

# CANNABIS Y SALUD

EDICIÓN #02

DICIEMBRE, 2023

2023

## ENTREVISTAS

PROGRAMA  
DE INVESTIGACIÓN  
Y DESARROLLO EN CANNABIS

DANIEL FILUMS

LA GESTA DEL PRIMER CLUB  
CANNÁBICO DE ARGENTINA

EL JARDÍN DEL UNICORNIO

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

- + La forma de los aquenios de *Cannabis sativa* L. para la diferenciación de cultivares comerciales de Argentina
- + Aceite de cannabis y sus efectos sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con una dieta rica en sacarosa.
- + Caracterización histoquímica y morfoanatómica de hojas y flores femeninas de tres cepas argentinas terapéuticas de cannabis

LAS EXPERIENCIAS  
DE LOS DISPOSITIVOS DE SALUD  
Y CANNABIS EN EL ÁMBITO  
DE LA SALUD PÚBLICA

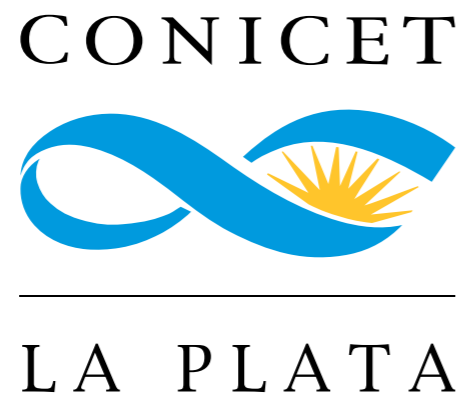
ONG ACCEDA

LOS NIÑOS PRIMERO

H. SBARRA

LA CAPACITACIÓN COMO  
APORTE Y ESTRATEGIA PARA  
CONSTRUCCIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS  
EN CANNABIS MEDICINAL

MARIANA RÍOS



## Editorial

El segundo número de la revista Cannabis y Salud sale en un momento de contingencia en el desarrollo del cannabis terapéutico e industrial en nuestro país. Es un buen momento para realizar un balance de lo logrado colectivamente que nos permita consensuar ideas y definir nuevos objetivos para mantener los marcos de derechos conquistados y continuar trabajando en pos de hacer realidad los derechos que quedan aún por conquistar.

En este sentido hemos buscado plasmar parte de los caminos andados durante varios años por instituciones, ONGs y grupos de trabajo que han contribuido fuertemente, y lo siguen haciendo, al crecimiento y fortalecimiento del campo del cannabis en nuestro país. Continuar reconociendo y recuperando los aportes de la cultura cannábica se torna necesario, dado que debemos recordar la historia de esos trayectos y sus aportes colectivos para entender y dimensionar los logros alcanzados. Las agrupaciones, ONGs no solo han sido la fuerza impulsora de los cambios que hemos experimentado en la sociedad y en las estructuras del Estado, sino que además han propiciado espacios de capacitación y formación a distintos sectores sociales; logrando en algunos casos generar espacios de atención Institucionales en la Salud Pública de Argentina. Estas experiencias se comienzan a replicar a lo largo y a lo ancho de nuestro país, siendo parte de la construcción colectiva y de la federalización del Cannabis terapéutico/industrial.

Fruto de este recorrido observamos el cambio de paradigma en cuanto a la relación que tenemos como sociedad con el cannabis, siendo cada vez menos demonizado su uso y entendiendo la multiplicidad de aplicaciones -entre ellas terapéuticas, medicinales, industriales- que el mismo tiene. Estos cambios también alcanzaron a los organismos de Ciencia y Tecnología, que incorporaron al Cannabis en sus temas estratégicos entendidos no solo desde la importancia del desarrollo de los aspectos terapéuticos-medicinales; sino también de los aspectos industriales y el correlato que estos puedan tener en el desarrollo económico de nuestro país.

Prueba de ello han sido los fondos de financiamiento del MinCyT y los desarrollos científicos logrados por diversos grupos de investigación científica en el territorio nacional. En este número se presentan

trabajos de investigación realizados por distintos grupos de nuestro país, en temas diversos como descripciones morfológicas de estructuras vegetales y de semillas de cannabis hasta estudios del efecto protector de aceites de variedades locales sobre el síndrome metabólico.

En 2024 nos espera el **3er Congreso Argentino de Cannabis y Salud**, que esperamos sea un espacio de dialogo entre saberes, un espacio de encuentro entre el mundo social -comunitario-, el académico, con la participación de las autoridades con responsabilidades de gestión, profesionales y todos quienes trabajamos, pensamos, estudiamos y utilizamos Cannabis. El Congreso es un espacio donde todos podemos presentar lo realizado, lo descubierto, lo pensado. Por todo esto, nos encontraremos en la Ciudad de La Plata entre el 15 y 17 de mayo festejando lo realizado y desafiando al futuro, proyectando siempre desde los espacios de construcción colectiva.

**UN ESPACIO DE  
DISCUSIÓN CIENTÍFICA  
Y ACADÉMICA ABIERTO  
A LA COMUNIDAD**

**CIENCIA Y PRODUCCIÓN  
PARA EL DESARROLLO  
SOCIAL**



**3<sup>er</sup> CONGRESO ARGENTINO DE CANNABIS Y SALUD**

# CIENCIA Y PRODUCCIÓN PARA EL DESARROLLO SOCIAL

**EL CENTRO CULTURAL PASAJE DARDO ROCHA**

LA PLATA • BS AS

**15 • 16 • 17 MAYO 2024**

**> [www.congresodecannabis.com](http://www.congresodecannabis.com) <**

## ORGANIZAN



C I M

Centro de Investigaciones del Medioambiente

I H E M



Facultad de Trabajo Social  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Odontología  
Hospital Odontológico Universitario



FCAyF Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales



## AVALAN



MAR DEL PLATA



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas



LA PLATA



MENDOZA



Ministerio de Economía, Infraestructura y Energía

MINISTERIO DE SALUD



MINISTERIO DE DESARROLLO AGRARIO



DIRECCIÓN DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES



# Sumario

Cannabis y Salud

## 03 EDITORIAL

### 08 Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis

DANIEL FILMUS

### 16 La gesta del primer club cannábico de argentina

EL JARDÍN DEL UNICORNIO

### 26 Las experiencias de los dispositivos de Salud y Cannabis en el ámbito de la salud pública

ONG ACCEDA

### 34 Los niños primero

H. SBARRA

### 42 La capacitación como aporte y estrategia para construcción de políticas públicas en cannabis medicinal.

MARIANA RÍOS

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

### 50 La forma de los aquenios de *Cannabis sativa* L. para la diferenciación de cultivares comerciales de Argentina

### 58 Aceite de cannabis y sus efectos sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con una dieta rica en sacarosa

### 66 Caracterización histoquímica y morfoanatomica de hojas y flores femeninas de tres cepas argentinas terapeuticas de cannabis

Directora: Dra. Daniela Sedan (CIM-CONICET-UNLP)

## Comité Editor - Cannabis y Salud

Lic. Fernando Ferreira Ferreyra  
(ACCEDA Asociación Civil)

Prof. Dr. Dario Andrinolo  
(CIM - CONICET - UNLP)

Prof. Dra. Daniela Sedan  
(CIM - CONICET - UNLP)

Carolina López Scondras  
(Acción Mediática)

## Colaboradores

Entrevistas:

Fabio Ramos - Periodista

Diseño y Maquetación:

Denise Barberón - Diseñadora Gráfica

Web:

Dr. Raúl Requena

EDICIÓN #2  
DIC. 2023

Cannabis y Salud > Buenos Aires Argentina  
[www.cannabissalud.org](http://www.cannabissalud.org)  
[info@cannabissalud.org](mailto:info@cannabissalud.org)





# PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CANNABIS

DANIEL FILUMS

El exministro de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCyT) habló en exclusiva con Cannabis y Salud sobre el trabajo que desde su cartera viene llevando a cabo el “Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis”.

Tras el Decreto de Necesidad y Urgencia que en noviembre de 2020 reglamentó la ley de Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados (27.350) aprobada en 2017, y demás normativas que dieron lugar al inicio del cultivo de cannabis para uso medicinal, en 2022 el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCyT), a cargo del exministro Daniel Filmus, lanzó el “Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis”.

El objetivo del programa es promover proyectos de investigación y desarrollo (I+D) destinados a generar conocimientos y avances en torno a las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados, sus usos clínicos y/o industriales, y los aspectos sociales y culturales asociados.

Así, el MinCyT busca fortalecer e impulsar las capacidades en el sistema científico y tecnológico que contribuyan al desarrollo e implementación de políticas públicas por parte de los gobiernos provinciales y municipales en la temática, en diálogo con la sociedad civil.

Ya en diciembre de ese año el Programa aprobó 13 proyectos surgidos de la convocatoria del Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación.

Cannabis y Salud habló en exclusiva con el exministro Daniel Filmus sobre cómo trabaja en materia de cannabis la cartera que dirige, la cual financia investigación, promueve infraestructura y el vínculo entre los sistemas académico y productivo; y divulga los conocimientos producidos por el quehacer científico-tecnológico y sus aplicaciones en la sociedad.

*Cannabis y Salud (CyS): ¿Cuál es el alcance del trabajo que el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación puede hacer en nuestro país en cuanto al desarrollo del cannabis medicinal y el cáñamo industrial?*

Daniel Filmus (DF): El cannabis medicinal y el cáñamo industrial presentan una enorme oportunidad para Argentina, y la sanción de la ley 27.669 -la cual brinda el marco regulatorio para el desarrollo de la industria del cannabis medicinal y

“

LAS POSIBILIDADES DE DESARROLLO EN MATERIA DE CANNABIS MEDICINAL PARA EL PAÍS SON MUY IMPORTANTES POR LAS CAPACIDADES EXISTENTES

”



Gentileza Prensa MinCyT

el cáñamo industrial abre la posibilidad de múltiples desarrollos. Ya con la Ley 27.350, que regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo de la planta de cannabis y sus derivados, se ha avanzado en numerosos proyectos a nivel del sistema científico y tecnológico, tanto provinciales como municipales, como así también de ONGs, empresas y cooperativas. Ante un mercado global emergente y una actividad que requiere del conocimiento científico-tecnológico y de la agroindustria, las posibilidades para el país son muy importantes por las capacidades existentes.

**CyS:** *¿Cuáles son los ejemplos más importantes de oportunidades que tiene Argentina en esta materia?*

DF: Sólo para mencionar algunos casos, desde el propio sistema de CyT se ha creado CANNABIS CONICET, una empresa de base tecnológica que reúne las capacidades, conocimientos e infraestructura del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ) y el Hospital El Cruce, y brinda diversos servicios como capacitación en recursos humanos especializado, estudios observacionales del uso terapéutico del cannabis, controles de calidad

estandarizados y semillas del CONICET. También puede destacarse la presentación de los resultados de los ensayos clínicos de fitopreparados de Cannabis en el tratamiento del dolor crónico en pacientes de la ciudad de Puerto Madryn, desarrollado en conjunto entre el CCT CONICET-CENPAT y el Hospital Andrés Bóola. El ensayo clínico fue de tipo cuasi-experimental de seis meses de duración y la población estudiada fue seleccionada a partir de consultas o derivación a los médicos participantes del ensayo, por motivo de dolor crónico. Participaron un total de 88 pacientes y los resultados fueron realmente exitosos ya que se observó una disminución significativa tanto del dolor como de los otros parámetros de calidad de vida (ansiedad, depresión, humor, etc). En cuanto a lo anterior, es importante destacar que el pasado 19 de mayo se presentaron - por primera vez - seis variedades de semillas de cannabis con tecnología del CONICET que se inscribieron en el registro del Instituto Nacional de Semillas (INASE).

**CyS:** *En ese sentido, ¿cómo articulan con el INASE a la hora de buscar destino a estas semillas?*

DF: Semillas y clones de dos variedades se comercializarán y distribuirán con fines medicinales

a través de una licencia otorgada por el CONICET a la empresa Whale Leaf Farm de la ciudad de Puerto Madryn, provincia de Chubut. Esto muestra varios aspectos relevantes: por un lado se completa el circuito desde la investigación básica en cannabis medicinal hasta el impacto positivo en el sector productivo, y por otro es un ejemplo del impacto del sector científico en las economías regionales. En este punto podemos destacar que el cannabis nos permite fomentar y consolidar proyectos a nivel federal (que es un eje relevante de nuestra gestión), sumando capacidades público-privadas. Por todo esto que menciono, entendemos que hay un gran potencial a partir del desarrollo del cannabis medicinal, como del cáñamo industrial, que puede permitir oportunidades en sectores como el de alimentos, de productos de higiene personal, de productos industriales, de fibras textiles, de papel y de materiales de construcción.

DF: Con las posibilidades que permitía la ley 27.350, creamos el Programa de Investigación y Desarrollo (I+D) en Cannabis con el objetivo de promover proyectos de I+D para generar conocimientos y avances en torno a las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados, sus usos clínicos y/o industriales, y los aspectos sociales y culturales asociados.

**CyS:** *¿Qué características tiene el Programa de I+D orientado a Cannabis?*

DF: El programa financia dos tipos de proyectos. Por un lado, financia proyectos de investigación orientados a buscar la generación de conocimiento científico relacionado con los usos terapéuticos del cannabis y sus derivados, es decir, aquellos que brinden mejores oportunidades para el desarrollo de esta disciplina a nivel nacional, provincial y municipal, y que contribuyan a la resolución de problemáticas, a partir de la innovación tecnológica, en un sentido amplio. Estos proyectos pueden ser presentados por las instituciones del Sistema Científico y Tecnológico que integren el Consejo Interinstitucional de Ciencia y Tecnología (CICYT) o por Organismos Públicos Científicos y Tecnológicos de jurisdicciones provinciales y/o municipales. Por otro lado, financia proyectos asociativos entre el sistema científico-tecnológico y gobiernos nacionales, provinciales o municipales, u organizaciones de la sociedad civil, ONGs y cooperativas.

**CyS:** *¿Cuáles son los objetivos principales del programa?*

DF: La finalidad del programa es fortalecer e impulsar las capacidades en el Sistema Científico y Tecnológico que puedan contribuir al desarrollo e implementación de políticas públicas por parte de los gobiernos provinciales y municipales en la temática; como así también en la vinculación con otros actores de la sociedad civil. Es decir, aportar a propuestas que vinculen a los organismos de referencia con el sistema científico en proyectos de I+D que apoyen a instituciones públicas -en todos sus niveles- y a cooperativas, organizaciones de la sociedad civil y ONGs, en la búsqueda de soluciones que requieran del conocimiento científico o del desarrollo tecnológico para su implementación. De este modo, se espera que impulsen el desarrollo local, regional

## Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis

Como mencionamos, en 2022, bajo la Ley 27.350, y de cara a la promulgación de la ley de regulación de la producción de cannabis en el país, nació el Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis. A su vez, en enero de este año el Gobierno Nacional lanzó la primera mesa de trabajo de la Agencia Nacional de Cannabis.

Sobre la Agencia, Filmus afirmó: “La iniciativa representa la lucha de muchas familias y también es fruto del trabajo de más de 400 investigadores del CONICET y de las universidades que trabajan en la temática desde cuando no estaba bien vista. Hoy hay más de 40 centros de investigación que se dedican específicamente al estudio del cannabis desde la biotecnología hasta diferentes áreas de la salud”

**CyS:** *¿Qué herramientas ha establecido el MinCyT para apoyar la investigación en Cannabis en Argentina?*



Gentileza Prensa MinCYT

“

Con las múltiples opciones que nos permitirán el desarrollo del cannabis medicinal y el cáñamo industrial, el objetivo es fomentar otro sector que permita que logremos agregado de valor, trabajo genuino y un desarrollo más equitativo en todo el país

”

y nacional en torno a la industria del cannabis y sus derivados.

## Financiamiento de proyectos

Por citar algunos ejemplos, en abril de este año, el Programa de Investigación y Desarrollo en Cannabis anunció la adjudicación de un monto total de casi 100 millones de pesos destinados a la ejecución de 10 proyectos en todo el país.

Ocho de ellos corresponden a proyectos de investigación científica y los dos restantes a proyectos asociativos entre el sistema científico-tecnológico y gobiernos nacionales, provinciales, municipios, organizaciones de la sociedad civil, ONGs y cooperativas. Las iniciativas pertenecen a las provincias de La Rioja, Buenos Aires, Santiago del Estero, Santa Fe, Corrientes, Río Negro, y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

A su vez, en julio se aprobaron otros 10 proyectos.

Al respecto, Daniel Filmus nos cuenta:

“Hemos recibido numerosos proyectos y nos encontramos ya financiando una importante cantidad, con presencia de distintos organismos y en distintas regiones del país” Y detalla: “Actualmente hay 33 proyectos aprobados por un total de \$ 296 millones de pesos en las siguientes líneas: investigación y desarrollo biotecnológico, estandarización de aceites, efectos terapéuticos sobre distintos tipos de afecciones, derechos humanos y justicia, investigación y desarrollo para la industria, regeneración de suelos, bioinsumos y fibras para la industria textil, entre otras”

*CyS: ¿Qué parámetros se seleccionaron para la asignación de los proyectos?*

DF: En la convocatoria se marcan algunos de los objetivos específicos que se persiguen fomentar. Entre ellos, contribuir al entendimiento y mejor aprovechamiento de las múltiples oportunidades que presentan la planta de cannabis y sus derivados. Así también, fomentar y robustecer la investigación que permita generar evidencias sobre la eficacia y la seguridad de la utilización del cannabis como herramienta terapéutica. Por otra parte, es posibilitar la creación de un marco científico-tecnológico capaz de enfrentar la creciente demanda de conocimiento aplicado y específico, que permita el desarrollo de la industria del cannabis y la aplicación de políticas públicas asociadas a ella. Otro vector que propiciamos a partir de los proyectos es el fomento a una mayor articulación entre el MinCyT y el SNCTI con organismos públicos, como ministerios nacionales, empresas públicas, gobiernos provinciales, gobiernos municipales, ONGs y organizaciones de la sociedad civil, entre otros.

## De cara al futuro



El exministro Daniel Filmus no duda en afirmar que la continuidad del financiamiento de proyectos de Investigación y Desarrollo del cannabis y sus derivados para uso medicinal e industrial, sumado a convenios con actores públicos y privados, “es el camino correcto para que el sector nacional de la marihuana terapéutica y del cáñamo se consoliden a nivel local e internacional, tanto por la generación de empleo como por el crecimiento de dichos mercados emergentes”.



*CyS: ¿Cuáles son las perspectivas que avizora para el Programa de I+D destinado a cannabis?*

DF: Son múltiples, como señalaba, pero deben guiarse a través de un trabajo articulado que permita consolidar esas oportunidades. Para ello es fundamental aprovechar las capacidades del sistema científico-tecnológico que está trabajando con cannabis, como el CONICET, el INTA, el INTI y diversas universidades; vincular, transferir y complementar con los diversos actores (públicos y privados) que están avanzando con proyectos en distintas regiones del país. En ese camino, un aspecto clave será posicionarse en los mercados (interno y externo) a partir de la calidad y trazabilidad de todos esos proyectos. Eso nos dará las posibilidades de consolidarnos en un marco de múltiples oportunidades.

*CyS: Entendiendo a la Ciencia, la Tecnología y la Innovación como pilares fundamentales de desarrollos trasladables a la industria, ¿cree que dichos desarrollos en torno al cannabis puedan propiciar espacios generadores de empleo genuino y fortalecer a la actividad económica del país?*

No tengo dudas. Si seguimos sumando los aportes de la Ciencia, Tecnología e Innovación al entramado productivo nacional sus resultados serán altamente positivos para el país. Es el único camino posible para el desarrollo que permitirá, a través de políticas públicas como las que venimos propiciando, que generemos más trabajo de calidad, mejor calificado y por ende con mejores salarios y esto se trasladará a las distintas iniciativas a nivel federal. Dentro de nuestros principales objetivos se ha encontrado la federalización de la ciencia y la tecnología; posibilitar que salga de la histórica concentración que tiene en la región centro para consolidar oportunidades en cada provincia del país. Con las múltiples opciones que nos permitirán el desarrollo del cannabis medicinal y el cáñamo industrial, el objetivo es fomentar otro sector que permita que logremos agregado de valor, trabajo genuino y un desarrollo más equitativo en todo el país.



PASTELERÍA CON ONDA



holymary.cakes



# EL JARDÍN DEL UNICORNIO: LA GESTA DEL PRIMER CLUB CANNÁBICO DE ARGENTINA

**Nermi y Julián cuentan su experiencia de una militancia que, desde hace más de una década, busca generar cambios sociales, culturales y legislativos en torno a la planta de marihuana.**

El 22 de septiembre de 2017 el Boletín Oficial publicó la reglamentación parcial de la ley 27.350, que regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados en Argentina.

