387456>
5. Bonini S, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu, A. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. Journal of Ethnopharmacology. 2018; 227: 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
6. Sharma A, Kashyap D, Sak K, Tuli H, Sharma A. Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: A review of research and patents. Pharmaceutical Patent Analyst. 2018; 7(1): 15–32. <https://doi.org/10.4155/ppa-2017-0030>
7. Hartsel J, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. *Cannabis sativa* and Hemp. En: Gupta R, editor. Nutraceuticals - Efficacy, safety and toxicity. Elsevier; 2016. 735–754 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X>
8. Pattnaik F, Nanda S, Mohanty S, Dalai A, Kumar V, Ponnusamy S, Naik, S. Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. Chemosphere. 2022; 289: 133012. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133012>
9. Thomas B, ElSohly M. Biosynthesis and pharmacology of phytocannabinoids and related chemical constituents. En: Thomas B, ElSohly M, editors. The analytical chemistry of Cannabis. Elsevier; 2016. 27–41 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804646-3.00002-3>
10. Sumpter L. Understanding male, female, and hermaphrodite cannabis. Royal Queen Seeds [Internet]. 2021 [citado 2023 Oct. 22] Disponible en: <https://www.royalqueenseeds.com/blog-cannabis-plants-male-female-and-hermaphrodite-n513>
11. Clarke R. Botany of the genus *Cannabis*. En: Ranalli P, editor. Advances in hemp research. CRC Press; 1999. 1–19 p.
12. Roulac J. Hemp horizons: The comeback of the world's most promising plant. Madison, WI, EEUU: Chelsea Green Pub; 1997. 1–226 p.
13. Russo E. History of *Cannabis* and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chemistry & Biodiversity. 2007; 4(8): 1614–1648. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790144>
14. Johnson J, Colby A. History of *Cannabis* regulation and medicinal therapeutics: It's complicated. Johnson. 2023; 45(6): 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.04.011>
15. Sharma A, Rajput M, Manzoor J. *Cannabis sativa*: History, cultivation, and medicine. En: Sharma A, Rajput M, Manzoor J, editors. *Cannabis sativa* cultivation, production, and applications in pharmaceuticals and cosmetics. 2023. 1–28 p. <https://doi.org/10.4018/978-1-6684-5718-4.ch001>
16. Dalli M, Azizi S, Azghar A, Saddari A, Benaissa E, Lahlou Y, et al. *Cannabis sativa* L.: A comprehensive review on legislation, decriminalization, phytochemistry, antimicrobial activity, and safety. Journal of Food and Drug Analysis. 2023; 31(3): 408–435. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3471>
17. Merfiles C. Industrial hemp and its potential for New Zealand. 1999.
18. Hussain T, Jeena G, Pitakbut T, Vasilev N, Kayser O. *Cannabis sativa* research trends, challenges, and new-age perspectives. iScience. 2021; 24(12): 103391. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103391>

19. Prade T. Industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) – A high-yielding energy crop [Tesis doctoral]. [Alnarp, Suecia]: Swedish University of Agricultural Sciences; 2011.
20. Prade T, Svensson S, Mattsson J. Energy balances for biogas and solid biofuel production from industrial hemp. *Biomass and Bioenergy*. 2012; 40: 36–52. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2012.01.045>
21. Andre C, Hausman J, Guerriero G. *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*. 2016; 7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
22. ElSohly M, Radwan M, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. En: Kinghorn A, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Phytocannabinoids - Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol 103. Springer, Cham.; 2017. 1–36 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
23. Solymosi K, Kofalvi A. Cannabis: A treasure trove or Pandora's box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2017; 17(13): 1223–1291. <https://doi.org/10.2174/1389557516666161004162133>