En ese entonces, para quienes militaron su sanción, tanto organizaciones cannábicas que hace más de una década bregan por la regulación de la planta para todos sus usos, como para las ONG's que nacieron pocos años antes del debate parlamentario, se trató de una ley defectuosa. Es que si bien la ley 27.350 fue un avance en materia legislativa, social y cultural, no contempló importantes reclamos populares. Principalmente porque el "no" al autocultivo representó que los usuarios medicinales de cannabis sigan siendo perseguidos por la policía, incluso detenidos.

El desencanto con la ley fue expresado de diversas maneras, por ejemplo la Asociación Cultural y Club de Cultivo Cannábico Jardín del Unicornio junto a otras organizaciones conformaron un enorme bloque nacido en el seno de la sociedad civil que, desde abajo y fuera de las negociaciones legislativas, lograron colarse en el Congreso y plantar sus voces

e inquietudes en la agenda política.

En noviembre de 2020, casi tres años después de que fuera reglamentada esta legislación, a través de un Decreto de Necesidad y Urgencia el presidente Alberto Fernández derogó la resolución de 2017 y puso en vigencia una nueva reglamentación.

Quizás lo más destacado y esperado por los usuarios medicinales, sus familiares y las organizaciones cannábicas fue la incorporación del autocultivo de marihuana con fines medicinales. Ello fue posible gracias a artículo 8° de la ley, que creó el Registro Nacional de Pacientes en Tratamiento con Cannabis (REPROCANN), en el cual pueden registrarse todos los pacientes que acceden a través del cultivo controlado a la planta de marihuana y sus derivados, como tratamiento medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor, a partir de la indicación "de un profesional médico interviniente y responsable del tratamiento".

A su vez, fue muy celebrado que haya diferentes formas de inscribirse en el REPROCANN. A saber: persona en tratamiento para sí como paciente o como representante legal del paciente, cultivadores solidarios y ONG's vinculadas al cultivo, las cuales pueden producir cannabis con fines medicinales para hasta 150 personas.



“  
La planta de marihuana y sus usuarios están logrando cambios en los paradigmas prohibicionistas a nivel mundial, algo que podía ser impensable hasta hace muy poco tiempo. Su perseverancia nos ha llevado a poder gozar de estos cambios sociales y legislativos  
”

No obstante, muchas agrupaciones cannábicas continúan reclamando derechos por los que luchan hace muchos años: “El REPROCANN es una herramienta útil para la cultura, para dejar de tener miedo, cultivar, portar y viajar. Al menos para quienes pueden acceder a un profesional de la salud privado. Pero para evitar esa persecución penal, debemos seguir considerándonos enfermos. Porque tenemos una ley penal que si no nos encuentra narcotraficantes, nos declara personas adictas y nos obligan a una medida curativa en un centro de rehabilitación”, afirman desde la Asociación Cultural y Club de Cultivo Cannábico Jardín del Unicornio, y agregan: “Nosotros seguiremos utilizando nuestros privilegios para tratar de mantener visible el reclamo por los derechos que aún nos deben”, refiriéndose de esta forma al derecho al uso recreativo o adulto del cannabis.

## Los comienzos del Jardín del Unicornio y la conformación del primer club de cannabis del país

Julián Peré y Nermi Zappia, una pareja de casi 20 años, son los socios fundadores de la Asociación Cultural y Club de Cultivo Cannábico Jardín del Unicornio, donde funciona el primer club de cultivo de cannabis en Argentina. Además de usuarios y cultivadores, desde 2008 son protagonistas de la escena cannábica nacional como militantes por la legalización y regulación de la marihuana para todos sus empleos: uso adulto, terapéutico/medicinal e industrial.

Su sede funciona en donde vivió en 1919 Mario Boratto, un inmigrante italiano que trabajaba en frente, en los Talleres Vasena, donde tuvo lugar la tristemente recordada Semana Trágica. Dicha casa fue declarada de Interés Cultural e Histórico por la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires.

“CANNABIS Y SALUD” HABLÓ CON JULIÁN Y NERMI SOBRE EL PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA ONG Y LA

### CULTURA CANNÁBICA.

*Cannabis y Salud: Si bien hace ya más de una década que han fundado Jardín del Unicornio, son militantes reconocidos desde hace mucho más tiempo. ¿Jardín del Unicornio nace con la idea de conformar un club de cultivo?*

Nermi y Julián(NyJ): Desde que empezamos a cultivar, en 2008, nos autoformamos y organizamos con otras personas usuarias, fundamentalmente, para conocer nuestros derechos como ciudadanos, agruparnos y brindar información. El Jardín del Unicornio nace en 2012, luego de haber sufrido un allanamiento por infracción a la ley de drogas 23.737, por producción de estupefacientes (cultivo de marihuana), que prevé una pena de 4 a 15 años de prisión.

*CyS: ¿Qué recuerdan de aquel hecho?*

N y J: Ya éramos activistas visibles y un vecino nos comentó que la policía nos estaba investigando, que estaban fotografiando nuestro cultivo personal en la terraza. Entonces decidimos generar estrategias para afrontar un posible allanamiento. Primero formalizamos nuestro cultivo personal, como cultivo colectivo. Tres compañeros dejaron sus datos personales en algunas de las plantas para demostrar que así era. Cuando los policías entraron a la casa, llamamos a un compañero para que diera aviso públicamente a la comunidad cannábica. 150 personas se convocaron pacíficamente a apoyarnos y a cuidar nuestra integridad física. Difundimos lo sucedido en cada medio que nos brindó espacio para denunciar la violación del estado en nuestra vida privada, conclusión a la que llegó el juez Sergio Torres, cuando a los tres meses nos sobreescribió basado en la inconstitucionalidad del 2º párrafo del art. 14 de la ley 23.737. Según nuestro representante legal, el Dr. Albino “Joe” Stefanolo, fue un fallo ejemplar donde se reconoce nuestra autonomía y privacidad, no sólo por no haber pruebas de comercialización sino por no habernos aplicado tampoco la medida curativa destinada a personas “adictas”.

*CyS: Tras esta situación nace el club.*

N y J: Dos de las tres personas que habían firmado los carteles de las plantas, decidieron buscar sus propias asesorías legales. Sólo quedó Nicolás Breg,



acompañándonos a nosotros los imputados, y siendo así el primer socio formal del club de cultivo. Esta experiencia nos enseñó a mantener por escrito los acuerdos verbales...

*CyS: ¿Cómo funciona el club? Una experiencia que comenzaron a transitar antes de la regulación de la ley 27.350 pero con antecedentes en países como España.*

N y J: Yo (Julián) soy el director técnico y responsable absoluto de la producción, y Nermi es la administradora y extraccionista de cannabinoides. El club funciona activamente desde junio 2012 y siempre cumplimos con los socios. En marco de ilegalidad y con la idea de construir legitimidad, los primeros años fuimos 5 personas quienes asumimos los costos de producción de un cultivo colectivo para uso personal. Con el paso del tiempo e informando públicamente sobre nuestro modelo de autorregulación, más personas fueron asumiendo el riesgo de la persecución. En ese sentido, ofrecemos acceso al cannabis evitando la violencia que ello conlleva, brindando seguridad sobre su procedencia y calidad, siempre al más bajo costo posible para los socios. Y de ese modo sustentamos los costos de mantenimiento de la infraestructura y sostenemos fuentes de trabajo, que incluye a quienes se encargan de la producción y la sala de cultivo, de la asesoría legal, la contaduría, la limpieza, etc.

*CyS: ¿Qué otras actividades realizan como club?*

N y J: Desde el año 2010 llevamos a cabo una cata de marihuana, de forma privada. Flores de Junio, siempre fue comunitaria y gratuita. Cada uno aportaba bebida, comida y algunas flores, casi sin curar, para compartir con amigos. Este año, por primera vez, la realizamos en medio de la Plaza Martín Fierro, en la Ciudad de Buenos Aires convocando públicamente a la comunidad. Cumplimos trece años de cata de cannabis, y pese a una leve llovizna pudimos compartir esta experiencia con todos. También realizamos una merendada gratuita, brindamos información y regalamos semillas y plantines en esa plaza, el día 20 de cada mes, desde hace 2 años, haciendo práctica de la cultura cannábica.



“En 2013, junto a otras organizaciones, fuimos parte de la primera acción de amparo por uso medicinal del país, como club productor de flores y de resina. Sostuvimos gratuitamente, llevando seguimientos personalizados, a más de 30 personas en tres años, cada mes.”

*CyS: ¿Cómo articula el club la cuestión medicinal?*

N y J: Desde el principio fuimos seleccionando genéticas en torno a la presencia de la mayor cantidad posible de principios activos, no sólo de cannabinoides sino también de terpenos. Y también dando mucha importancia a la adaptación al clima, la respuesta a patógenos y productoras de gran cantidad de flores. Aprendimos a realizar aceite de cannabis a través de las redes y nutriéndonos de información legal en otros países. Mientras que en Argentina, la persecución penal y el estigma social hacían la vista gorda a lo que hoy es ley. En esta búsqueda conservamos genéticas desde hace más de una década. En la práctica cultural del compartir, siempre conocimos los beneficios medicinales terapéuticos de la marihuana. De hecho, en 2013, junto a otras organizaciones, fuimos parte de la primera acción de amparo por uso medicinal del país, como club productor de flores y de resina. Sostuvimos gratuitamente, llevando seguimientos personalizados, a más de 30 personas en tres años, cada mes. Fueron médicos, investigadores audaces, luego universidades, quienes nos brindaron el “sello” de aprobación que contribuyó a nuestra legitimidad.

*CyS: ¿Y en cuanto a reducción de daños?*

N y J: Como club, nuestro primer objetivo es producir flores de cannabis de excelente calidad. Para ello realizamos un cultivo de interior. Sostenemos una amplia variedad de cultivares, para que nuestros socios, todos los meses, consuman diferentes genéticas, y así evitar el acostumbamiento y el aumento de consumo.

*CyS: Como militantes de hace muchos años, cuestionan algunos aspectos de la legislación en materia de cannabis con fines medicinales. ¿Cuáles son principales?*



N y J: Si bien trabajamos con el uso terapéutico de la planta, somos un grupo de personas adultas que, en un marco de autorregulación, proveemos de marihuana para uso cultural. Estas son prácticas individuales y colectivas, costumbres y tradiciones transmitidas, y no solamente una recreación. Es por ello que no nos enmarcamos en ningún registro ni autorización. No tenemos personería jurídica y tampoco REPROCANN. La ley de drogas 23.737 nos considera personas enfermas por un uso no autorizado de marihuana. El REPROCANN aplica solamente a personas que declaren padecer un problema de salud. Elegimos no mentir en ninguna declaración jurada y seguir luchando por el reconocimiento de derechos y libertades.

*CyS: ¿Qué consideran positivo de la ley 27.350?*

N y J: Con la aprobación y regulación amplia de la ley de cannabis medicinal se formaron el quintuple de organizaciones que sólo se reconocen de uso medicinal, personas que no se visibilizan por temor a ley de Drogas. Sin duda, para muchas personas de la cultura cannábica el REPROCANN es una herramienta de protección para evitar causas

penales por tenencia y producción. Pero a pesar de ello, conocemos muchas personas que con REPROCCAN y/o permiso de crianza, son allanadas y se les inician causas penales por comercialización o uso no autorizado (regalar, donar, etc).

## Agrupaciones cannábicas en el mundo científico

Incluso antes de la regulación y posterior reglamentación de la ley de cannabis medicinal, diferentes instituciones como las universidades públicas comenzaron a investigar más a fondo las propiedades y los usos terapéuticos de la planta. Para ello convocaron a organizaciones cannábicas y a cultivadores con vasta experiencia en la temática. Así fue como, por ejemplo, la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de La Plata cultivó tres genéticas en sus instalaciones; dos del Jardín del Unicornio y una de Daniel Loza, más conocido como "El Profe".

*CyS: ¿Cómo inicia su relación con el ámbito de la ciencia?*

N y J: Ante una sociedad que iba conociendo y viviendo la mejoría de la calidad de vida que el uso de cannabis brindaba en pacientes de diversas patologías, así como su uso en pos de una muerte digna, la demanda de la planta a los cultivadores crecía cada vez más. En 2016 un equipo de científicos de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) decidió dar voz a usuarios y productores, realizando análisis cromatográficos sobre flores y resinas que nosotros le proveíamos. En 2017, en dicha institución se dio inicio al Proyecto Cannabis y Salud. La ley 27.350 había sido aprobada recientemente y sólo permitía el uso de cannabis para epilepsia refractaria, tras solicitar a la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) la importación de aceite a un costo muy elevado. A su vez se realizó el Primer Congreso Argentino de Cannabis y Salud, en el cual durante tres días participaron decenas de expositores. Tuvimos el enorme placer y privilegio de participar en la Facultad de Trabajo Social de la UNLP brindando un taller

de extracción de cannabinoides en vivo. Siempre recordamos el viaje de casi 2 horas ese día hasta la facultad, y el riesgo de que nos detuvieran con un laboratorio de "estupefacientes" andante.

*CyS: Posteriormente fueron parte del primer cultivo de cannabis con fines de investigación de Argentina también en UNLP. ¿Cómo fue la experiencia?*

N y J: Se seleccionaron tres cultivares con diferentes cargas de cannabinoides, dos de las cuales fueron de nuestro club. Así nacieron las CAT 1, CAT 2 y CAT 3. La CAT 1, adquirida, modificada y mantenida en nuestro club desde 2015, cuenta con 2/1 CBD/THC. La CAT2, adquirida, modificada y mantenida desde 2010, alta en THC (29% thc). En 2018 se inició el cultivo en el Centro de Investigaciones del Medioambiente del Conicet, donde Julián fue el perito veedor durante el primer año de producción, en un intercambio de saberes populares y científicos

*CyS: ¿Qué importancia le dan al trabajo en conjunto entre asociaciones de usuarios y cultivadores y científicos?*

N y J: En 2018, debido a la demanda de aceite de cannabis, aún en marco de ilegalidad, los profesionales de la salud no podían realizar seguimientos ni facilitar el acceso. Por eso, es que cabe destacar la importancia del compromiso médico y científico con los saberes de la cultura cannábica invisibilizados y ninguneados. Por otra parte, este trabajo multidisciplinario no sólo nos brindó información sobre las extracciones sino que nos llevó a optimizar el proceso, evitando pérdidas de cannabinoides y niveles de descarboxilación.

Luego de una extensa charla, Nermi y Julián destacan que "La planta de marihuana y sus usuarios están logrando cambios en los paradigmas prohibicionistas a nivel mundial, algo que podía ser impensable hasta hace muy poco tiempo. Su perseverancia nos ha llevado a poder gozar de estos cambios sociales y legislativos. Pero eso no es gratuito, el temor a la persecución estatal penal, la exclusión de ámbitos sociales y familiares, la estigmatización, son solo algunos de los padecimientos que aún deben soportar la cultura cannábica.

Tal vez sea por estas y otras razones que debemos seguir avanzando como sociedad a obtener libertades y derechos para todos"

# DESARROLLO DE PRODUCTOS PARA LA INDUSTRIA CANNÁBICA



**INCUBO**  
BIOTECH



# LAS EXPERIENCIAS DE LOS DISPOSITIVOS DE SALUD Y CANNABIS EN EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA

La regulación del cannabis medicinal en Argentina ha avanzado en materia sanitaria con la puesta en marcha de la Ley 27.350 y sus reglamentaciones, en el marco del REPROCANN, sumando aportes concretos en términos de ampliación y acceso a derechos. Asimismo, se promulgó y reglamentó la Ley de Cannabis Industrial y Cáñamo N°27.669 y existen numerosas expectativas de avance sobre otros aspectos a regular en los años venideros. Todo ello, en el contexto de una cada vez más amplia diversidad de usos de la planta de cannabis, que viene impactando de manera positiva en los desarrollos regionales en diferentes partes del mundo.

En el territorio nacional, han existido distintas situaciones en el ámbito de la salud pública en lo que respecta a la incorporación del cannabis como una opción terapéutica. En el Hospital Nacional de Oncología “Ángel Roffo” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, allá por el año 2017, aproximadamente, comenzaron a observar y acompañar el uso de cannabis en el ámbito del Equipo de Cuidados Paliativos de esa institución liderado por el Dr. Álvaro Sauri.

En el año 2019 en San Vicente, localidad del Conurbano Bonaerense, se sanciona una Ordenanza Municipal de cannabis medicinal-segunda en el país- traccionada por un movimiento social reunido

en una red de cultivadores, usuarios, profesionales e integrantes de una ONG de cannabis. Esa red se denominó REDUCAM. La normativa local sancionada impulsó la creación del “Programa Integral de Usos de Cannabis Medicinal de San Vicente”. A partir de allí, se inició un proceso de construcción de políticas sanitarias en el que se han ido sumando distintas experiencias de dispositivos de atención de la salud y acompañamiento en cannabis terapéutico en la escena provincial y nacional. El formato de “Programa Integral” supone, en principio, que el sistema de salud es nexo de articulación entre la sociedad civil y la regulación estatal en lo que hace a cuestiones de salud y demanda social, pero también entiende que es un eje estratégico con respecto a las otras áreas de la gestión pública en las cuales se ve incluida la temática del cannabis y que implica múltiples aristas como fenómeno sociocultural más amplio, pretendiendo poner en valor una concepción de salud como fenómeno colectivo.

Durante el año 2021 y con mayor fuerza a partir del año 2022, se sucedieron distintas experiencias de atención en cannabis en el ámbito de la salud pública argentina: surgió un consultorio en un centro de atención primaria en la localidad cordobesa de Villa Ciudad Parque, nació un equipo que atiende en dos centros de salud en Mar del Plata, un consultorio de acompañamiento del dolor en el Hospital Nacional de Salud Mental Laura Bonaparte,



“  
En la red se analizó la experiencia de Gral. La Madrid que tenía la primera ordenanza de cannabis medicinal del país. Esto nos alentó a pensar en nuestra propia ordenanza. La idea se llevó a la red y se discutió para definir una estrategia.”

LIC. CONSTANZA CANALI (COORDINADORA INSTITUCIONAL)  
GUILLERMO MACIEL (PSICÓLOGO SOCIAL)

el Programa Integral de Cannabis de Gral. La Madrid, un consultorio que atiende en dos centros de salud en la localidad de San Martín, un consultorio en un centro de salud en la localidad de Morón, el Programa de Acompañamiento en Cannabis Terapéutico de Tandil, un consultorio de atención en el Hospital Provincial de Pergamino, dos proyectos de investigación y atención en los Hospitales Sor María Ludovica y Noel H. Sbarra de La Plata y un equipo de atención en el Hospital Fiorito de Avellaneda. Se encuentran actualmente en conformación, al menos dos equipos más en la provincia de Buenos Aires. En la mayoría de las mencionadas experiencias existe una organización de la sociedad civil -ONG o Cooperativa- como articuladora del proyecto, de acuerdo con las necesidades de cada territorio. Por otro lado, en el transcurso de este año en la provincia de Santa Fe, se diseñó una política provincial con una vasta red de dispositivos de atención en el ámbito de la salud pública.

Por su parte, desde el año 2021 en adelante, el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires fue involucrándose en la temática y en el transcurso de este año conformó un equipo interdisciplinario de Cannabis Terapéutico en la Dirección de

Prevención de Enfermedades No Transmisibles, que viene acompañando activamente a los equipos de salud y cannabis, promoviendo la capacitación, la investigación y el armado de una red de salud entre los mismos.

Desde Cannabis y Salud dialogamos con distintos integrantes de las organizaciones sociales con el objeto de recuperar las voces del proceso de construcción de políticas públicas de salud y cannabis terapéutico, a partir de su inclusión como demandas sociales en la agenda de la regulación estatal.

## ACCEDA: De la ordenanza de San Vicente a la atención integral del uso de cannabis medicinal en los hospitales públicos

ACCEDA es una asociación civil sin fines de lucro especializada en políticas de salud y cannabis, que surgió en marzo del año 2018. En el año 2019, dicha organización participó, junto a otros actores del territorio, en una red comunitaria de cannabis en la localidad bonaerense de San Vicente. Así nació una ordenanza municipal que dio origen al primer "Programa Integral de Usos de Cannabis Medicinal" del país, el cual puso en funcionamiento un dispositivo de atención interdisciplinaria en el hospital público de la localidad. Desde ese momento, Acceda asesora y brinda capacitación para el armado de equipos interdisciplinarios que acompañan los usos de cannabis terapéutico en distintas localidades de la provincia de Buenos Aires.

Hablamos con Constanza Canali, Licenciada en Trabajo Social, coordinadora institucional y encargada de la articulación institucional de proyectos, y con Guillermo Maciel, Psicólogo Social, quien es coordinador de los abordajes grupales, familiares y comunitarios.



**Hospital Rural Dr. Ramón Carrillo de San Vicente**  
Programa integral de Usos de Cannabis de San Vicente. año 2019

*Cannabis y Salud: ¿Qué actividades lleva a cabo ACCEDA?*

Guillermo Maciel: Tiene distintas líneas de trabajo. La atención y el acompañamiento a pacientes, que es llevado a cabo por un equipo profesional, la investigación, la capacitación y la organización y realización actividades comunitarias. Las tareas que llevamos a cabo son interdisciplinarias y fuimos adaptando nuestro trabajo al contexto que ha ido variando a lo largo de estos años en el tema del cannabis terapéutico.

Constanza Canali: ACCEDA es un proyecto institucional y comunitario cuyo objetivo final es brindar acceso al cannabis para la salud. Comenzamos en un contexto en el cual los espacios donde se daban los encuentros con redes de salud eran generalmente más chicos, como San Vicente. En la localidad había una red de salud, que nosotros no conocíamos a pesar de haber trabajado comunitariamente varios años antes en los centros de atención primaria de la salud. Nuestro compañero Fernando, Presidente de Acceda, contactó con esa red de cultivadores/as por cuestiones personales

que lo llevaron a utilizar el cannabis a nivel familiar. Así conoció a esos usuarios y usuarias y luego él, nos propuso ser parte del equipo de Acceda. Con él ya habíamos trabajado juntos en los centros de atención primaria del partido. Entonces comenzamos a pensar cuáles eran las necesidades con respecto al uso terapéutico del cannabis en San Vicente. Diseñamos una encuesta, la implementamos y analizamos la información. Todo ese trabajo nos dio muchos datos de lo que estaba sucediendo y tuvimos la posibilidad de contactarnos con usuarios/as y cultivadores/as. Luego, empezamos a participar de esa red, que iba ampliando su nivel de organización y participación social. Esta red se llamó REDUCAM. De este modo empezó el proceso participativo que derivó en una ordenanza municipal en San Vicente. Fuimos aprendiendo, tejiendo y construyendo más vínculos y redes en la localidad y en el movimiento cannábico.

*CyS: ¿Cómo fue la gesta de la ordenanza de San Vicente?*

GM: ACCEDA formaba parte de REDUCAM, que fue la red de usuarios, usuarias, profesionales y actores de la comunidad que empujó la ordenanza y la creación del equipo de cannabis de la localidad.

En la red se analizó la experiencia de Gral. La Madrid que tenía la primera ordenanza de cannabis medicinal del país. Esto nos alentó a pensar en nuestra propia ordenanza. La idea se llevó a la red y se discutió para definir una estrategia. Escribimos un proyecto y tuvimos el apoyo de un concejal local -Andrés Lorusso- que participaba activamente en REDUCAM. Él nos orientó a utilizar la “Banca del Vecino” que es un espacio abierto a la comunidad en donde se pueden presentar proyectos para su votación. Fue muy conmovedor porque tanto el día de la presentación del proyecto como el día de su votación, el Concejo Deliberante estuvo lleno de personas. El cannabis salió a la luz como un fenómeno social que era masivo en San Vicente como lo era en distintas partes del país cada vez de manera más contundente.

CC: Así, en San Vicente se originó la primera experiencia de un dispositivo público de atención específica en cannabis. La ordenanza impulsó la creación del “Programa” en el cual brindamos nuestra asistencia técnica en ese momento. Luego Acceda fue extendiendo su labor asesorando y teniendo mayor presencia en otras localidades que, conocieron la

experiencia territorial de San Vicente. Por ejemplo, en Lamadrid y Tandil ya se están implementando programas de atención y se conformaron equipos interdisciplinarios luego de nuestra capacitación y asesoramiento y se está trabajando en el mismo sentido en Trenque Lauquen. En la actualidad, ya hay otros municipios con quienes estamos avanzando en nuevos asesoramientos. Hay espacios donde quizás arrancamos a trabajar desde el asesoramiento y después comenzamos a acompañar el armado y la capacitación de los equipos que van a terminar realizando atención de salud con cannabis en esos municipios. Celebramos convenios que dieron desde el principio formalidad. A medida que nos van contactando o vamos estableciendo vínculos con instituciones, ya sea estatales o no gubernamentales, cuando establecemos un acuerdo de trabajo y un proyecto común, celebramos convenios. Hay distintos actores institucionales, pueden ser públicos u organizaciones no gubernamentales. Entonces se trabaja en proyectos conjuntos, que en general tienen que ver con una serie de acciones que pueden incluir capacitación e investigación, supervisiones profesionales, acompañamientos a los equipos de salud y también a los referentes gubernamentales,



**Hospital Municipal de Gral. La Madrid Dr. Mariano Echeagaray**

Capacitación a equipo interdisciplinario de cannabis. Agosto 2022

“  
Acceda fue extendiendo su labor asesorando y teniendo mayor presencia en otras localidades que, conocieron la experiencia territorial de San Vicente. Por ejemplo, en Lamadrid y Tandil ya se están implementando programas de atención y se conformaron equipos interdisciplinarios luego de nuestra capacitación y asesoramiento y se está trabajando en el mismo sentido en Trenque Lauquen  
”



**Hospital Municipal Dr. Santamarina de Tandil**

Capacitación equipo interdisciplinario de salud y cannabis de Tandil Octubre 2022

que son necesariamente los que tienen la decisión de avanzar en esta línea.

*CyS: ¿Cómo es el modelo o forma de trabajo que implementan?*

CC: Pensamos la terapia cannábica como un abordaje integral y en red, es decir, todo lo que tiene que ver con la salud está implicado, no es sólo lo que atraviesa el cuerpo, sino también otros aspectos como lo familiar, cuestiones de orden psicosocial y no sólo afectaciones orgánicas. Además, en la cuestión particular del cannabis la modalidad de acceso está atravesada por factores legales de prohibición que, si bien hoy por hoy se ha ido mejorando y modificando, falta todavía avanzar. Entonces, en todo esto es lo que el equipo interdisciplinario acompaña. En nuestra asociación trabajan médicas generalistas, un psicólogo social, un pediatra, una socióloga, un estudiante de antropología, además, trabajamos con cultivadores.

*CyS: ¿Cómo es el trabajo con los cultivadores?*

GM: Hay un hilo conductor entre el acceso al aceite y el acceso a la información. Actualmente, seguimos luchando por el autocultivo, por la formación, la autoformación. El acompañamiento de cultivadores es una línea fuerte de trabajo que se inició como proceso desde el principio de la ONG, entendiendo

la lucha cannábica como el horizonte de derechos a ampliar. Participamos en eventos de difusión y actividades culturales de cannabis junto a distintos cultivadores que nos convocan para esos fines. Conversatorios, charlas, jornadas e incluso talleres compartidos, entre otras actividades. Y por supuesto, no queremos más presos por plantar.







# LOS NIÑOS PRIMERO

Profesionales de la salud del Hospital Dr. Noel H. Sbarra de La Plata trabajan en un Proyecto de Investigación y en un Dispositivo de atención integral destinados a acompañar y mejorar la calidad de vida de pacientes pediátricos usuarios de cannabis medicinal.

El interés de los profesionales de salud sobre los usos y efectos del cannabis en materia medicinal se encuentra en plena ebullición. Su ascenso meteórico es parte del cambio coyuntural que el país experimentó con la sanción de la Ley 27.350 y su posterior reglamentación, sin olvidar los casos en que la ciencia se adelantó a los tiempos legislativos y burocráticos para iniciar el estudio de la planta.

En paralelo, desde el año 2018 y 2019 en adelante, de manera aproximada, en diversas instituciones de salud surgieron intereses y diferentes iniciativas con el eje puesto en el uso del cannabis con fines medicinales, las cuales pudieron avanzar con mayores certezas tras la regulación del acceso a dicho tratamiento en el marco del REPROCANN.

Un ejemplo de ello tiene su epicentro en el Hospital Zonal Especializado Dr. Noel H. Sbarra, ubicado en la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires: personal de la institución elaboró un proyecto de investigación y otro que propone un nuevo dispositivo para el hospital, los cuales están estrechamente relacionados.

Se trata, en primer lugar, del “Estudio observacional descriptivo sobre el uso del cannabis medicinal en la población pediátrica con necesidades complejas de salud y trastorno motor complejo”, y en segundo término del “Dispositivo de acompañamiento integral para niños usuarios de cannabis medicinal y sus familias”.

El proyecto de investigación está dirigido por Paola Ferrero, Dra. en Ciencias Naturales, Licenciada en Biología e Investigadora Independiente del CONICET, y cuenta con el trabajo de Josefina Leporace Guimil, médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación; Carolina Orona, Psicóloga especialista en clínica de niños y adolescentes; y Marcos Castillo, Médico especialista en Pediatría.

El mismo parte de la base de que los usos terapéuticos del cannabis para atender síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes “es una realidad que requiere ser abordada desde las instituciones públicas de salud”, y tiene como objetivo principal conocer las características generales del uso del cannabis medicinal en la población pediátrica -de 0 a 18 años- con necesidades complejas de salud con trastorno motor complejo, asistidos en el Hospital Dr. Noel H. Sbarra, empleando la encuesta a familiares a cargo de los pacientes como método de recolección de datos.

De acuerdo a sus autores, “se trata de un enfoque novedoso porque el mismo implica un cambio de paradigma de atención en salud: recolectar y analizar la información acerca de los diferentes usos terapéuticos del cannabis en la población pediátrica seleccionada con el objetivo de poder realizar intervenciones desde el campo de la salud pública a partir de información de calidad proveniente de diferentes saberes y disciplinas”.

El texto añade: “En la actualidad, no se cuenta con estudios descriptivos sobre el uso de cannabis



“  
Esta terapéutica llega al hospital desde la comunidad, que es quien la demanda. De alguna manera esta planta enseña que la salud es mucho más que el cuerpo, que es algo colectivo  
”

Carolina Orona

medicinal en la población pediátrica en Argentina, que den una descripción real de la situación, para conocer cuáles son las vías de acceso que tienen los pacientes a la terapia, quiénes sugirieron su uso y con qué objetivos, y poder valorar los cambios observados por sus cuidadores”

## Nacimiento del proyecto de investigación

El Hospital Zonal Especializado Dr. Noel H. Sbarra es una institución de mediana complejidad que asiste problemas de salud infantil, incluyendo aquellos provocados por situaciones de violencia o de alto riesgo social (desnutrición, SIDA, retraso en el desarrollo, etc.)

Estos servicios se complementan con programas especiales para el control y el cuidado de la salud, prevención de la morbilidad prevalente, crecimiento y desarrollo, problemas de aprendizaje, estimulación temprana, entre otros.

Las tareas se llevan a cabo a través de un equipo de salud interdisciplinario: pediatras, odontopediatras, bioquímicos, psicólogos, sociólogos, trabajadoras sociales, nutricionistas, enfermeras, auxiliares de puericultura, bibliotecarios, administrativos, voluntarios, etc.

En 2021 el consultorio de rehabilitación del Hospital Sbarra recibió una gran cantidad de consultas de familiares de pacientes sobre la posibilidad del empleo de cannabis, evidenciando un considerable crecimiento de la demanda.

*Cannabis y Salud: ¿Cómo se relaciona la inquietud de los familiares de pacientes con el proyecto de investigación?*

Josefina Leporace: La temática me interesaba pero no me sentía capacitada para brindar acompañamiento y asesoramiento para el uso medicinal del cannabis. A los pocos meses hice la Diplomatura Superior en Cannabis y sus usos medicinales de la Universidad

Nacional Arturo Jauretche (UNAJ). Fui investigando más mientras la demanda crecía. Y me pregunté cómo se podía empezar a introducir en el hospital, es decir, desde el sistema público de salud, el acompañamiento a los pacientes usuarios de cannabis, teniendo en cuenta también que se trataba de población pediátrica, que es más sensible y vulnerable. Nos reunimos con directivos del hospital y luego se hizo una reunión de la cual participaron varios jefes, y planteamos iniciar armando un proyecto de investigación para poder generar evidencias científicas sobre el uso del cannabis, puntualmente en la población que yo veía en rehabilitación: observar la respuesta al tratamiento y los efectos beneficiosos que podría tener el cannabis en ese ámbito, en la distonía y en la calidad de vida. Contamos con el apoyo de todas las áreas del hospital y decidimos que antes del intervencionismo debíamos armar algo observacional para hacer un diagnóstico de la situación actual del uso del cannabis medicinal en la población pediátrica. Y con Carolina Orona empezamos a escribir el proyecto para presentar en la convocatoria de las Becas “Julietta Lanteri” de Investigación Pública de 2021, para lo cual armamos un equipo de trabajo junto a un médico pediatra que en ese momento estaba haciendo el último año de residencia y convocamos a la Dra. Paola Ferrero



para que sea la directora. Pasamos la primera etapa pero no la última. Pero este año recibimos la beca.

Carolina Orona: Fue un proceso durante el cual pasaron muchas cosas: la reglamentación y la regulación de la Ley 27.350. Y mientras armábamos el proyecto seguíamos capacitándonos, profundizando en el estudio y tomando cada vez más conciencia y dimensión de la cantidad de pacientes que utilizaban cannabis y de la importancia de empezar a acompañarlos a ellos y la familia. El marco regulatorio del uso del cannabis medicinal fue fundamental para que el sistema público de salud blanqueara una realidad que ya estaba instalada en la comunidad como recurso terapéutico desde hacía muchos años. El prohibicionismo causó que el cannabis no estuviera legitimado por la medicina, entonces el uso medicinal de la planta era en la clandestinidad.

*CyS: ¿Cuál es el espíritu del proyecto de investigación y cómo se vincula con la puesta en marcha del dispositivo?*

JL: El proyecto lo que viene a hacer es a promover un poco la investigación destinada al conocimiento sobre las propiedades de la planta de cannabis y sus derivados para sus usos clínicos y de alguna manera

poder garantizar el acceso y el acompañamiento por parte del equipo de salud a los pacientes y sus familias. Además, los resultados del proyecto nos van a permitir tener un diagnóstico, datos objetivos, sobre la situación actual del uso del cannabis medicinal en la población pediátrica de cero a 18 años, que hasta la actualidad no hay, porque la Encuesta Nacional de Cannabis que se hizo en el 2021 dejó afuera toda la población pediátrica. Nos va a servir para ir analizando hacia dónde vamos con el dispositivo, pero creo que también va a servir para que se puedan generar y elaborar estrategias de investigaciones futuras y que puede tener impacto a nivel del sistema de salud pública para la toma de decisiones.

CO: Es importante destacar que si bien se trata de una planta, la terapéutica del cannabis interpela en parte al sistema médico hegemónico, es decir, el dispositivo se enmarca dentro de un paradigma diferente. La relación médico-paciente que tiene que ver con el conocimiento se rompe porque la información circula de otra manera. Digamos que de alguna manera interpela al sistema de salud público, porque rompe un montón de estructuras institucionalizadas desde hace mucho tiempo. Esta terapéutica llega al hospital desde la comunidad, que es quien la demanda. De alguna manera esta planta enseña que la salud es mucho más que el cuerpo, que es algo colectivo.

## De la teoría a la práctica: cómo funciona el dispositivo

Tras la obtención de la beca, a mediados de este año, Leporace y Orona decidieron trascender el proyecto de investigación y sumar a la realización de encuestas un marco práctico a través de la creación de un dispositivo que funciona en un espacio del Hospital Sbarra. En definitiva, el objetivo final de este proyecto era la creación de un dispositivo de abordaje integral legitimado para brindar orientación, atención y acompañamiento interdisciplinario a los pacientes que usan cannabis con fines medicinales y a sus



“  
Inicialmente  
atendemos pacientes  
que están dentro  
de los criterios de  
inclusión del estudio.  
Es decir, pacientes  
con necesidades  
complejas de salud  
y trastorno motor  
complejo”

Josefina Leporace

familias, poniendo el foco en la mejora de su calidad de vida. Este dispositivo de atención se constituye en un valioso aporte a la salud pública, destinado de manera gradual y específica al acompañamiento y atención pediátrica integral en el uso de cannabis medicinal y se suma a una red cada vez más amplia de dispositivos de este estilo que funcionan en la provincia de Buenos Aires.

A su vez, el “Dispositivo de acompañamiento integral para niños usuarios de cannabis medicinal y sus familias” busca “legitimar esta terapéutica en toda su dimensión, con el cambio en el modo de atención integral que implica, con una nueva lógica del vínculo equipo de salud-paciente, dentro del sistema público de salud”, algo que representa “un desafío necesario, que reivindica el derecho y acceso a la salud”.

**CyS: ¿Cuándo se puso en marcha el dispositivo y cómo funciona actualmente?**

JL: Comenzamos a trabajar en el consultorio con Carolina, de forma asistencial, a principios de septiembre. Por ahora funciona los días lunes pero estamos pensando en incorporar otro día y otra franja horaria; ello va a depender de la demanda. Inicialmente atendemos pacientes que están dentro de los criterios de inclusión del estudio. Es decir, pacientes con necesidades complejas de salud y trastorno motor complejo. Pero la idea es que de a poquito, a medida que vayamos avanzando, empecemos a recibir pacientes con otras condiciones de salud que requieran el acompañamiento. Para ello es necesario sumar al equipo profesionales de otras disciplinas. Además eso va a impulsar la

posibilidad de empezar a generar lazos con ONGs y asociaciones civiles que nos brinden asesoramiento sobre dónde conseguir aceites de alta calidad y seguros. En cuanto a la investigación en pos de legitimar con evidencia científica el uso del cannabis medicinal, es muy importante la articulación que hacemos con la Dra. Paola Ferrero, quien es Investigadora Independiente del CONICET y además está en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Nos parece sumamente enriquecedor el hecho de articular con las instituciones que investigan, con las universidades y con los centros de salud que tienen actividad asistencial clínica.

CO: En ese sentido, quiero destacar que el Programa de cannabis Medicinal de la Provincia de Buenos Aires nos acompañó desde el comienzo, desde el momento en que nosotros dijimos “queremos investigar esto, queremos hacer algo con esto”. Enseguida recibimos su apoyo y nos dieron mucho impulso. Estamos trabajando articuladamente con el Programa, que de alguna manera es quien nos viene dando el visto bueno, al igual que la dirección de nuestro hospital. Marcelo Morante también nos acompañó en cada paso que fuimos dando y nos dio la posibilidad de participar en eventos que de alguna manera nos van acercando a otras personas que cuentan con dispositivos que están en la temática.

**CyS: ¿Han aprendido de la experiencia de otros dispositivos de cannabis medicinal del sistema público de salud?**

CO: Totalmente. Por ejemplo, estamos haciendo una rotación por el programa de abordaje y acompañamiento integral de cannabis medicinal

del hospital provincial de la ciudad bonaerense de San Vicente, que viene funcionando desde hace varios años. Y estamos aprendiendo un montón, es una experiencia que nos está nutriendo muchísimo para el armado de nuestro dispositivo en el Hospital Sbarra. Y a su vez observamos otra realidad, la de la población adulta, en la cual el tema del cannabis medicinal está mucho más instalado y legitimado; en cuanto a esta terapéutica, tiene una historia muy diferente a la de la población pediátrica, son otras las resistencias.

JL: Por lo menos a nivel de la provincia de Buenos Aires, desde lo que es el sistema público de salud no hay dispositivos similares al nuestro, que hagan un acompañamiento del uso del cannabis terapéutico en pediatría, que tengan un abordaje integral del paciente y de su familia. Retomando lo que dijo Carolina, cuando conocimos al equipo de San Vicente charlamos con ellos y les contamos cuál era nuestra idea y qué era lo que queríamos hacer. Y así fue que surgió la posibilidad de hoy poder estar haciendo esta experiencia de la rotación. En cuanto al aprendizaje a través de las experiencias, seguramente también vamos a aprender mucho de los pacientes. Podemos aportar desde nuestros conocimientos, desde la salud y desde los recursos que tenemos para garantizar que en cada caso la terapéutica del cannabis sea segura, así como asegurar un acompañamiento respecto a los efectos secundarios o efectos adversos que puedan haber, armar todo lo que es la dosificación de los tratamientos. A su vez asesorar sobre la inscripción al REPROCANN a aquellos pacientes que elijan autocultivar o acceder a presentaciones de derivados del cannabis no farmacéuticas.



# LA CAPACITACIÓN COMO APORTE Y ESTRATEGIA PARA CONSTRUCCIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS EN CANNABIS MEDICINAL.

Podemos decir que, los movimientos sociales y los procesos socioculturales surgidos alrededor de la temática del cannabis en nuestro país, se han visto implicados como configuradores y re configuradores de núcleos de sentidos y tradiciones epistemológicas establecidas a la hora de observar la dinámica de la construcción del conocimiento. De la mano de la cultura cannábica primero, y de las organizaciones sociales después, se recuperaron y emergieron una serie de capitales simbólicos que pusieron en tensión una manera hegemónica de entender a la ciencia, estableciendo otros elementos -empíricos y sociales- en el campo de los saberes. El mundo científico asistió a un fenómeno social que irrumpió en la escena de las instituciones cuestionando los órdenes establecidos en la búsqueda de alivio para diversos padecimientos de salud, que encontraron respuestas efectivas en el uso del cannabis en clave terapéutica.