24. Brown T. Design thinking. *Harvard Business Review*. 2008; 86(6): 84–92.
25. Flores-Sanchez I, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochemistry Reviews*. 2008; 7(3): 615–639. <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>
26. ElSohly M, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*. 2005; 78(5): 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>
27. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiological Reviews*. 2016; 96(4): 1593–1659. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>
28. Turner C, ElSohly M. Biological activity of cannabichromene, its homologs and isomers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981; 21(S1): 283S-291S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02606.x>
29. Brenneisen R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other *Cannabis* constituents. En: ElSohly M, editor. *Marijuana and the cannabinoids*. Totowa, NJ, EEUU: Humana Press; 2007. 17–49 p. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2
30. ElSohly M. *Marijuana and the cannabinoids*. ElSohly M, editor. Totowa, NJ, EEUU: Humana Press; 2007. 322 pp. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9>
31. Popescu-Spineni D, Moldoveanu A, Bordea E, Pop-Tudose M, Munteanu A. *Phytocannabinoids. Revue Roumaine de Chimie*. 2021; 66(8–9): 687–699.
32. Protti M, Brighenti V, Battaglia M, Anceschi L, Pellati F, Mercolini L. Cannabinoids from *Cannabis sativa* L.: A new tool based on HPLC–DAD–MS/MS for a rational use in medicinal chemistry. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2019;10(4): 539–544. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.8b00571>
33. Donahue M. Earliest evidence for cannabis smoking discovered in ancient tombs. *National Geographic*. 2019.
34. Pearce D, Mitsouras K, Irizarry K. Discriminating the effects of *Cannabis sativa* and *Cannabis indica*: A web survey of medical cannabis users. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014; 20(10): 787–791. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0190>

35. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Medical use of cannabis and cannabinoids. Luxemburgo, Luxemburgo; 2018.
36. Friedman D, Sirven J. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 70: 298–301. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.033>
37. Kalant H. Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Research and Management*. 2001; 6(2): 80–91. <https://doi.org/10.1155/2001/469629>
38. Pisanti S, Bifulco M. Modern history of medical cannabis: From widespread use to prohibitionism and back. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017; 38(3): 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.002>
39. NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, D.C., EEUU: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; National Academies Press; 2017. <https://doi.org/10.17226/24625>
40. Osakwe O. Pharmaceutical regulation: The role of government in the business of drug discovery. En: Osakwe O, Rizvi S, editors. *Social aspects of drug discovery, development and commercialization*. Londres, Reino Unido: Elsevier Academic Press; 2016. 3–27 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802220-7.00001-6>
41. Odieka A, Obuzor G, Oyedele O, Gondwe M, Hosu Y, Oyedele A. The medicinal natural products of *Cannabis sativa* Linn.: A review. *Molecules*. 2022; 27(5): 1689. <https://doi.org/10.3390/molecules27051689>
42. Covarrubias-Torres N. Uso medicinal de la marihuana. *Anestesia en México*. 2019; 31(2): 49–58.
43. Russo E, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. En: Kendall D, Alexander S, editores. *Advances in Pharmacology*, Volume 80: Cannabinoid Pharmacology. Elsevier Academic Press; 2017. 67–134 p. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
44. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in Lipid Research*. 2011; 50(2): 193–211. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.01.001>
45. McGuire P, Robson P, Cubala W, Vasile D, Morrison P, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018; 175(3): 225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>
46. Parker L, Rock E, Limebeer C. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163(7): 1411–1422. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x>
47. Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al. Cannabidiol for the prevention of Graft-versus-Host-Disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Results of a phase II study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21(10): 1770–1775. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.018>
48. Brierley D, Samuels J, Duncan M, Whalley B, Williams C. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology*. 2016; 233(19–20): 3603–3613. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4397-4>

49. Rock E, Kopstick R, Limebeer C, Parker L. Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 170(3): 641–648. <https://doi.org/10.1111/bph.12316>