El desarrollo de las terapias con cannabis ha sido la base para el desarrollo de movimientos sociales solidarios que se fueron sucediendo con más fuerza desde hace unos diez años hasta la actualidad,

aproximadamente, en todo el territorio nacional. Se destacan en ello, la labor de las organizaciones sociales impulsando acciones territoriales e institucionales de lo más diversas que permitieron instalar y visibilizar las demandas sociales en la escena de lo público para exigir su regulación.

Como nota específica, el cannabis trajo consigo la fuerza de lo empírico en la búsqueda de alivios generando cientos de experiencias positivas que encontraron en lo autobiográfico, las certezas de sus bondades.

Tres días después de la aprobación de la ley 27.350, Mariana Ríos, odontóloga, conoció el cannabis. Aunque más tarde aplicaría sus beneficios terapéuticos como profesional de la salud, la primera aproximación con la planta fue consecuencia de la búsqueda de información sobre tratamientos para su hijo Alejo, quien padece parálisis cerebral y ataxia cerebelosa, cuyos síntomas incluyen movimientos involuntarios y déficit de atención. Mariana recorrió el mismo camino de tantas madres que tras interiorizarse en el tema y vislumbrar un potencial



“

Me vi en la obligación de informarle y comunicarle a un montón de mamás que tenían a otros Alejos en sus vidas, que existía esta terapia y que la podíamos usar, que estaba al alcance de nuestras manos a través de una planta, que era fácil de hacerlo.

”

MARIANA RÍOS



paliativo para los síntomas de las afecciones de sus hijos decidieron probar con cannabis. “Busqué profesionales de la salud que me pudieran orientar, pero en aquel momento no conseguí. Pero conocí una cultivadora solidaria que me donó aceite y que me dijo que, si el cannabis le hacía bien Alejo, de la única forma que yo lo iba a obtener iba a ser cultivando.”

Recuerda Mariana: “A Alejo le hizo efecto de inmediato. Al otro día dejó de tener movimientos involuntarios. A los diez días caminaba solo y siempre lo había hecho asistido. Subía y bajaba escaleras; antes bajaba sentado en las escaleras porque su falta de equilibrio hacía que se vaya para adelante. Dejó de vomitar y el había vomitado todos los días de su vida. Mejoró muchísimo la parte cognitiva y el habla. Decidí empezar a cultivar para Alejo y así arrancó todo.”

*Cannabis y Salud: ¿Qué relación existe entre tu experiencia con Alejo y el trabajo con cannabis medicinal que llevas adelante?*

Mariana Ríos: Me vi en la obligación de informarle y comunicarle a un montón de mamás que tenían a otros Alejos en sus vidas, que existía esta terapia y que la podíamos usar, que estaba al alcance de nuestras manos a través de una planta, que era fácil de hacerlo; y bueno ahí fundé, hace seis años, la asociación civil “Familias Cultivando”, la cual presido. Con el objetivo de ayudar a estas madres y centralizar un poco la información que me iba llegando con un lenguaje profesional y yo intentaba bajar a un lenguaje más social. En la asociación civil nos dedicamos a la enseñanza del cultivo y de la elaboración de preparados derivados del cannabis, para todos los pacientes que requieran de esta medicina.

El cannabis como herramienta terapéutica ha propuesto un diálogo entre los capitales específicos del saber científico y los saberes y recursos de la comunidad. Quienes han tenido experiencias positivas con esta planta, mayormente y de alguna manera, lo han socializado. Esto implicó numerosas transformaciones al interior de las instituciones que alojaron este movimiento con carácter colectivo. Lo aprendido y recuperado de la comunidad -de la cual somos parte- reingresó al mundo institucional como un saber compartido para sumar a ello, el conocimiento de la ciencia con sus aportes específicos. Estos procesos – que incluyen momentos de encuentros y de tensiones- dieron la posibilidad de incorporar novedosos aportes al momento de diseñar políticas públicas y en particular los dispositivos de salud.

*CyS: ¿Cómo empezó tu capacitación en cannabis medicinal y tu participación en agrupaciones, antes de conformar Familias Cultivando?*

MR: En 2017 se realizó en la Universidad Nacional de La Plata el Primer Congreso de Cannabis Medicinal, y luego en la Facultad de Medicina se concretó el Primer Postgrado en Endocannabinología y Terapéutica Cannábica. Haciendo el postgrado conocí a varios compañeros con los cuales realicé numerosos trabajos de investigación y luego formamos la organización Profesionales de la Salud por el Cannabis Terapéutico (PROCANNT), que con el tiempo se disolvió y ahí fundé Familias Cultivando. Y también soy la secretaria de Educannar, que es la ONG de profesionales que se armó después de PROCANNT.

*CyS: Contanos acerca de Educannar*

MR: Educannar es una ONG que nació en 2019, todos los miembros somos profesionales de la salud que trabajamos en investigación, capacitación, atención y acompañamiento de pacientes que necesitan cannabis medicinal. Participamos de las



“ En San Martín se pudieron instalar dispositivos de atención con cannabis con médicos altamente capacitados ”



cannabis medicinal: dimos capacitaciones a todos los médicos de los hospitales y centros de salud pública y después seguimos trabajando con los centros más interesados. En San Martín se pudo instalar dispositivos de atención con cannabis con médicos altamente capacitados. Es un trabajo hermoso que hacemos y nos gustaría que todo el municipio participe, pero no todos los profesionales están comprometidos. Actualmente dos centros de atención primaria de salud de San Martín ya trabajan con esta modalidad.

*CyS: ¿Cómo fue que adoptaste el uso de cannabis medicinal en odontología?*

MR: Cuando hice el postgrado en la Universidad Nacional de La Plata supe que el cannabis se emplea para dolor neuropático y específicamente para la neuralgia del trigémino, que es una patología que tiene que ver con mi profesión. Empecé a investigar más y encontré estudios específicos sobre la enfermedad periodontal y cannabis, sobre colutorios a base de cannabis. Me pareció que los odontólogos deben formarse conociendo el sistema endocannabinoide y me pareció que una buena idea para difundir este

reuniones de la RACME (Red de Cannabis de Uso Medicinal e Industrial del CONICET). En mi carácter de profesional de la salud y como presidenta de Familias Cultivando y secretaria de Educannar, los represento en la RACME. Muchas de las propuestas y de las cosas que surgieron de la ley de cannabis medicinal, de todas las reformas, más que nada, nacieron en ese espacio. Como presidenta de Familias Cultivando, llevo a ese espacio todas las inquietudes que tiene la sociedad y las plasmamos ahí. Creo que venimos haciendo un buen trabajo porque avanzamos un montón en esta ley y vamos por más.

*CyS: ¿Cómo es el trabajo de Educannar en el municipio de San Martín?*

MR: En San Martín, provincia de Buenos Aires, trabajo en la mesa consultiva que se formó hace 3 años. Ahí lo que hacemos es dar asesoramiento con Educannar en el municipio en todo lo que sea



“ Hacemos una terapéutica cannábica y evitamos que el paciente vaya a quirófano, por ejemplo: disminuimos los movimientos involuntarios, la rigidez de la espasticidad, hacemos que los niños con autismo también reduzcan la ansiedad y se puedan sentar en el sillón. ”

tema era anotarme en el Concurso Bienal organizado por el Consejo Superior del Colegio de Odontólogos de la Provincia de Buenos Aires (COSUCOBA) con la monografía “Usos y aplicaciones del Cannabis en la Práctica Odontológica”, la cual resultó ganadora en su categoría. En febrero fuimos a Ecuador representando a la Facultad de Odontología y al centro de alta complejidad, donde actualmente atendemos pacientes con discapacidad y patologías complejas. Estos pacientes generalmente se atienden en un quirógrafa bajo anestesia general, dado que en casos de espasticidad y movimientos

involuntarios, sería peligroso atenderlos en el sillón. Hacemos una terapéutica cannábica y evitamos que el paciente vaya a quirófano, por ejemplo: disminuimos los movimientos involuntarios, la rigidez de la espasticidad, hacemos que los niños con autismo también reduzcan la ansiedad y se puedan sentar en el sillón. Se trata de una terapéutica súper innovadora y que puede ayudar a muchas personas con discapacidad en la atención odontológica, ya que la verdad es que es muy difícil encontrar odontólogos para atender a estos niños con discapacidad.



# TRABAJOS CIENTÍFICOS



# LA FORMA DE LOS AQUENIOS DE CANNABIS SATIVA L. PARA LA DIFERENCIACIÓN DE CULTIVARES COMERCIALES DE ARGENTINA

Francisco Fernandez Torne<sup>1</sup>, Yanina L. Idaszkin<sup>2,3</sup>, Gregorio Bigatti<sup>1,2,4</sup>, Natahiel Garcés<sup>2</sup>, Mariana Lozada<sup>1</sup>, Rolando González-José<sup>5</sup>, Federico Márquez<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biología de Organismos Marinos (IBIOMAR, CONICET), Boulevard Brown 2915, U9120ACF Puerto Madryn, Chubut, Argentina.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB), Blvd. Brown 3100, Puerto Madryn, Argentina.

<sup>3</sup> Instituto Patagónico para el Estudio de Ecosistemas Continentales (IPEEC, CONICET), Boulevard Brown 2915, U9120ACF Puerto Madryn, Chubut, Argentina.

<sup>4</sup> Universidad Espíritu Santo, Ecuador.

<sup>5</sup> Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas (IPCSH, CONICET), Boulevard Brown 2915, U9120ACF Puerto Madryn, Chubut, Argentina.

\*Corresponding author: [fede@cenpat-conicet.gob.ar](mailto:fede@cenpat-conicet.gob.ar)  
Fax: +54 (0280) 488-3184 ORCID: [orcid.org/0000-0002-1613-9627](https://orcid.org/0000-0002-1613-9627)

## RESUMEN

La planta de cannabis ha sido utilizada desde la antigüedad como alimento, fuente de fibra y medicina, generándose cruces que llevaron a una hibridación que hoy en día no permiten diferenciar morfológicamente entre las tres variedades clásicamente asignadas al género (*sativa*, *indica* y *ruderalis*). Actualmente se diferencian tres quimiotipos según su contenido de cannabinoides (THC/CBD). A partir del año 2023, semillas de dos cultivares medicinales de quimiotipos contrastantes desarrollados por CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y registrados en el INASE (Instituto Nacional de Semillas), pueden comercializarse en Argentina. En un trabajo previo reportamos una relación entre la forma de los aquenios (semillas) de cannabis y la huella química asociada al quimiotipo. El objetivo de este trabajo es caracterizar morfológicamente las semillas de dos cultivares de *Cannabis sativa* L. con quimiotipo contrastante: tipo I (alto THC) y tipo III (alto CBD). Para ello se utilizó morfometría geométrica 2D basada en landmarks y semilandmarks, lo que permite estudiar la variación en forma y tamaño de manera independiente. El tamaño de las semillas entre cultivares se comparó mediante estadística univariada de un estimador insesgado del tamaño. Para conocer la magnitud y dirección del cambio de forma, y determinar los caracteres que maximizan la separación entre los cultivares, se utilizó una aproximación estadística multivariada. Las semillas pertenecientes al cultivar Malvina (cultivar tipo I, THC:CBD >> 1), presentaron en promedio un menor tamaño y una forma redondeada, mientras que las del cultivar Pachamama (tipo III, THC:CBD << 1) presentaron mayor tamaño y una tendencia a una forma oval alargada. El uso de una función discriminante basada en la forma de la semilla permitió un valor superior al 97% de asignaciones correctas entre cultivares. Nuestros resultados corroboran la hipótesis de que las formas redondeadas se expresan en semillas pertenecientes al quimiotipo tipo I, mientras que las de tipo III son elongadas. El tamaño de la semilla, no sería un rasgo morfológico específico del quimiotipo, dado que se encontró el patrón contrastante respecto a trabajos previos, pero sí permitió la diferenciación entre los dos cultivares estudiados. Por lo tanto, la forma de la semilla presenta potencialidad de ser utilizada como un sello de calidad y de autenticidad de cultivares registrados en el mercado del cannabis de Argentina.

**PALABRAS CLAVE:** MORFOMETRÍA GEOMÉTRICA; QUIMIOTIPO; CANNABIS MEDICINAL; INASE; CDB; THC

## 1. INTRODUCCIÓN

*Cannabis sativa* L., perteneciente a la familia botánica Cannabaceae, es una planta herbácea dioica que ha sido utilizada desde la antigüedad por el ser humano como alimento, fuente de fibra y medicina (Andre y col. 2016). La historia de esta especie ha sido marcada por las interacciones humanas debido a sus múltiples usos y su domesticación, puede ser rastreada gracias a datos arqueológicos de Asia Central hace al menos 10.000 años (Robert y col. 2016; Long y col. 2017). Durante generaciones, se han seleccionado y cruzado genéticas de *C. sativa* con el objetivo de obtener rasgos de interés específicos, es por ello que, se ha vuelto cada vez más difícil clasificar y categorizar los diferentes cultivares (Jorasch 2020; Farag y Kayser 2015). Entendiéndose como “cultivar” a una variedad específica que ha sido criada y seleccionada por sus características particulares, mientras que el término “variedad” hace referencia a diferencias genéticas y fenotípicas entre distintas poblaciones pertenecientes a una misma especie (Small 2015). Cabe aclarar que, conceptualmente una variedad es equivalente a un cultivar, siendo este último un taxon reconocido por el Código Internacional de Nomenclatura de Plantas Cultivadas (ICPNP). Sin embargo, pocas variedades comerciales de *C. sativa* han cumplido con los requerimientos del ICPNP para su reconocimiento como cultivares (McPartland 2017; Brickell 2009).

La domesticación del cannabis ha conducido al surgimiento de más de 700 variedades registradas (Gloss 2015). Actualmente, nos encontramos con la existencia potencial de miles de formas diferentes y este proceso de desarrollo de nuevas genéticas se potenció debido a la expansión de la industria. Hoy en día, la tendencia es clasificar a las variedades de *C. sativa* en quimiotipos, en base a la huella química asociada a la presencia de metabolitos secundarios activos (cannabinoides y terpenos) (Hazekamp y col. 2016) y no por su morfología. Esta clasificación posee implicaciones prácticas, ya que no sólo los cannabinoides, sino que también los terpenos ejercen efectos terapéuticos sinérgicos (Pacífico y col. 2008). Dentro del grupo de cannabinoides que poseen las plantas se destacan principalmente el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Los quimiotipos de *C. sativa* más conocidos son las predominantes en THC (Tipo I), sin embargo los otros quimiotipos (Tipo II, con concentraciones similares de THC:CBD; Tipo III, predominantes en CBD) tienen un alto valor terapéutico. Por lo anterior, la caracterización farmacológica es de suma importancia a la hora de utilizar esta planta como medicina en preparados con espectro completo, ya que las diferentes variedades pueden expresar distintos metabolitos o diferentes proporciones de los mismos.

En Argentina, en el año 2023, se registraron seis cultivares medicinales de *C. sativa* en el INASE para su comercialización como semillas en el marco de las leyes 27.350/2017 y 27.699/2020 (referidas a la regulación y uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados en el marco del desarrollo de la industria del cannabis medicinal y el cáñamo industrial). Estos cultivares fueron desarrollados en instalaciones del CCT-CONICET-CENPAT, como parte del Programa Interdisciplinario de cannabis<sup>1</sup>. Entre ellos, los cultivares denominados “Pachamama” y “Malvina” fueron utilizados en el presente trabajo: “Malvina” es un cultivar de tipo I, con porcentajes de CBD no detectables y THC en un 11,4%, mientras que “Pachamama” es un cultivar de tipo III, con porcentajes de CBD del 16,1% y THC de 0,96%. Además, estos cultivares poseen una huella química de terpenos característica; “Malvina” presenta como terpenos mayoritarios Beta-Cariofileno (51,9%); Alfa-Humuleno (13,7%) y (-) Alfa-Bisabolol (10,6%), mientras “Pachamama” presenta (-) Alfa-Bisabolol (28,9%); (-) Guaiol (20,7%); Beta-Cariofileno (16,9%) y Mircenol (13%). Los terpenos minoritarios pueden encontrarse en la resolución de dichos cultivares (ver Resolución 238/2023).

Existe evidencia de la relación entre características químicas y la morfología de las plantas de *C. sativa*, aunque esta relación muchas veces es compleja, mediada por interacciones con el ambiente e incluso dependiente de otras características asociadas al cultivar (Clarke y Merlin 2013; De Meijer y col. 2003; Mandolino y col. 2003). Sin embargo, existen trabajos morfológicos que utilizan distintas estructuras morfológicas como por ejemplo aquenios (Small 1975; 1976), hojas (Anderson 1980) y la asimetría de los cotiledones (Small y Antle 2007) para determinar distintas variantes de *C. sativa*. El aquenio de cannabis es un fruto seco indehiscente que contiene una sola semilla y está rodeado por una capa dura y protectora (desde ahora nos referiremos a esta estructura como “semilla”). Muchas veces estos estudios a partir de caracteres morfológicos clásicos, tales como tamaño, color, olor, tipo de contorno de las hojas, presencia o ausencia de poros, veteados, entre otros, generan resultados contradictorios (Emboden 1974; Small y Cronquist 1976). En las últimas dos décadas se experimentó un gran crecimiento en el uso de la morfometría geométrica sobre sistemas biológicos de todo tipo (Mitteroecker y Schaefer 2022), pero existen solo dos trabajos sobre *C. sativa* utilizando esta herramienta (Vergara y col. 2021; Márquez y col. 2022). La morfometría geométrica es definida como una fusión entre la geometría y la biología, dado que estudia la forma de un objeto determinado sobre la base del espacio geométrico y el análisis estadístico

<sup>1</sup> <https://cenpat.conicet.gov.ar/cannabismedicinal/>

multivariado. Este método permite la exploración de variaciones de forma y tamaño de los objetos con un alto nivel de detalle, permitiendo la visualización del cambio, tanto en magnitud como dirección, a diferencia del análisis morfométrico clásico, basado en la comparación de distancias lineales tomadas sobre los objetos bajo estudio. La mayor potencia y versatilidad de la morfometría geométrica se debe a que la información geométrica se preserva a lo largo de los análisis estadísticos (Zelditch y col. 2012). Vergara y colaboradores (2021) estudiaron la forma de la hoja (morfortipo foliar) y el perfil fitoquímico (quimiotipo) y determinaron que estos caracteres no están limitados por fuertes correlaciones genéticas, pudiendo ser seleccionados de forma independiente. Además, indican que esto se extrapola a la mayoría de los rasgos fenotípicos de *C. sativa*, observando que no existe una asociación entre estos rasgos. Por el contrario, Márquez y colaboradores (2022) demostraron mediante el uso de morfometría geométrica bidimensional y análisis estadístico multivariado, la asociación entre la forma de la semilla, de distintos cultivares de *C. sativa* no registrados de Argentina, y sus respectivos quimiotipos. Dichos autores detectaron que semillas de madres con alta concentración de THC (quimiotipo Tipo I) presentaban formas redondeadas y más grandes que semillas de variedades que contenían alto CBD (Tipo III), caracterizadas por presentar formas alargadas y menor tamaño. Por otro lado, las semillas de variedades con THC y CBD (Tipo II) presentaron formas y tamaños intermedios. Estas diferencias permitieron la distinción efectiva de los quimiotipos en base a las características morfométricas de las semillas, proponiéndose esta técnica como una prometedora herramienta de caracterización y diferenciación (Márquez y col. 2022).

Dada la importancia de la forma de la semilla como indicador temprano del tipo de cultivar y la necesidad de generar datos de base que permitan algún tipo de control comercial, el objetivo de este trabajo es caracterizar y evaluar la forma de la semilla de dos cultivares de *C. sativa* medicinal, comercializados en Argentina, mediante la utilización de morfometría geométrica.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. La muestra

Se utilizaron un total de 220 semillas feminizadas estabilizadas, pertenecientes a dos cultivares comerciales. De ellas, 129 pertenecían al cultivar Malvina y 91 a Pachamama. Las semillas se obtuvieron a través de retrocruzas de clones hembras mediante el método de reversión sexual a través de la

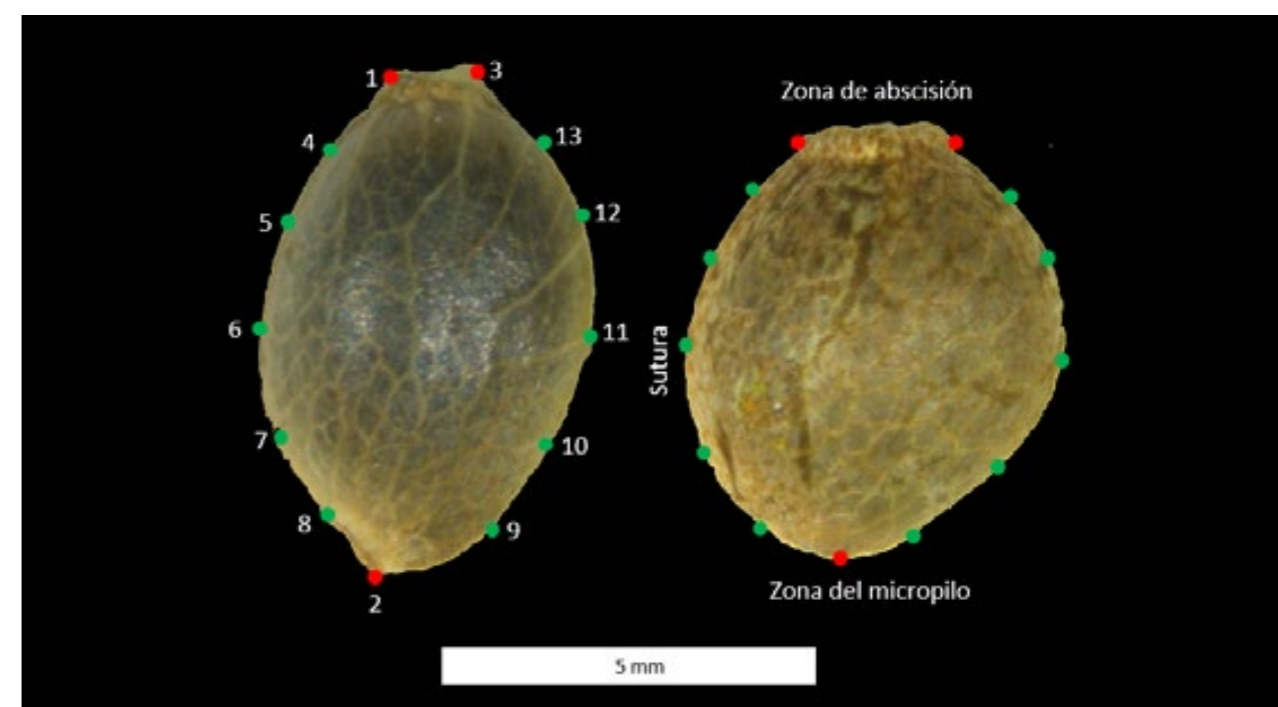
aplicación de reguladores exógenos de crecimiento (Hall y col. 2012)

### 2.2. Determinación de la forma y el tamaño de las semillas

Las semillas fueron fotografiadas bajo lupa binocular Carl Zeiss equipada con el software AxioVision Rel.4.5 (©Carl Zeiss Imaging Solutions) orientándose con la zona de abscisión hacia arriba, con la sutura de la pared de la radícula a la izquierda (**Fig.1**). Para capturar la forma de la semilla se utilizó una configuración de 3 landmarks de tipo I o anatómicos (Bookstein 1991) y 10 semilandmarks, o de tipo III, sobre el contorno (**Fig. 1**), sobre la base de la propuesta de Márquez y colaboradores (2022). El término landmark hace referencia a un “punto fijo” anatómico y define una estructura biológica discreta, mientras que un semilandmark es un tipo especial de landmark empleado para estudiar la variación en los contornos de la estructura entre landmarks (Zelditch y col. 2012). La digitalización de las coordenadas cartesianas en las imágenes de las semillas se realizó utilizando una serie de programas computacionales denominados TPS (por sus siglas en inglés, Thin Plate Spline). De dicha serie se utilizaron tres módulos: TpsUtil (Rohlf 2017a) transforma un conjunto de archivos .jpg a otro .tps, luego este archivo es abierto en el módulo TpsDig2 (Rohlf 2017b) donde se escala y digitaliza la configuración de landmarks y semilandmarks de cada una de las semillas. Posteriormente se deslizan los semilandmarks para lograr su homología mediante un algoritmo matemático (“sliding”, proceso iterativo) que minimiza la energía de curvatura (“bending energy”) de la función TPS, utilizando el módulo TpsRelw (Rohlf 2017c). Por último, se realizó un análisis de Procrustes, que elimina los efectos de la rotación, traslación y la escala para preservar la información de forma pura (Zelditch y col. 2012). Se calculó el tamaño del centroide (centroid size, en inglés = CS) como la raíz cuadrada de la suma de las distancias al cuadrado desde un conjunto de landmarks al centroide (Zelditch y col. 2012) y se utilizó como proxy para el tamaño de la semilla. El CS retiene toda la información de tamaño, y en ausencia de alometría (asociación entre la variación de forma y el tamaño de la semilla) es el único estimador de tamaño que no está correlacionado con la forma.

### 2.3. Análisis estadísticos de forma y tamaño

Las coordenadas alineadas de Procrustes y el CS calculados en TpsRelw se exportaron al programa computacional MorphoJ (Klingenberg 2011) para llevar a cabo los análisis estadísticos multivariados. Se evaluó la presencia de alometría calculando una regresión multivariada entre la forma (coordenadas



**Figura 1**

Vista externa (pericarpio) del plano longitudinal de la semilla del cultivar Pachamama (izquierda) y Malvina (derecha) de *C. sativa*. En ambas semillas se observa la configuración de landmarks (puntos rojos) y semilandmarks (puntos verdes) utilizada para capturar la forma del contorno. Landmarks: (1) punto de inflexión entre la zona de abscisión y la sutura de la pared del fruto; (2) zona de micropilo; (3) punto de inflexión entre zona de abscisión y contorno opuesto a la sutura de la pared del fruto; Semilandmarks: (4–8) semipuntos de referencia colocados equidistante entre los puntos de referencia 1 y 2; (9–13) semipuntos de referencia en el contorno al exterior del cotiledón, entre los puntos de referencia 2 y 3. Barra de escala=5 mm.

a lineadas de Procrustes, variable dependiente) y el tamaño (CS, variable independiente).

Para estudiar el espacio de variación de forma (morfo-espacio) y determinar la magnitud y la dirección del cambio en forma, se realizó un análisis de componentes principales sobre la matriz de varianzas-covarianzas de las distancias de Procrustes. Luego, con el fin de establecer los componentes de forma que maximizan las diferencias entre la forma de los cultivares y poner a prueba la igualdad de formas medias entre estas, se calculó un análisis discriminante y una prueba de T2 de Hotelling. Por último, para evaluar la diferencia de medias entre los CS de los cultivares, se realizó una comparación de medianas con una prueba de análisis de la varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis con el software InfoStat (Di Rienzo y col. 2011).

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Tamaño de las semillas

Las distribuciones de frecuencia asociadas al tamaño de las semillas de *C. sativa* L. para Malvina y Pachamama presentaron diferencias significativas (**Tabla 1**). Las semillas de Pachamama en promedio son más grandes ( $6,31 \pm 0,5$ , P-valor= 0,0001) que las pertenecientes al cultivar Malvina ( $5,18 \pm 0,44$ ).

Esta diferencia de tamaño entre cultivares es una característica útil para su identificación. Sin embargo, estos resultados se contraponen con los encontrados por Márquez y colaboradores (2022), que encontraron que las semillas de tamaños mayores pertenecieron a una variedad de tipo I, mientras que la de menor tamaño registrada fue la de tipo III. Por lo tanto, el tamaño sería un indicador confiable para la separación entre cultivares, pero no para diferenciar quimiotipos.

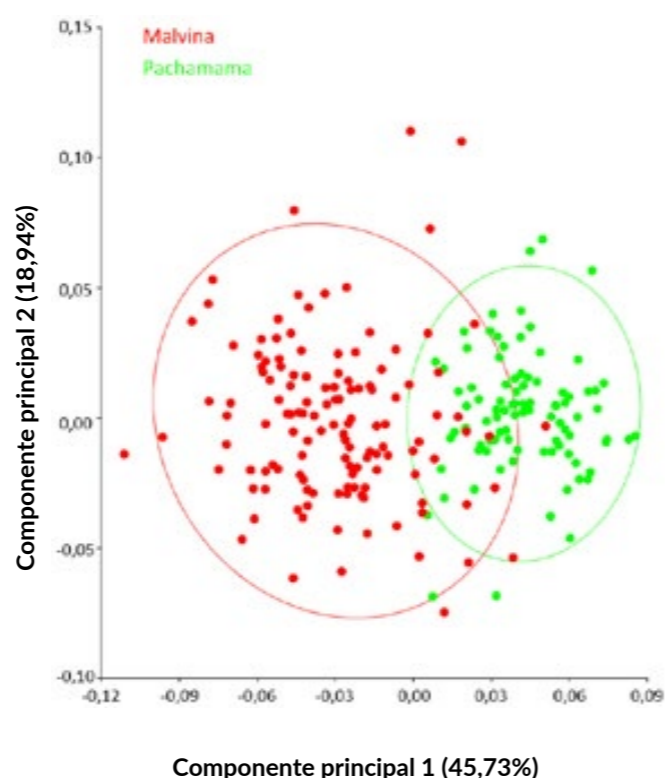
**Tabla 1**

Resultados de la prueba Kruskal-Wallis para la comparación de tamaño entre las semillas de los cultivares Malvina y Pachamama.

Variable	Cultivar	N	Media(mm)	D.E.	Mediana(mm)	H	P-valor
CS	MALVINA	129	5,78	0,44	5,84	50,23	0,0001
CS	PACHAMAMA	91	6,31	0,5	6,37		

### 3.2. Forma de las semillas

Si bien la regresión multivariada entre forma y tamaño (alometría) fue significativa, el porcentaje de asociación entre cultivares fue despreciable (1,84%). Dicho resultado era esperable dado que la semilla es una estructura que se desarrolla en un estadio particular del ciclo de vida donde, una vez madura, no presenta grandes variaciones de crecimiento. Resultados similares fueron encontrados (ausencia de alometría) por Márquez y colaboradores (2022) para otras cinco variedades de *C. sativa*. Los cuatro primeros componentes principales, presentaron una varianza acumulada del 90,19% de la variación total en forma. La variación de forma explicada por el CP1, correspondiente al 45,73% de la variación total, estuvo asociada con la esbeltez de la semilla. Los valores extremos positivos presentaron formas más elongadas, con una expansión del plano longitudinal de la semilla, con un ápice más proyectado y una restricción en la zona de abscisión. Este espacio de forma estuvo ocupado principalmente por el cultivar Pachamama (quimiotipo III), mientras que el espacio opuesto (valores negativos) de formas redondeadas, fue ocupado por las semillas de Malvina (quimiotipo I) (Fig. 2). Los restantes ejes de componentes principales mostraron un alto grado de solapamiento entre cultivares.



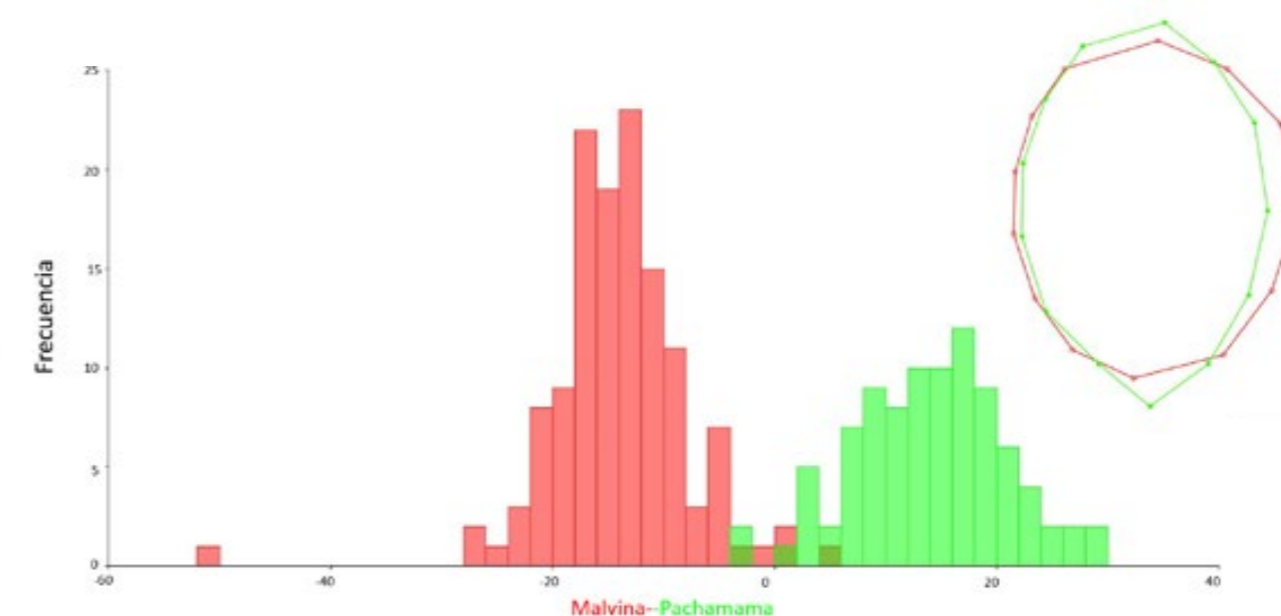
En concordancia con las variaciones de formas encontradas a lo largo del CP1, en el análisis discriminante (AD), los componentes de variación en forma que maximizaron la separación entre los dos cultivares estuvieron relacionados con la esbeltez/redondez de las semillas (Fig. 3). La comparación de la forma media entre Malvina y Pachamama arrojó una diferencia estadísticamente significativa (Figura 2)

Análisis de componentes principales de las variaciones en la forma de la semilla para dos cultivares comerciales argentinos de *C. sativa*. (Malvina y Pachamama). Las elipses corresponden al intervalo de confianza del 95% para las observaciones de cada cultivar. Los gráficos de polígonos muestran valor -0,12, 0,0 (consenso) y 0,10 positivo sobre el eje del componente principal 1.

(Tabla 2); (T2 de Hotelling: 1509,32, distancia de Mahalanobis: 5,31,  $p < 0,0001$ ). El análisis de clasificación con validación cruzada mostró que, para los dos cultivares, el 97,73 % de las semillas se clasificaron correctamente.

Las principales dificultades para una correcta identificación química de cultivares de *C. sativa*, son el tiempo de cultivo y los costos asociados para a la obtención de las inflorescencias y para analizar químicamente los distintos componentes activos que las constituyen. Es por esto que poder determinar el cultivar y/o el quimiotipo tempranamente a partir de la forma de la semilla, mediante la utilización de morfometría geométrica, es una alternativa que podría ahorrar tiempo en el análisis y reducir los

costos, sin perder efectividad en las asignaciones (Márquez y col. 2022). Los resultados encontrados en este trabajo corroboran esta hipótesis, ya que se pudo determinar con altos porcentajes de efectividad las asignaciones a los cultivares mediante el análisis de la forma de la semilla. El cultivar comercial Malvina (tipo I-THC) presentó formas redondeadas de semillas similares a las variedades tipo I analizadas por Márquez y colaboradores (2022), mientras que el cultivar Pachamama (tipo III-CBD) mostró formas elongadas, siendo estas características de las variedades quimiotipo III. Si bien los resultados obtenidos hasta el momento sugieren utilizar la forma de la semilla como biomarcadores del quimiotipo de la planta, trabajos futuros con una mayor cantidad de cultivares analizados, deberían indagar acerca



**Figura 3**

Diagrama de frecuencias predichas por la prueba de validación cruzada jackknife (dejando uno afuera) entre la forma de la semilla de los cultivares comerciales argentinos de *C. sativa*. (Malvina y Pachamama). A la derecha el gráfico de polígonos superpuestos representa la forma media de ambas cultivares.

**Tabla 2**

Análisis de clasificación con validación cruzada que muestra el número de semillas asignadas a cada cultivar, utilizando una función discriminante construida a partir de la forma de cada cultivar. % Correctos= porcentajes de asignaciones realizadas correctamente; D2= distancia de Mahalanobis.

Cultivar	Malvina	Pachamama	Total	% Correct	D <sup>2</sup>	T-cuadrado
CS	126	3	129	97,67	5,31	<0,0001
CS	2	89	91	97,80		

del uso de la forma de la semilla para diferenciar cultivares dentro del mismo quimiotipo. Así mismo se sugiere incluir otros marcadores (morfológicos, moleculares y/o bioquímicos) con el objeto de validar la asociación de la forma con respecto a otros parámetros clásicamente utilizados para diferenciar cultivares.

Por otro lado, los resultados obtenidos en este trabajo sustentan el uso de la forma, mediante la aplicación de la morfometría geométrica, como un parámetro más de control de características intrínsecas a cada cultivar. En un futuro, la construcción de una función discriminante que incorpore a todas las semillas registradas por el INASE en Argentina, permitirá reconocerlas y diferenciarlas de distintas variedades estabilizadas de otros países (como las variedades de cáñamo). Así, la forma de las semillas, junto con otros caracteres, podría ser utilizada para generar un sello de calidad y de autenticidad de los cultivares registrados en el mercado del cannabis.

#### 4. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es parte de la beca de apoyo en el marco del Programa de Mejoramiento Curricular (ProMeC), de la provincia del Chubut (FFT). Agradecemos al CD del CCT CONICET-CENPAT, al IBIOMAR y al IPEEC por su apoyo, así como al personal que colaborara con el Programa Interdisciplinario de Cannabis: personal administrativo, de mantenimiento, jardinería, vinculación tecnológica y electrónica. Este trabajo fue financiado parcialmente por el proyecto “Nodos del Conocimiento” de la Secretaría de Industria, Economía del Conocimiento y Gestión Comercial Externa y el Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación (RESOL-2021-1065-APN-SIECYGCE#MDP) y Proyecto A6 del Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Nación. Esta es la publicación #184 del LARBIM.

#### 5. CONTRIBUCIÓN DE CADA AUTOR

FFT: Conceptualización, toma de datos, análisis de resultados, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición. YLI: Conceptualización, recursos, discusión de resultados, redacción, revisión y edición. GB: Preparación de la muestra, recursos, redacción, revisión y edición. NG: Toma de datos, análisis de resultados. ML: Recursos, redacción, revisión y edición. RG-J: Recursos, redacción, revisión y edición. FM: Conceptualización, análisis de resultados, supervisión, recursos, redacción, revisión y edición.

#### 6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### 7. FINANCIAMIENTO

Este trabajo se realizó en el marco del Programa Interdisciplinario de Cannabis (<https://cenpat.conicet.gov.ar/cannabismedicinal/>), y con el financiamiento parcial de proyecto “Consolidación de la provincia del Chubut como nodo científico y de transferencia de tecnología asociada al cannabis: plataforma integral de servicios para el desarrollo de su cadena productiva” perteneciente al Programa “Nodos de la Economía del Conocimiento” (Ministerio de Producción, República Argentina), y el proyecto nro. 6A del Proyectos de Investigación y Desarrollo en Cannabis (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, República Argentina).