50. Rosenberg E, Tsien R, Whalley B, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015; 12(4): 747–768. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>
51. Rock E, Parker L. Effect of low doses of cannabidiolic acid and ondansetron on LiCl-induced conditioned gaping (a model of nausea-induced behaviour) in rats. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 169(3): 685–692. <https://doi.org/10.1111/bph.12162>
52. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R, Busardò F, del Rio A. Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. *Medicina*. 2020; 56(5): 237. <https://doi.org/10.3390/medicina56050237>
53. Russo E. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163(7): 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
54. Bomfim L, Menezes L, Rodrigues A, Dias R, Gurgel Rocha C, Soares M, et al. Antitumour activity of the microencapsulation of *Annona vepretorum* essential oil. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016; 118(3): 208–213. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12488>
55. Ramalho T, Pacheco de Oliveira M, Lima A, Bezerra-Santos C, Piuvezam M. Gamma-terpinene modulates acute inflammatory response in mice. *Planta Medica*. 2015; 81(14): 1248–1254. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546169>
56. Cascone P, Iodice L, Maffei M, Bossi S, Arimura G, Guerrieri E. Tobacco overexpressing β -ocimene induces direct and indirect responses against aphids in receiver tomato plants. *Journal of Plant Physiology*. 2015; 173: 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2014.08.011>
57. Fitsiou E, Anestopoulos I, Chlichlia K, Galanis A, Kourkoutas I, Panayiotidis M, et al. Antioxidant and antiproliferative properties of the essential oils of *Satureja thymbra* and *Satureja parnassica* and their major constituents. *Anticancer Research*. 2016; 36(11): 5757–5764. <https://doi.org/10.21873/anticanres.11159>
58. Kasuya H, Okada N, Kubohara M, Satou T, Masuo Y, Koike K. Expression of BDNF and TH mRNA in the brain following inhaled administration of α -pinene. *Phytotherapy Research*. 2015; 29(1): 43–47. <https://doi.org/10.1002/ptr.5224>
59. Russo E. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 70: 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.040>
60. Han H, Cho Y, Cho S, Byeon Y, Jeon H, Kim H, et al. Linalool-incorporated nanoparticles as a novel anticancer agent for epithelial ovarian carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2016; 15(4): 618–627. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0733-T>
61. Piccinelli A, Santos J, Konkiewitz E, Oesterreich S, Formagio A, Croda J, et al. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, α -phellandrene, and essential oil from *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. *Nutritional Neuroscience*. 2015; 18(5): 217–224. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000119>
62. Siqueira H, Neto B, Sousa D, Gomes B, da Silva F, Cunha F, et al. α -Phellandrene, a cyclic monoterpenene, attenuates inflammatory response through neutrophil migration inhibition and

- mast cell degranulation. *Life Sciences.* 2016; 160: 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.008>
63. Lima D, Brandão M, Moura J, Leitão J, Carvalho F, Miúra L, et al. Antinociceptive activity of the monoterpene α -phellandrene in rodents: Possible mechanisms of action. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2012; 64(2): 283–292. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01401.x>
64. Turkez H, Aydin E, Geyikoglu F, Cetin D. Genotoxic and oxidative damage potentials in human lymphocytes after exposure to terpinolene in vitro. *Cytotechnology.* 2015; 67(3): 409–418. <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9698-z>
65. Aydin E, Türkez H, Taşdemir Ş. Anticancer and antioxidant properties of terpinolene in rat brain cells. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology.* 2013; 64(3): 415–424. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2365>
66. Paula-Freire L, Andersen M, Gama V, Molska G, Carlini E. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine.* 2014; 21(3): 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.006>
67. Varga Z, Matyas C, Erdelyi K, Cinar R, Nieri D, Chicca A, et al. β -Caryophyllene protects against alcoholic steatohepatitis by attenuating inflammation and metabolic dysregulation in mice. *British Journal of Pharmacology.* 2018; 175(2): 320–334. <https://doi.org/10.1111/bph.13722>
68. Katsuyama S, Mizoguchi H, Kuwahata H, Komatsu T, Nagaoka K, Nakamura H, et al. Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in β -caryophyllene-induced antinociception. *European Journal of Pain.* 2013; 17(5): 664–675. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00242.x>
69. Xu H, Zheng L, Li L, Xu L, Fu J. Elemene, one ingredient of a Chinese herb, against malignant tumors: A literature-based meta-analysis. *Cancer Investigation.* 2013; 31(2): 156–166. <https://doi.org/10.3109/07357907.2012.756108>