#### 8. BIBLIOGRAFÍA

- Anderson LC (1980). Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden. Botanical Museum Leaflets, Harvard University, 28(1), 61-69.
- Andre CM, Hausman JF, Guerriero G (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. Front Plant Sci. 4, 7:19. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.
- Brickell CD, Alexander C, David JC, Hetterscheid WLA, Leslie AC, Malecot V, Jin X, Cubey JJ (2009). International code of nomenclature for cultivated plants, Eighth Edition. International Society for Horticultural Sciences, Leuven, Belgium.
- De Meijer EP, Bagatta M, Carboni AI, Crucitti P, Moliterni VC, Ranalli P, Mandolino G. (2003). The Inheritance of Chemical Phenotype in Cannabis sativa L. Genetics. 163. 335-46. [10.1093/genetics/163.1.335](https://doi.org/10.1093/genetics/163.1.335).
- Bookstein FL. (1991). Morphometric tools for landmark data: Geometry and biology. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo C (2011). InfoStat versión 2011. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. <http://www.infostat.com.ar>.
- Emboden WA (1974). Cannabis - a polytypic genus. Econ. Bot. 28: 304-310
- Farag S, Kayser O (2015). Cultivation and Breeding of Cannabis sativa L. for Preparation of Standardized Extracts for Medicinal Purposes. In: Máthé, Á. (eds) Medicinal and Aromatic Plants of the World. Medicinal and Aromatic Plants of the World, vol 1. Springer, Dordrecht. [https://doi.org/10.1007/978-94-017-9810-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-017-9810-5_9).
- Gloss D (2015). An overview of products and bias in research. Neurother. 12, 731-734. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0370-x>
- Hall J, Bhattarai SP, Midmore DJ (2012). Review of flowering control in industrial Hemp J Nat Fibers 9: 23 - 36. <https://doi.org/10.1080/15440478.2012.651848>.
- Hazekamp A, Tejkalová K, Papadimitriou S (2016). Cannabis: from cultivar to chemovar II—a metabolomics approach to Cannabis classification. Cannabis Cannabinoid Res. 1, 202-215. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0017>
- Jorasch P (2020). Potential, Challenges, and Threats for the Application of New Breeding Techniques by the Private Plant Breeding Sector in the EU. Fron Plant Sci. 11, 582011. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.582011>.
- Klingenberg CP (2011). MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics. Mol Ecol Res. 11, 353-357. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02924>
- Long T, Wagner M, Demske D, Leipe C, Tarasov PE (2017). Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. Veg Hist Archaeobot. 26, 245-258.26. <https://doi.org/10.1007/s00334-016-0579-6>.
- Mandolino, Giuseppe & Bagatta, Manuela &

- Carboni, Andrea & Ranalli, Paolo & Meijer, Etienne. (2003). Qualitative and Quantitative Aspects of the Inheritance of Chemical Phenotype in Cannabis. Journal of Industrial Hemp. 8. 51-72. [10.1300/J237v08n02\\_04](https://doi.org/10.1300/J237v08n02_04).
- Márquez F, Lozada M, Idaszkin YL, González-José R, Bigatti G (2022). Cannabis varieties can be distinguished by achene shape using geometric morphometrics. Cannabis Cannabinoid Res. 7(4), 409-414. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0172>.
- McPartland, John. (2017). Cannabis sativa and Cannabis indica versus “Sativa” and “Indica”. In: Chandra S, Lata H, ElSohly MA (eds.). Cannabis sativa: Botany and Biotechnology. Springer International: Cham, Switzerland, pp. 101–12 [10.1007/978-3-319-54564-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_4).
- Mitteroecker, P., Schaefer, K. (2022). Thirty years of geometric morphometrics: Achievements, challenges, and the ongoing quest for biological meaningfulness. Am. Biol Anthropol. 178, 181-210.
- Pacifico D, Miselli F, Carboni A, Moschella A, Mandolino G (2008). Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of Cannabis sativa L. Euphytica. 160, 231-240. <https://doi.org/10.1007/s10681-007-9543-y>.
- Clarke RC, Merlin MD (2013). Cannabis: evolution and ethnobotany. Plant Ecol Evol. 147(1), 149-149. <https://doi.org/10.5091/plecevo.2014.933>
- Robert CC, Mark DM (2016). Cannabis domestication, breeding history, present-day genetic diversity, and future prospects. Crit Rev Plant Sci, 35(5-6), 293-327. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1267498>.
- Rohlf F (2017a). tpsUtility program version 2.30. Department of Ecology and Evolution, State University of New York, Stony Brook.
- Rohlf F (2017b). TpsDig2 program version 2.30. Department of Ecology and Evolution, State University of New York, Stony Brook.
- Rohlf F (2017c). tpsRwl program version 1.67. Department of Ecology and Evolution, State University of New York, Stony Brook.
- Small, E. (1975). Morphological variation of achenes of Cannabis. Canad J Bot. 53(10), 978-987. <https://doi.org/10.1139/b75-117>
- Small E, Cronquist A (1976). A practical and natural taxonomy for Cannabis. Taxon, 405-435. <https://doi.org/10.2307/1220524>
- Small E, Antle T (2007). A study of cotyledon asymmetry in Cannabis sativa L. J Ind Hemp. 12(1), 3-14.
- Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. Bot. Rev. 81, 189–294. <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>
- Vergara D, Feathers C, Huscher EL, Holmes B, Haas JA, Kane NC (2021). Widely assumed phenotypic associations in Cannabis sativa lack a shared genetic basis. PeerJ, 9, e10672.
- Zelditch M, Swiderski D, Sheets H (2012). Geometric morphometrics for biologists: a primer. London, UK: Elsevier Academic Press.

# ACEITE DE CANNABIS Y SUS EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS Y DAÑO HEPÁTICO EN RATAS HEMBRAS Y MACHOS ALIMENTADAS CON UNA DIETA RICA EN SACAROSA.

Valentina Degrave<sup>1</sup>, Michelle Berenice Vega Joubert<sup>1,2</sup>, Martina Battisti<sup>1</sup>,  
Candelaria Mauti<sup>1</sup>, Cristian Vaccarini<sup>3</sup>, Daniela Sedan<sup>3</sup>, Darío Andrinolo<sup>3</sup>,  
María Eugenia D'Alessandro<sup>\*1,2</sup>, María Eugenia Oliva<sup>\*1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas relacionadas con la Nutrición.  
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral.

<sup>2</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Santa Fe, Argentina.

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIM) / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) –Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

\*Corresponding author: M.E. Oliva y M.E. D'Alessandro. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas,  
Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria, cc242 (3000) Santa Fe. Argentina.

Teléfono +54 342 4575211- FAX +54 342 4575221 - meoliva@fcb.unl.edu.ar y medaless@fcb.unl.edu.ar

## RESUMEN

**Introducción:** Síndrome Metabólico (SM) es una de las denominaciones más utilizadas para la entidad clínica que reúne o asocia distintos trastornos que aumentan el riesgo de Enfermedad Cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2, entre ellos: obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, insulinoresistencia o intolerancia a glucosa, estado proinflamatorio y protrombótico, estrés oxidativo y esteatosis hepática no alcohólica. Extractos de *Cannabis sativa* L. se utilizan para una variedad de usos medicinales, entre ellos, epilepsia, depresión, glaucoma, cáncer, dolor, insomnio, falta de apetito, náuseas, vómitos, entre otros. **Objetivo:** Analizar los efectos de la administración de aceite de cannabis (Cannabidiol (CBD): Tetrahidrocannabinol (THC), 2:1) sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con una dieta rica en sacarosa (DRS). La hipótesis planteada en el presente estudio es que la administración de aceite de cannabis podría mejorar la presión arterial, los parámetros plasmáticos y el daño hepático en ratas Wistar de ambos sexos. **Materiales y métodos:** Se utilizaron ratas Wistar hembras y machos, las cuales se alimentaron con las siguientes dietas durante 3 semanas: Dieta de Referencia (DR): dieta comercial estándar de laboratorio, DRS y DRS+Aceite de cannabis (DRS+Ca): con la administración oral de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis diario. El aceite de cannabis espectro completo presentó una proporción total de cannabinoides CBD:THC de 2:1. Durante el período experimental se evaluó: peso corporal, ingesta de alimentos, presión arterial sistólica y diastólica. Al final del período experimental se evaluaron los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol, ácido úrico, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) en suero. En hígado se realizó análisis del contenido de triglicéridos y colesterol. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en el peso corporal ni en ingesta diaria entre los grupos experimentales de ambos sexos. En el grupo DRS+Ca la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó ( $P < 0,05$ ) durante el protocolo experimental. Los niveles de triglicéridos, y ácido úrico aumentados en el grupo DRS disminuyeron significativamente en ambos sexos, sin cambios en los niveles de glucosa. El aceite de cannabis disminuyó los niveles de colesterol séricos aumentados sólo en ratas macho del grupo DRS. Además, mejoró el daño hepático disminuyendo significativamente los niveles de AST, ALT y FA en suero en ambos sexos. A nivel hepático, el contenido de triglicéridos y colesterol disminuyó significativamente en ratas hembras y machos alimentados con DRS. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que la administración de aceite de cannabis espectro completo, con una proporción de cannabinoides CBD:THC 2:1, podría ser útil en la prevención de algunas alteraciones presentes en el Síndrome Metabólico, incluyendo hipertensión, dislipidemia y daño hepático en ambos sexos.

**PALABRAS CLAVES:** ACEITE DE CANNABIS, SÍNDROME METABÓLICO, DIETA RICA EN SACAROSA, PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, DAÑO HEPÁTICO.

## 1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) se define como un conjunto de trastornos metabólicos interrelacionados (resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad central, enfermedad del hígado graso no alcohólico, estrés oxidativo, estado inflamatorio y protrombótico, entre otros) que predisponen al desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El hígado es un órgano diana relevante para el estudio de los trastornos asociados al SM (Ahmed y col., 2022; Lemieux y Després, 2020). Nuestro grupo de investigación tiene gran experiencia y ha realizado interesantes aportes al estudio de alteraciones metabólicas presentes en el SM, utilizando un modelo experimental inducido nutricionalmente mediante la administración de una dieta rica en sacarosa (DRS) y sedentarismo (D'Alessandro y col. 2015; Chicco y col. 2009; Lombardo y col. 1996).

Actualmente, existen pocas estrategias nutraceúticas disponibles para tratar el SM. En los últimos años, las propiedades terapéuticas de los compuestos químicos presentes en la planta de cannabis han generado una gran expectativa en la sociedad. *Cannabis sativa* L. es originaria de Asia, es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae (Odieka y col. 2022; Bonini y col 2018; Bridgeman y col. 2017). Se ha utilizado como medicamento a base de hierbas durante decenas de siglos para tratar diversas enfermedades y síntomas, entre ellos la depresión, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes y cáncer, dolor, insomnio, falta de apetito, náuseas, vómitos, epilepsia, entre otros. Recientemente, se están investigando los posibles efectos metabólicos del uso de cannabis medicinal, aunque los resultados aún son controversiales. Algunos estudios recientes se han centrado en dos cannabinoides, como el CBD y el THC, con un gran potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias, diabetes y complicaciones diabéticas (Bielawiec y col. 2020; Gruden y col. 2016; Horváth y col. 2012). Dado que el SM es una epidemia que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y muerte, es fundamental analizar la utilidad del cannabis y sus componentes en SM para poder dilucidar bajo qué condiciones podría ser

útil. Por lo tanto, en este estudio investigamos los efectos de un aceite de cannabis espectro completo, CBD:THC 2:1, sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático presentes en el SM experimental inducido en ratas hembras y machos alimentadas con DRS. La hipótesis planteada en este estudio es que la administración de aceite de cannabis podría mejorar la presión arterial, los parámetros plasmáticos y el daño hepático en ratas Wistar de ambos sexos. Para probar esta hipótesis, se utilizó un modelo experimental de SM inducido por la administración de una DRS durante 3 semanas y se analizaron los efectos de la administración oral diaria de aceite de cannabis (1 mg/kg peso corporal – CBD:THC 2:1) sobre alteraciones metabólicas y el daño hepático en ratas de ambos sexos, analizando las similitudes y diferencias. Se trabajó con un aceite de cannabis de espectro completo, el cual posee una concentración de cannabinoides en una proporción definida y controlada, y otras fracciones no cannabinoides (terpenos y flavonoides).

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. PREPARACIÓN DEL ACEITE DE CANNABIS Y CARACTERIZACIÓN

El aceite de cannabis espectro completo se obtuvo de inflorescencias maduras de la variedad *Cannabis sativa* CAT1 cultivadas en el Centro de Investigaciones Ambientales (CIM-CONICET-UNLP) (RESOL-2021-3236-APN-MS) como se describió anteriormente en Degrave y col. (2023). El aceite de cannabis contiene 0,60 mg/ml de CBD y 0,43 mg/ml de THC, con una proporción de CBD:THC de 2:1. Finalmente se realizó la dilución adecuada para obtener el aceite de trabajo con una concentración de 1 mg/ml. En la **tabla 1** se detalla el análisis de composición de cannabinoides. El análisis de cannabinoides se realizó por HPLC/UV-DAD. Cabe aclarar que se utilizó como vehículo aceite de maíz.

### 2.2. ANIMALES Y DIETAS

Ratas Wistar hembras y machos (n=36) adquiridas en el Centro de Medicina Comparada – ICIVET

Tabla 1

#### Cuantificación de Cannabinoides en el aceite de cannabis.

(ND) No detectable. El límite de detección del equipo es de 0,2 µg/ml. El límite de cuantificación es de 0.3 µg/ml.

CANNABINOIDES	CONCENTRACIÓN (mg/ml)
Ácido Cannabidiólico (CBD-A)	ND
Ácido tetrahidrocannabinólico (THC-A)	ND
Cannabidiol (CBD)	0,60
Cannabinol (CBN)	ND
Tetrahidrocannabinol (THC)	0,43

(UNL-CONICET, Esperanza, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina) se mantuvieron con acceso libre al agua y alimento en condiciones controladas de temperatura ( $22 \pm 1$  °C) y con un ciclo fijo de luz/oscuridad de 12 h (luz de 07:00 a 19:00). Se tomaron las medidas adecuadas para minimizar el dolor o malestar de los animales y se utilizó el menor número posible de los mismos. Este estudio se realizó en estricta conformidad con las directrices del NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio y fue aprobado por el Comité de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (Acta 03/21).

Los animales fueron alimentados inicialmente con una dieta comercial estándar para roedores (GEPSA FEED, Buenos Aires, Argentina). Cuando el peso de las ratas hembras (n=18) fue entre 130-140 g y machos (n=18) entre 180-190 g (adultas jóvenes), se dividieron por sexo aleatoriamente en tres grupos experimentales durante 3 semanas: (1) Ratas alimentadas con una dieta comercial estándar para roedores (Dieta de referencia, DR, n = 6). (2) Ratas alimentadas con una dieta semisintética rica en sacarosa (DRS) (DRS, n = 6). (3) Ratas alimentadas con una DRS más la administración oral de aceite de cannabis diaria (DRS+Ca, n = 6) 1 mg/kg de peso corporal durante el protocolo experimental (3 semanas). Las composiciones de la dieta se detallan en Degrave y col. (2023). Las ratas hembras comenzaron y terminaron el protocolo experimental en la misma etapa del ciclo estral (diestro o proestro). El peso corporal individual se evaluó diariamente y la ingesta de alimentos en cada grupo se evaluó dos veces por semana. Al final del protocolo experimental, se retiró el alimento a las 07:00 horas y los experimentos se realizaron entre las 07:00 y las 09:00 horas. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico intraperitoneal (60 mg/kg de peso corporal). Se recogieron muestras de sangre de la vena cava inferior, se centrifugaron rápidamente y el suero se analizó inmediatamente o se almacenó a -20 °C hasta su uso. Se extrajo totalmente el hígado de cada rata, se pesó y almacenó a la temperatura del N2 líquido. Los animales fueron sacrificados mediante la extracción de un órgano vital (corazón).

### 2.3. DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Durante el período experimental, se midió la presión arterial sistólica y diastólica en animales de ambos sexos conscientes usando un monitor CODA™ de sistema de presión arterial no invasivo con manguito de cola (Kent Scientific Corporation, Torrington, CT, EE. UU.) como se describió anteriormente Degrave y col. (2023).

### 2.4. MÉTODOS ANALÍTICOS

Los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, ácido úrico y glucosa se midieron por métodos espectrofotométricos utilizando kits enzimáticos comerciales de acuerdo con los protocolos del fabricante (Wiener Lab., Argentina). Las actividades séricas de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) se midieron por métodos espectrofotométricos utilizando kits enzimáticos comerciales de acuerdo con los protocolos del fabricante (Wiener Lab., Argentina).

El contenido de triglicéridos y colesterol en hígado se extrajo con una mezcla de cloroformo-metanol (2:1). Se evaporaron alícuotas y se analizaron el colesterol total y los triglicéridos utilizando los métodos enzimáticos mencionados anteriormente.

### 2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  SEM. Las comparaciones estadísticas se realizaron transversalmente entre los diferentes grupos dietarios en ambos sexos. Se comprobó la varianza de los datos mediante la prueba de Levene y la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia estadística entre los grupos (DR, DRS y DRS+Ca) se determinó mediante ANOVA de un factor seguido de la prueba post-hoc de Newman-Keuls. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos (SPSS 17.0 para Windows, SPSS INC. Chicago, Illinois).

## 3. RESULTADOS

### 3.1. PESO CORPORAL, INGESTA DE ALIMENTOS Y EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

La **Tabla 2** muestra que no hubo diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) en el peso corporal inicial y final de los animales de los diferentes grupos experimentales en ambos sexos. La ingesta final de alimentos tampoco difirió entre los grupos. En cuanto al curso temporal de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del período experimental, se observó en todas las semanas (semanas 1, 2 y 3) un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) de ambos en ratas hembras alimentadas con DRS en comparación con el grupo alimentado con DR. Por su parte, las ratas machos alimentadas con DRS presentaron un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) de la presión arterial sistólica y diastólica en las semanas 2 y 3, sin cambios en la semana 1. En ratas hembras, la administración de Aceite de Cannabis (DRS+Ca), disminuyó significativamente ( $P < 0,05$ ) ambos parámetros en la semana 1, aunque

	HEMBRAS			MACHOS		
	DR	DRS	DRS+Ca	DR	DRS	DRS+Ca
Peso corporal inicial (g)	138,8 $\pm$ 1,2	138,4 $\pm$ 2,7	141,67 $\pm$ 1,3	178.0 $\pm$ 2.5	180.3 $\pm$ 4.3	179.7 $\pm$ 2.3
Peso corporal final (g)	178,0 $\pm$ 2,5	180,3 $\pm$ 4,3	179,7 $\pm$ 2,3	269.9 $\pm$ 4.8	267.3 $\pm$ 5.9	272.2 $\pm$ 4.1
Ingesta diaria (g/día)	12,66 $\pm$ 0,38	12,78 $\pm$ 0,29	12,13 $\pm$ 0,92	16.82 $\pm$ 0.35	16.87 $\pm$ 0.27	16.90 $\pm$ 0.43
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MMHG)						
semana 1 (día 0 a 7)	81.14 $\pm$ 1.25c	87.00 $\pm$ 1,10a	84.13 $\pm$ 1.21b	75.14 $\pm$ 1.51a	76.57 $\pm$ 1,49a	74.30 $\pm$ 1.07a
semana 2 (día 8 a 15)	81.15 $\pm$ 1.08b	88.31 $\pm$ 0.96a	81.87 $\pm$ 1.22b	74.27 $\pm$ 1.10b	80.54 $\pm$ 1.55a	76.05 $\pm$ 1.06b
semana 3 (día 16 a 21)	82.50 $\pm$ 0.56b	90.75 $\pm$ 0.67a	81.40 $\pm$ 0.88b	78.20 $\pm$ 1.34b	87.90 $\pm$ 1.38a	79.53 $\pm$ 1.05b
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MMHG)						
semana 1 (día 0 a 7)	115.04 $\pm$ 1.24c	122.51 $\pm$ 1.24a	118.78 $\pm$ 1.11b	111.17 $\pm$ 0.63a	109.78 $\pm$ 1.36a	108.52 $\pm$ 1.03a
semana 2 (día 8 a 15)	118.79 $\pm$ 1.03b	127.34 $\pm$ 1.00a	119.62 $\pm$ 1.62b	109.00 $\pm$ 0.75b	120.28 $\pm$ 1.04a	110.80 $\pm$ 1.72b
semana 3 (día 16 a 21)	119.73 $\pm$ 0.52b	128.33 $\pm$ 0.81a	119.31 $\pm$ 0.79b	119.58 $\pm$ 0.98b	132.96 $\pm$ 0.19a	117.67 $\pm$ 0.25b

**Tabla 2**

Peso corporal, ingesta diaria y evolución de la presión arterial diastólica y sistólica durante el periodo experimental en ratas hembras y machos alimentadas con dieta de referencia (DR), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS con la administración de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis (DRS+Ca).

Los valores se expresan como media  $\pm$  SEM, n= 6. Las filas que no comparten la misma letra son significativamente diferentes ( $P < 0.05$ ) cuando cada variable es analizada por anova de un factor, seguido de Newman-Keuls.

Tabla 3

Metabolitos séricos y enzimas de daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con dieta de referencia (DR), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS con la administración de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis (DRS+Ca).

	HEMBRAS			MACHOS		
	DR	DRS	DRS+Ca	DR	DRS	DRS+Ca
Glucosa (mM)	8.54 ± 0.06	8.66 ± 0.07	8.57 ± 0.14	8.51 ± 0.15	8.44 ± 0.16	8.42 ± 0.19
Triglicéridos (mM)	0.51 ± 0.02b	0.93 ± 0.07a	0.50 ± 0.02b	1.32 ± 0.09b	3.08 ± 0.16a	1.23 ± 0.07b
Colesterol (mM)	1.90 ± 0.06	1.83 ± 0.04	1.70 ± 0.14	2.02 ± 0.10b	2.64 ± 0.09a	2.12 ± 0.18b
Ácido úrico (µM)	81.14 ± 4.11b	101.14 ± 6.26a	84.74 ± 3.52b	63.97 ± 6.12b	120.30 ± 6.07a	77.55 ± 3.75b
AST (U/L)	17.05 ± 1.43b	22.63 ± 0.82a	16.09 ± 1.13b	19.42 ± 0.70b	26.67 ± 0.74a	77.55 ± 3.75b
ALT (U/L)	19.08 ± 0.07b	24.95 ± 0.76a	18.73 ± 0.98b	21.34 ± 1.19b	31.33 ± 1.09a	77.55 ± 3.75b
FA (U/L)	460.0 ± 37.6c	1128.3 ± 15.8a	1042.0 ± 16.9b	672.4 ± 54.6c	1183.0 ± 25.1a	1032.1 ± 11.9b

Los valores se expresan como media ± SEM, n= 6. Las filas que no comparten la misma letra son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable es analizada por anova de un factor, seguido de Newman-Keuls.

no alcanzó valores de referencia. Mientras, en las semanas 2 y 3, la reducción (P<0,05) en ambos parámetros alcanzó los valores de referencia en ambos sexos.