70. Yang Q, Wu J, Luo Y, Huang N, Zhen N, Zhou Y, et al. (–)-Guaiol regulates RAD51 stability via autophagy to induce cell apoptosis in non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(38): 62585–62597. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11540>
71. Chinsembu K. Tuberculosis and nature's pharmacy of putative anti-tuberculosis agents. *Acta Tropica.* 2016; 153: 46–56. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.004>
72. Semenza S, Potgieter M, Tshisikhawe M, Shava S, Maroyi A. Medicinal utilization of exotic plants by Bapedi traditional healers to treat human ailments in Limpopo province, South Africa. *Journal of Ethnopharmacology.* 2012; 144(3): 646–655. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.005>
73. Yang H, Son J, Jung B, Zheng M, Kim J. Epifriedelanol from the root bark of *Ulmus davidiana* inhibits cellular senescence in human primary cells. *Planta Medica.* 2011; 77(5): 441–449. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250458>
74. Zhou X, Wang F, Zhou R, Song X, Xie M. Apigenin: A current review on its beneficial biological activities. *Journal of Food Biochemistry.* 2017; 41(4): e12376. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12376>
75. He M, Min J, Kong W, He X, Li J, Peng B. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia.* 2016; 115: 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
76. Ashaari Z, Hadjzadeh M, Hassanzadeh G, Alizamir T, Yousefi B, Keshavarzi Z, Mokhtari T. The flavone luteolin improves central nervous system disorders by different mechanisms: A review.

- Journal of Molecular Neuroscience. 2018; 65(4): 491–506. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1094-2>
77. Vargas Barandica N, Mora Aguilar J. Estandarización de una metodología para la obtención de una línea MCF-7 resistente a cisplatino [Trabajo de pregrado]. [Bogotá, D.C., Colombia]: Universidad de La Salle; 2020.
78. Smith L, Azariah F, Lavender V, Stoner N, Bettoli S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 2021 (11): CD009464. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2>
79. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 2020(7): CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
80. Whiting P, Wolff R, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015; 313(24): 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
81. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2011; 18(9): 1122–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>
82. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurological Research. 2010; 32(5): 451–459. <https://doi.org/10.1179/016164109X12590518685660>
83. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: The endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. Trends in Pharmacological Sciences. 2012; 33(6): 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.002>
84. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. The Journal of Clinical Pharmacology. 2002; 42(S1): 64S-70S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06005.x>
85. Jones R. Cardiovascular system effects of marijuana. The Journal of Clinical Pharmacology. 2002; 42(S1): 58S-63S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06004.x>
86. Organización Panamericana de la Salud. Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2018. 1–76 p. <https://doi.org/10.37774/9789275319925>
87. Russo E, Guy G. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses. 2006; 66(2): 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026>
88. Grottenhermen F. Cannabinoids for therapeutic use: Designing systems to increase efficacy and reliability. American Journal of Drug Delivery. 2004; 2(4): 229–240. <https://doi.org/10.2165/00137696-200402040-00003>

89. JIFE. Cannabis y cannabinoides para usos médicos, científicos y “recreativos”: riesgos y beneficios. En: JIFE, editor. Informe 2018. JIFE - Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes; 2019.
90. Álvarez Drogue P. Legislación extranjera: elaboración y distribución de *Cannabis* para uso medicinal. 2018.
91. Labiano V. La difusión de las políticas de cannabis medicinal en América Latina (2015-2017). REDES, Revista de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología. 2020; 26(50): 147-179. <https://doi.org/10.48160/18517072re50.13>
92. Weidenslaufer C, Cavada J. Uso medicinal del cannabis. Derecho nacional y comparado. 2022.
93. Congreso de Colombia. Ley 1787 del 6 de julio de 2017. Por medio de la cual se reglamenta el Acto Legislativo 02 de 2009. Bogotá, Colombia: Congreso de Colombia; 2016.
94. CESED (Centro de Estudios Sobre Seguridad y Drogas). Cannabis legal: desafíos de la industria de cannabis para usos médicos y científicos en Colombia. 2023.
95. Rázuri Zambrano I, Rugel González D. Uso terapéutico del cannabidiol en animales de compañía. Percepción de profesionales veterinarios de Guayaquil, Ecuador. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú. 2021; 32(6): e20373. <https://doi.org/10.15381/rivep.v32i6.20373>