### 3.2 METABOLITOS SÉRICOS Y ENZIMAS DE DAÑO HEPÁTICO

La tabla 3 muestra que al final del protocolo experimental, los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico fueron significativamente más altos (P<0,05) en ratas hembras y machos alimentadas con DRS en comparación con las ratas alimentadas con DR. Los niveles de colesterol séricos solo se vieron aumentados significativamente (P<0,05) en ratas machos alimentadas con DRS. No se observaron cambios en los niveles de glucosa séricos. Por otra parte, las actividades de las enzimas ASL, ALT y FA en suero fueron significativamente mayores (P<0,05) en ratas alimentadas con DRS de ambos sexos en comparación con las ratas alimentadas con DR. La administración de aceite de cannabis (DRS+Ca) disminuyó (P<0.05) los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico en ratas hembras y machos, alcanzando

valores de referencia, y solo en ratas machos disminuyó los niveles de colesterol sérico aumentados del grupo DRS, alcanzando similares valores al grupo DR. Además, el aceite de cannabis mejoró el daño hepático disminuyendo significativamente los niveles de AST, ALT, alcanzando valores similares al grupo DR, mientras que la enzima FA se redujo significativamente (P<0,05), aunque los valores fueron más altos que los observados en el grupo DR en ambos sexos.

### 3.3 CONTENIDO DE TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL EN TEJIDO HEPÁTICO

En la Figura 1 se observa para ambos sexos un aumento significativo (P<0.05) del contenido de triglicéridos y colesterol en tejido hepático en el grupo DRS. La administración del aceite de cannabis (SRD+Ca) disminuyó el contenido de triglicéridos (P<0,05), aunque no alcanzaron valores de referencias, mientras una reducción del contenido de colesterol (P<0.05) fue observada en este grupo alcanzando valores similares al grupo DR en ambos sexos.

## 4. DISCUSIÓN

Los preparados de cannabis se han utilizado con fines recreativos y terapéuticos durante miles de años. Éstos o algunos de sus componentes activan el sistema endocannabinoide, el cual actúa sobre varias vías metabólicas, que aún no han sido completamente exploradas. Los endocannabinoides están implicados en la patogenia de la hipertensión (Malinowska y col. 2012). En este estudio, observamos que la administración de aceite de cannabis espectro completo (CBD:THC, 2:1) disminuyó la presión arterial sistólica y diastólica en ratas hembras y machos dislipémicas e hipertensas alimentadas con una DRS. En estudios con animales, los efectos del aceite de cannabis sobre la presión arterial son menos consistentes y varían según el modelo de hipertensión utilizado. En este sentido, Remiszewski y col. (2020), observó que la administración crónica de CBD (10 mg/kg de peso) no posee actividad antihipertensiva en ratas hipertensas espontáneamente. Sultan y col. (2017) concluyeron

que la administración aguda y crónica de CBD no tuvo efecto sobre la presión arterial en animales control, pero reduce la presión arterial en condiciones estresantes en un modelo de ratones con accidente cerebrovascular. Este es el primer estudio que evalúa el efecto de la administración de aceite de cannabis (CBD:THC, 2:1) sobre la presión arterial sistólica y diastólica en ratas hembras y machos hipertensas alimentadas con DRS. En algunos estudios clínicos realizados se observó que la administración de aceite de cannabis se asoció con niveles más bajos de presión arterial sistólica y diastólica. En este sentido, Valle (2023) observó que el consumo de cannabis se asociaba con niveles más bajos de presión arterial en ambos sexos, pero de mayor manera en las mujeres. Además, Abuhasira y col. (2022), demostraron que el tratamiento con cannabis (con diferentes proporciones de CBD y THC) durante 3 meses en adultos mayores hipertensos (mujeres y hombres) se asoció con una reducción de los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Jadoon y col. (2017), observaron que el CBD redujo la presión arterial sistólica en reposo y el volumen sistólico, con aumento de la frecuencia cardíaca en nueve

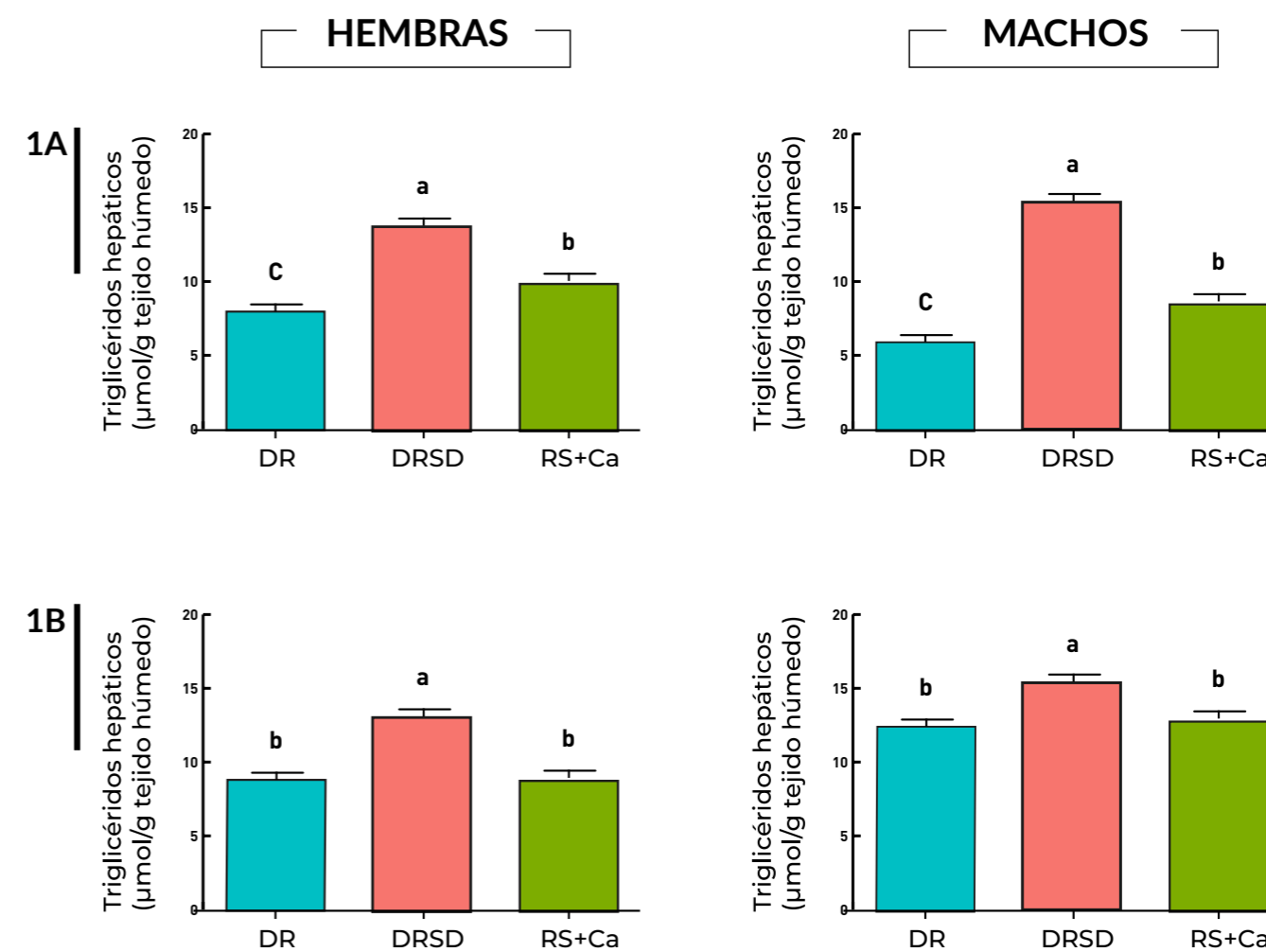


Figura 1



voluntarios varones sanos que recibieron 600 mg de CBD o placebo en un estudio aleatorizado.

Los cannabinoides han demostrado efectos beneficiosos sobre la diabetes y el metabolismo de los lípidos. En el presente trabajo, la administración de aceite de cannabis a ratas machos y hembras alimentadas con DRS mejoró significativamente los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico. Los niveles de colesterol séricos disminuyeron en ratas machos, mientras que en ratas hembras no mostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. No se observaron cambios en los niveles séricos de glucosa en ambos sexos. La administración de aceite de cannabis, redujo en ambos sexos la actividad de las enzimas de daño hepático AST, ALT y FA, junto con una mejora en el contenido hepático de triglicéridos y colesterol, lo que sugiere una disminución significativa de la esteatosis y daño hepático, mostrando un efecto hepatoprotector del aceite de cannabis espectro completo utilizado en el presente estudio en ambos sexos. En esta línea, Reyes-Cuapio y col. (2021) observaron que ratas adultas tratadas con inyecciones intraperitoneales de CBD (5, 10, or 30 mg/kg) durante 2 semanas redujeron significativamente los niveles de triglicéridos en plasma sin cambios en el colesterol total. Assar-Glazer y col. (2020), observaron una reducción del contenido de triglicéridos hepáticos tras la administración de un aceite de cannabis con la misma proporción de cannabinoides CBD:THC en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol (HFCD) durante 6 semanas. Es de destacar que ninguno de ellos se realizó en ratas Wistar machos y/o hembras alimentadas con una DRS. En estudios clínicos, se ha demostrado que varios cannabinoides (CBD, THC o THCV) tienen efectos beneficiosos sobre parámetros bioquímicos, como la glucosa, el colesterol total y los triglicéridos en suero, y también en enzimas de daño hepático alterados en pacientes. En este sentido, Afshar y col. (2023) evaluaron los efectos de la administración de una formulación oral que contenía CBD:THC 10:1 en un grupo de 50 pacientes con diabetes tipo 2, observando que luego de 8 semanas de tratamiento estos evidenciaron una reducción significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol total. Adejumo y col. (2017), observaron en su estudio que los pacientes consumidores de cannabis (dependientes y no dependientes) mostraban una prevalencia de NAFLD significativamente menor en comparación con los pacientes no consumidores. Los resultados de este estudio aportan nueva información sobre los efectos beneficiosos de la administración de aceite de cannabis espectro completo, CBD:THC 2:1, en diversos parámetros incluidos en el SM, entre los que se encuentran la hipertensión, la dislipidemia y el daño hepático en ambos sexos. Sin embargo, son necesarios más

estudios que permitan dilucidar los mecanismos involucrados detrás de estos efectos.

## 5. CONCLUSIONES

El presente trabajo muestra el efecto beneficioso del aceite de cannabis espectro completo CBD:THC, 2:1 sobre la presión arterial, la dislipidemia, la mitigación de la esteatosis y el daño hepático inducido por una DRS tanto en ratas machos como hembras. Estos resultados sugieren que el aceite de cannabis podría servir como un nuevo agente nutraceútico para prevenir los trastornos metabólicos relacionados con el SM en ambos sexos. Cabe destacar que el aceite de cannabis utilizado es de espectro completo, por lo tanto, no podemos descartar el posible rol de otros compuestos presentes en el aceite de cannabis como terpenos, flavonoides, alcaloides y otros.

Finalmente, aunque se debe tener precaución al extrapolar estos resultados de animales de experimentación a humanos, este modelo animal resulta útil para estudiar los mecanismos que determinan la influencia de diferentes productos naturales en el desarrollo y manejo de enfermedades metabólicas.

**ABREVIATURAS:** ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CBD, cannabidiol; DRS, dieta rica en sacarosa; DR, Dieta de Referencia; DRS+Ca, DRS+ Aceite de cannabis; FA, fosfatasa alcalina; SM, Síndrome Metabólico; THC, tetrahidrocannabinol.

**AGRADECIMIENTOS:** Los autores desean agradecer al Dr. Santiago Gullino por su asistencia y asesoramiento.

**CONTRIBUCIÓN:** Valentina Degrave: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Michelle Vega Joubert: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Martina Battisti: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Candelaria Mauti: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Cristian Vaccarini: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Daniela Sedan: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Darío Andrinolo: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. María Eugenia D'Alessandro: Conceptualización, Metodología, Análisis de datos, formal, Redacción del manuscrito. María Eugenia Oliva: Adquisición de fondos, Conceptualización, Investigación, Metodología, Análisis de datos, Supervisión, Redacción del manuscrito.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Todos los autores del trabajo declaran no tener conflicto de intereses.

**FINANCIAMIENTO:** Agencia Santafesina de Ciencia, Tecnología e Innovación (PEICID-2021-003).

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Abuhasira R, Azar S, Nemirovski A, et al. Herbal Cannabis Use Is Not Associated with Changes in Levels of Endocannabinoids and Metabolic Profile Alterations among Older Adults. *Life*. 2022;12:1539-1550.

Adejumo A.C., Alliu S., Ajayi T.O., Adejumo K.L., Adegba O.M., Onyeakusi N.E., et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 12 (4) (2017) e0176416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176416>

Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z, et al. Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on it's elements. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21:1011-1022.

Afshar S., Khalili S., Amin G. and Abbasinazari M. A Phase I Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on Efficacy and Safety Profile of a Sublingually Administered Cannabidiol /Delta 9-tetrahydrocannabinol (10: 1) Regimen in Diabetes Type 2 Patients. *Iran J Pharm Res*. 2022; 21(1): e132647.

Assa-Glazer T., Gorelick J., Sela N., Nyska A., Bernstein N. and Madar Z. Cannabis extracts affected Metabolic Syndrome parameters in mice fed high-fat/cholesterol diet. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020; 2;5(3):202-214.

Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 114-125.

Bonini A, Premoli M, Tambaro S, et al. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018; 227: 300-315.

Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, and Implications for the Acute Care Setting. *P&T*. 2017; 42(3):181-188.

Chicco AG, D'Alessandro ME, Hein GJ, et al. Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L.) rich in  $\alpha$ -linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br. J. Nutr*. 2009; 101:41-50.

D'Alessandro ME, Selensci D, Illesca P, et al. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct*. 2015; 6(4):1299-1309.

Degrave V, Vega Joubert MB, Vaccarini C, et al. Effects

of Cannabis Oil on Cannabinoid-Induced Tetrad, Blood Pressure, and Metabolic Parameters in an Experimental Model of Metabolic Syndrome. *J. Food Nutr. Metabol*. 2023; 6(1): 1-9.

Gruden G, Barutta F, Kunos G, et al. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br. J. Pharmacol*. 2016; 173: 1116-1127.

Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, et al. The Endocannabinoid System and Plant-Derived Cannabinoids in Diabetes and Diabetic Complications. *Am. J. Pathol*. 2012; 180 (2): 432-442.

Jadoon K.A., Tan G.D. and O'Sullivan S.E. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*, 2017; 2(11): e93760.

Lemieux I, Després J. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3501-3508.

Lombardo YB, Drago S, Chicco A, et al. Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas. *Metab*. 1996; 45 (12): 1527-1532.

Malinowska B., Baranowska-Kuczko M., Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br. J. Pharmacol*. 2012; 165: 2073-88.

Odieka AE, Obuzor GU, Oyedeji OO, et al. The Medicinal Natural Products of *Cannabis sativa* Linn: A Review. *Molecules*. 2022; 4;27(5): 1689-1712.

Remiszewski P, Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, et al. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(4): 1295-1319.

Reyes-Cuapio E., Coronado-Álvarez A., Quiroga C., Alcaraz-Silva J., Ruíz-Ruiz J.C., Imperatori C. and Murillo-Rodríguez E. Juvenile cannabidiol chronic treatments produce robust changes in metabolic markers in adult male Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2021; 5;910: 174463.

Sultan S.R., Millar S.A., England T.J. and O'Sullivan S.E. A Systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front. Pharmacol*. 2017; 8:81.

Valle A. Association between cannabis use and blood pressure levels according to comorbidities and socioeconomic status. *Sci. Rep*. 2023; 13: 2069-2072.

# CARACTERIZACIÓN HISTOQUÍMICA Y MORFOANATOMICA DE HOJAS Y FLORES FEMENINAS DE TRES CEPAS ARGENTINAS TERAPEUTICAS DE CANNABIS

<sup>1</sup>Cristian Vaccarini\*, <sup>2</sup>María Inés Mercado, <sup>2</sup>Graciela Ponessa,  
<sup>1</sup>Lucas Pinto Alman, <sup>1</sup>Daniela Sedan, <sup>1</sup>Darío Andrinolo.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones del Medioambiente (CIM-CONICET-CIC)  
Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

<sup>2</sup>Instituto de Morfología Vegetal, Fundación Miguel Lillo. Tucumán. Argentina.

\*cristianvaccarini670@gmail.com

## RESUMEN

A partir de material clonal de Cepas Argentinas Terapéuticas (CAT), CAT1, CAT2 y CAT3 CIM-UNLP-CONICET, se realizó la caracterización anatómica e histoquímica de hojas maduras del tercer-quinto nudo y de flores femeninas de inflorescencias terminales. El objetivo de este trabajo es encontrar caracteres que permitan la identificación de variedades y definir parámetros básicos de selección para el mejoramiento genético. Se tomaron muestras de hojas y flores de tres individuos de cada CAT, las cuales fueron fotografiadas y luego fijadas en FAA (formol: etanol: ácido acético: agua). Posteriormente, se realizaron diafanizados y cortes histológicos, los cuales fueron coloreados con violeta de cresil y tinción doble sucesiva azul astra-safranina respectivamente. Para estudios histoquímicos, muestras secas de hojas y flores fueron rehidratadas y seccionadas para realizar ensayos de detección de terpenos (NADl); triterpenos/esteroides (Liebermann-Bouchard), lípidos (SUDAN IV), cannabinoides (Fast Blue), alcaloides (Dragendorff) y fenoles (FeCl<sub>3</sub>). Las variedades presentaron hojas palmaticompuestas, anfiestomáticas con estomas anomocíticos, tricomas eglandulares simples (TeS) y cistolíticos (TeC), glandulares biseriados capitados (TgC) y peltados (TgP) en la epidermis superior; y TeS, TgC y TgP en la epidermis inferior. Para el análisis de datos se realizó un ANOVA con un nivel significativo de  $p < 0,05$  y prueba de Tukey. CAT1 presentó menores densidades estomáticas, compensadas por estomas de mayores dimensiones. En tanto, CAT3 presentó diferencias significativas en cuanto a una mayor densidad de TgC como TgP. CAT2 exhibió un mayor número de laticíferos floemáticos (LF) asociados al nervio medio. En vista superficial la bráctea perigonial (BP) de las flores femeninas se mostró anfiestomática con abundantes tricomas similares a los observados en las hojas y tricomas peltados estipitados (TgPE) característicos de la epidermis abaxial-externa. Se determinó la densidad y diámetro de los TgPE (CAT3>CAT2=CAT1 y CAT1>CAT2≥CAT3 respectivamente) y el diámetro de TgC (CAT1≥CAT2≥CAT3) y TgP (CAT2≤CAT3≤CAT1) para la epidermis interna. Tanto en hojas como flores se confirmó la presencia de compuestos fenólicos en TgP y LF (FeCl<sub>3</sub>). Las cutículas, los TgP, TgPE y en menor medida los TgC presentaron coloración positiva para compuestos lipídicos. Resultados similares se obtuvieron para terpenos y aceites esenciales presentes también en LF. Los TgC presentaron reacción positiva para alcaloides. TgP y TgPE fueron las únicas estructuras de secreción externa que presentaron contenido rico en cannabinoides. En base a estos resultados podemos identificar bajo las mismas condiciones de cultivo a las variedades estudiadas según las densidades y dimensiones de estomas, TgC y TgP. Aunque no se encontraron diferencias histoquímicas se pudo determinar la presencia de compuestos de interés terapéutico en las estructuras secretoras. Los resultados indican que es posible pensar en una serie de marcadores morfo anatómicos de fácil acceso que permitan identificar variedades culturales o bien puntos clave como objetivos de mejoramiento genético.

**PALABRAS CLAVES:** MORFOANATOMÍA, HISTOQUÍMICA, CANNABINOIDES, CEPAS ARGENTINAS TERAPEUTICAS (CAT).

## 1. INTRODUCCION

La domesticación de la planta de *Cannabis* puede retrotraerse unos 10000 años en la región de Asia Central y posteriormente en Europa, donde fue utilizada con fines rituales, terapéuticos, alimenticios, industriales y recreativos (Pisanti y Bifulco, 2018; Long et al., 2016). Constituye un cultivo antiguo, actualmente extendido por todo el mundo.

Desde los primeros tratados botánicos del siglo XVII hasta los actuales debates en torno a su clasificación taxonómica, el género *Cannabis* ha atravesado diversas etapas con respecto a las definiciones de especies, subespecies y/o variedades (Zhang et al., 2018).

Actualmente se considera que *Cannabis* L. es un género conformado por una única especie altamente polimórfica, *Cannabis sativa* L. (McPartland y Guy, 2017). En base a recientes estudios botánicos morfológicos, genéticos y de distribución, se propuso la existencia de dos subespecies denominadas *C. sativa* subsp. *sativa* (correspondiente a plantas de origen europeo con bajo contenido de THC, con dos variedades *C. sativa* subsp. *sativa* var. *sativa* y *C. sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea*) y *Cannabis sativa* subsp. *indica* (plantas con THC/CBD ratio  $\geq 7$ ; con 4 variedades *C. sativa* subsp. *indica* var. *indica*, *C. sativa* subsp. *indica* var. *afghanica*, *C. sativa* subsp. *indica* var. *himalayensis* y *C. sativa* subsp. *indica* var. *asperrima*) (Pisanti y Bifulco, 2018; Zangh et al., 2018; McPartland et al., 2018; McParland y Small, 2020; Lapiere et al., 2023). Producto de la fuerte hibridación que han sufrido estas subespecies se han eliminado a grandes rasgos las diferencias morfológicas y químicas entre ellas (Small et al., 2017; Lapiere et al., 2023).

La tendencia actual es clasificar a *Cannabis* en quimiovariedades (quimiovar), según la composición de cannabinoides y terpenos en sus inflorescencias, y de acuerdo también a sus efectos terapéuticos (Hazekamp et al., 2012). Tradicionalmente se definen 3 quimiotipos/quimiovariedades de *Cannabis* en base a la relación de sus principales cannabinoides: el I, con altas cantidades de THC (THC: CBD  $\gg 1$ ), el II con iguales concentraciones de THC y CBD, (THC: CBD = 1, aceptable entre 0.5-2) y el III con alto contenido de CBD (THC: CBD  $\ll 1$ ) (Pacífico et al., 2007).

Conceptualmente, una variedad es equivalente a un cultivar, siendo este último un taxón reconocido por el Código Internacional de Nomenclatura de Plantas Cultivadas (ICPNP). Sin embargo, pocas variedades comerciales de *Cannabis* han cumplido con los requerimientos ICPNP para su reconocimiento como cultivares (McPartland et al., 2018; Brickell et al., 2016; Small et al., 2015).

El uso terapéutico del *Cannabis* se extiende principalmente a las sumidades floridas femeninas, sin embargo, las hojas presentan al igual que las flores estructuras secretoras externas e internas denominadas tricomas glandulares y laticíferos respectivamente, que en comparación con las flores e inflorescencias han sido poco exploradas (Furr y Mahlberg, 1981).

Si bien la anatomía e histoquímica de tricomas de las hojas y flores se ha estudiado previamente para identificar la especie como una droga de abuso, aún no existen estudios que intenten relacionar caracteres anatómicos con la identificación de variedades. En este contexto, resulta de suma utilidad la posibilidad de diferenciar rápidamente variedades o incluso quimiovariedades mediante el uso de morfoanatomía y análisis químicos rápidos.

A su vez, describir los distintos tipos de estructuras presentes en hojas y flores es de suma importancia en el desarrollo y caracterización de nuevas variedades, sumando nuevos rasgos fenotípicos a tener en cuenta para procesos de selección y mejoramiento.

El objetivo de este estudio es definir marcadores morfo anatómicos e histoquímicos que nos permitan identificar y diferenciar rápidamente entre variedades de *Cannabis* y seleccionar aquellas que exhiban rasgos destacables pensando en futuros desarrollos de fitomejoramiento.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. MATERIAL VEGETAL

Se trabajó con material clonal de tres cepas de *Cannabis sativa* L. denominadas CAT "Cepa Argentina Terapéutica", CAT1, CAT2 y CAT3 cultivadas y caracterizadas químicamente en el Centro de Investigaciones Medioambientales CIM-UNLP-CONICET (Vaccarini, 2020). Se recolectaron tres plantas de cada variedad en la cuarta semana de la fase vegetativa después del enraizado y tres plantas de cada variedad al final de la fase de floración. Partes aéreas de dos individuos en flor de cada cepa fueron depositadas como ejemplares en el Herbario de la Fundación Miguel Lillo, LIL S / N.

### 2.2. ESTUDIOS MORFO ANATÓMICOS

De cada individuo se seleccionaron la tercera y cuarta hoja contando desde el ápice para realizar mediciones de caracteres morfológicos (principalmente longitud y ancho de foliolo central y tamaño de las inflorescencias y flores femeninas) y anatómicos foliares y florales (densidad, longitud y ancho de estomas y densidad de tricomas).

Segmentos de 1 cm<sup>2</sup> del foliolo medio y del pecíolo se fijaron en formol, ácido acético, etanol al 50%, 5:5:90 v/v/v (FAA). Al momento de la cosecha se fijaron flores individuales de las inflorescencias apicales.

Para la caracterización anatómica, las muestras fijadas por la FAA se seccionaron (25-30 μm) con un micrótopo MICROM HM 315 (Mercado y Ponessa, 2021), se aclararon con hipoclorito de sodio (50 % v/v) y se tiñeron con Astra Blue y Safranina O (Zarlavsky et al., 2014). Con el fin de observar las características epidérmicas, segmentos del foliolo medio de las hojas y la bráctea perigonial de las flores femeninas fueron diafanizadas según Dizeo de Strittmatter et al. (1973), decoloraron con hipoclorito de sodio (50%) y se tiñeron con violeta de cresilo al 1% (p/v). Los tipos de estomas se describieron según (Dilcher et al., 1974).

Las fotografías se tomaron con un Microscopio Óptico Carl Zeiss Lab A1 Axiolab acoplado a una cámara óptica AxioCam ERc 5 s y con el Software AxioVision 4.8.2 para medición de dimensiones (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania).

Para microscopía electrónica de barrido (SEM), las muestras se fijaron buffer glutaraldehído fofato (pH 7,2), se deshidrataron en una serie de alcoholes, se recubrieron con oro (Fine Coat Ion Sputter JEOL JFC-1100) y se analizaron con un SEM de emisión de campo ZEISS SUPRA-55 VP en el Centro de Investigación y Servicios de Microscopía Electrónica (CIME), CONICET-UNT.

### 2.3. ESTUDIOS HISTOQUÍMICOS

Para la caracterización histoquímica, material seco (hojas y flores) fue rehidratado en agua destilada durante 10 min, seccionado, tratado con diferentes test histoquímicos y analizado mediante microscopía de campo claro y fluorescencia (Nikon Optiphot con filtro de luz UV UV-A: filtro de excitación de 365 nm, filtro de barrera de 400 nm). Para visualizar compuestos fenólicos, las muestras se trataron con cloruro férrico (10%, p / v) (Zarlavsky et al., 2014). Para detectar terpenoides y aceites esenciales, se utilizó el reactivo Nadi (David y Carde, 1964) y para cannabinoides el colorante específico FBB (0,01% p/v en EtOH 70%) (Furr y Mahlberg 1981). Se utilizó Sudán IV para la detección de lípidos y reactivo Draggendorf para alcaloides. Cristales de oxalato de Ca fueron detectados por su birrefringencia bajo luz polarizada (Zarlavsky et al., 2014). Las reacciones de coloración fueron evaluadas frente a un control sin tinción.

### 2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para corroborar si los datos respondían a una

distribución normal se utilizó el test de Shapiro-Wilks con un nivel de significancia  $p < 0.05$ . Se realizaron medidas de resumen estadístico y análisis de varianza (ANOVA) con un nivel significativo de  $p < 0,05$  y prueba de Tukey para comparaciones por pares utilizando el paquete estadístico Origin 2.0. Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. MORFOANATOMÍA DE HOJAS Y FLORES FEMENINAS

Las tres variedades estudiadas presentaron hojas palmati compuestas largamente pecioladas con estípulas persistentes y foliolos sésiles, de textura membranácea, color verde intenso en el haz a verde pálido-grisáceo en el envés con márgenes dentados-serrados (Fig. 1A). El número de foliolos fue de entre cinco y siete para todas las variedades y no hubo diferencias de superficie foliar ni en cuanto al ángulo de la base de las hojas.

Se observaron diferencias significativas  $p (< 0,05)$  en la longitud del foliolo central siendo la CAT1 la de mayor longitud ( $13,04 \pm 1,22$  mm) comparado con CAT3 ( $9,36 \pm 0,36$  mm) y CAT2 ( $8,63 \pm 0,78$  mm), entre las que no se encontraron diferencias significativas. También se observaron diferencias en el ancho del foliolo central presentando CAT1 el foliolo más ancho ( $2,66 \pm 0,19$  mm) seguido por CAT3 ( $1,61 \pm 0,08$  mm) y finalmente CAT2 ( $1,57 \pm 0,16$  mm) sin encontrarse diferencias entre las últimas dos.

En cuanto a las flores femeninas, las mismas se agrupan en el eje de una inflorescencia de tipo racimo compuesto fuertemente ramificado y comprimido, similar a una panoja densa (Fig. 1B). La unidad estructural o fitómero se encuentra conformado por el eje de la inflorescencia, una bráctea foliar y dos estípulas en cuya axila se acomodan las flores femeninas. La longitud y diámetro de las inflorescencias no presentaron diferencias significativas, pero si en cuanto a su aspecto siendo más laxas en CAT3 (Fig. 1B). En las variedades estudiadas la flor femenina presenta una bráctea perigonial (BP) verde densamente hirsuta que rodea completamente al gineceo con una rama estilar. En la base del gineceo se evidencia una membrana perigonial (vestigio de los ciclos no fértiles de la flor). El estigma es bifido papilado y sobresale exerto de la BP, su longitud y diámetro no difiere significativamente en las cepas bajo estudio (Fig. 1C). Las flores de CAT1 presentaron mayor tamaño en cuanto a longitud con respecto a CAT2 y CAT3.

En la **Tabla 1** se muestran las características

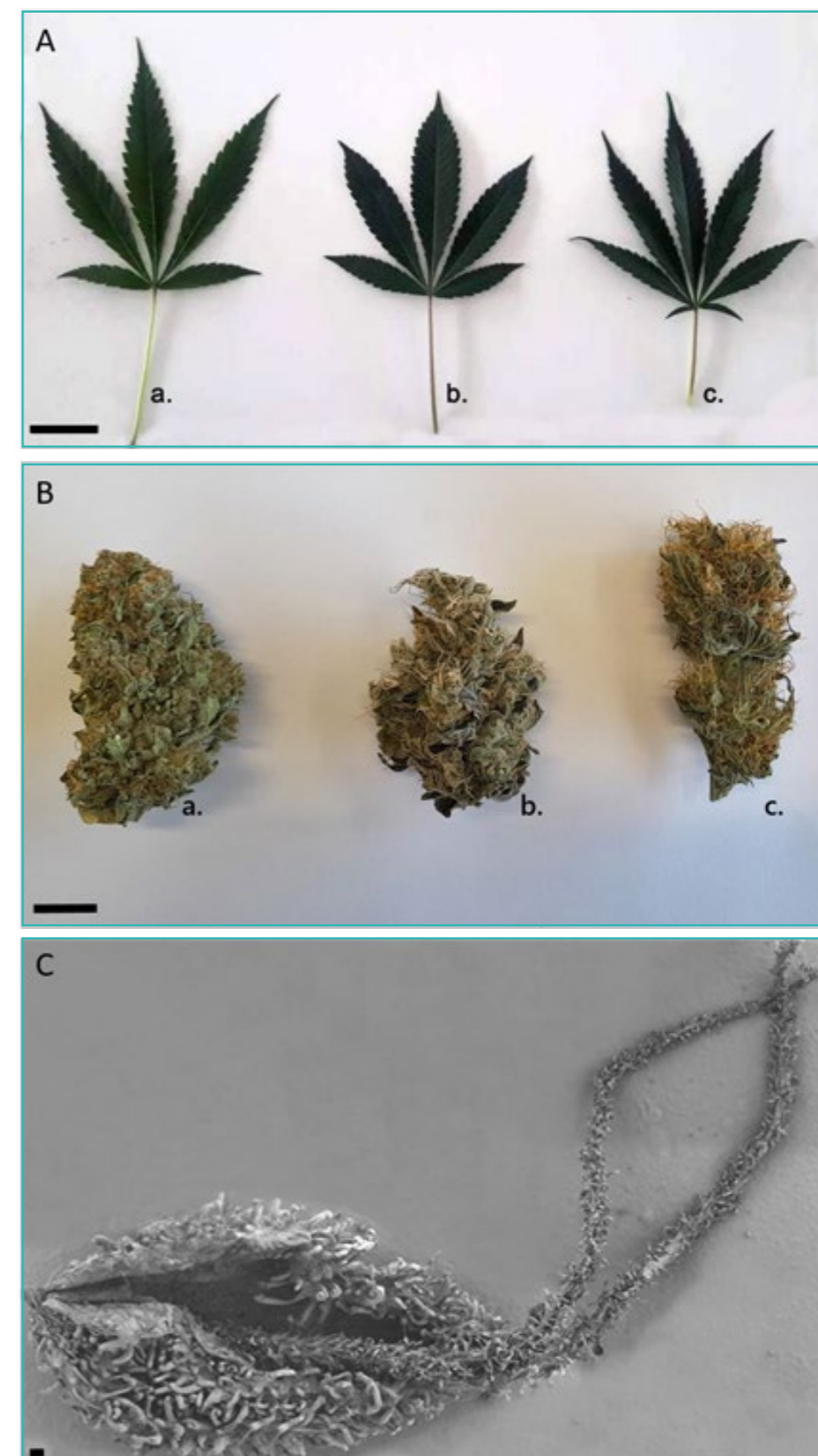


Figura 1

Morfología de hojas (A) e inflorescencias (B) de las cepas de Cannabis sativa en estudio. a.CAT1. b.CAT2. c. CAT3. (C) Aspecto general de la flor con la bractéola perigonial (MEB). Escalas: A) 5 cm B) 1 cm C) 100 μm.

epidérmicas foliares. Las láminas de las tres variedades resultaron anfiestomáticas, con estomas anomocíticos, escasos sobre la epidermis superior observando una diferencia en la densidad significativamente mayor en CAT3. En la epidermis inferior se observaron abundantes estomas siendo significativamente más frecuentes por milímetro cuadrado en CAT2. CAT1 presentó menores densidades estomáticas y estomas de mayores dimensiones en relación a las otras dos variedades bajo estudio.

En la **Figura 2A** se puede apreciar la baja densidad de tricomas simples presentes en la epidermis inferior de CAT1 comparado con las otras variedades. Una distribución similar se apreció para los tricomas cistolíticos de la epidermis superior (**Tabla 1**). Por otro lado, CAT3 presentó una diferencia significativamente mayor en cuanto a la densidad de TgC y TgP presentes en la epidermis inferior (**Tabla 1**).

En transcorde las láminas foliares (**Fig. 2B, 2D, 2E**) evidenciaron diferencias significativas en el número de laticíferos a nivel del nervio medio, siendo significativamente mayor en CAT2 ( $36,00 \pm 5,00$ ) comparado con CAT1 ( $15,33 \pm 2,31$ ) y CAT3 ( $12,33 \pm 3,21$ ) entre las cuales no se evidencian diferencias significativas.

La BP que acompaña a la flor es cónica, piri a cordiforme de ápice abierto acuminado (**Fig. 1C**). En vista superficial, al igual que las hojas es anfiestomática con estomas anomocíticos, presentes en mayor abundancia sobre la epidermis inferior o externa. Se observaron también TeS, TgC y TgP idénticos a los

observados en la hoja sin diferencias significativas entre las variedades, excepto en caso de los TgPE en los cuales la densidad fue significativamente mayor en CAT3 ( $64,79 \pm 13,44$ ) comparado con CAT2 ( $43,01 \pm 9,39$ ) y CAT1 ( $41,09 \pm 8,33$ ) que no evidenciaron diferencias significativas.

### 3.2. HISTOQUÍMICA DE HOJAS Y FLORES FEMENINAS

Testigos de material fresco fueron utilizados con fines comparativos considerando principalmente estructuras glandulares como LF, TgP y TgC en hojas y TgC, TgP y TgPE en las flores femeninas.

Se detectó la presencia de contenidos color ámbar en TgP y TgPE, en tanto los TgC presentaron contenidos más translucidos refringentes (**Fig. 3A, 4C, Tabla 2**). En ambos órganos la reacción con cloruro férrico indicó presencia de fenoles en células secretoras de los TgP, TgPE y ligeramente en TgC en flores (**Fig. 4D-F**) mientras que en hojas se detectó en TgP y LF (**Fig. 3E-F**) (**Tabla 2**).

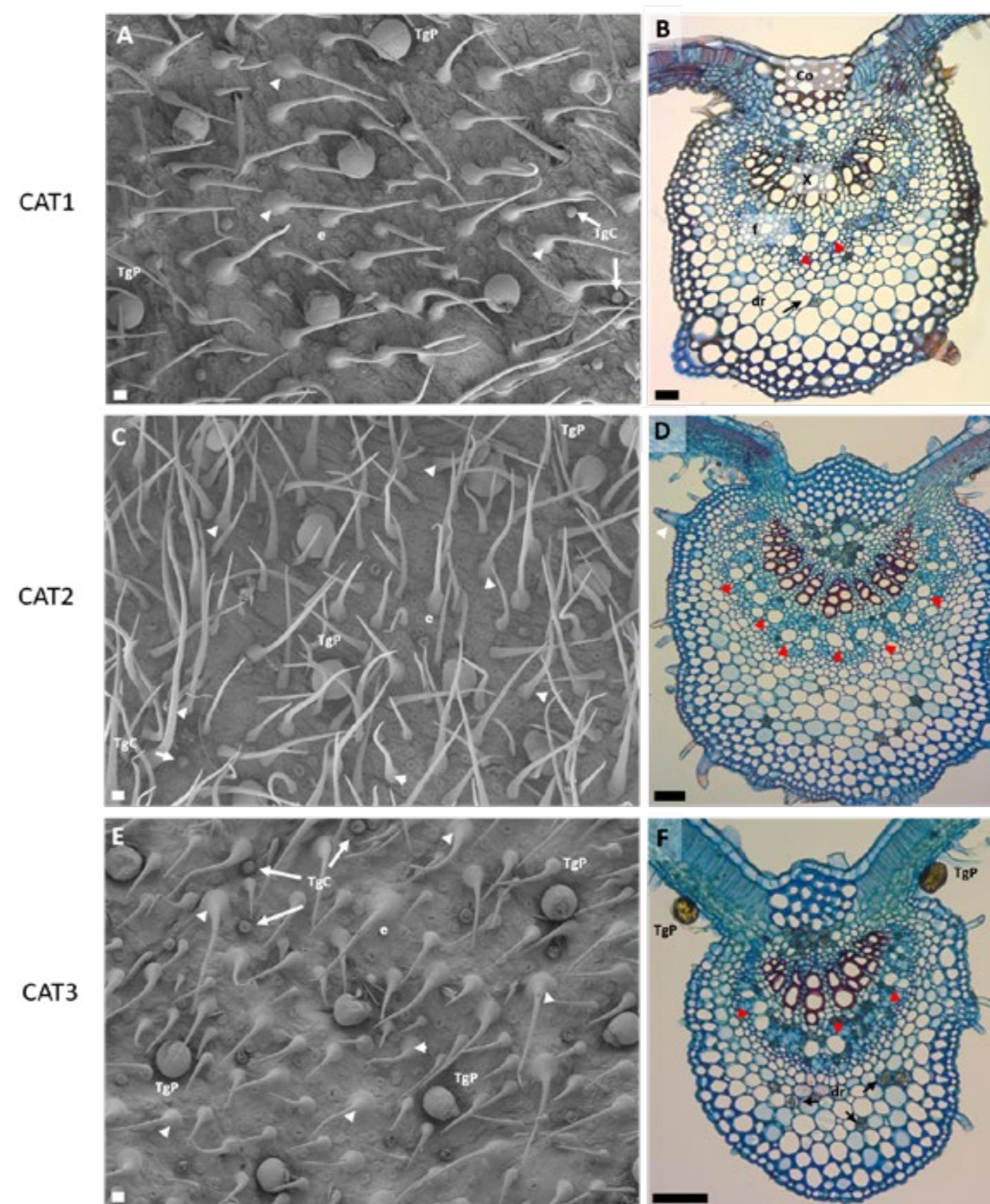
Parte del contenido de las células secretoras y las vesículas de los TgP, TgPE y TgC y las cutículas se colorearon de forma positiva para lípidos con Sudan IV (**Fig. 3G-I, Fig. 4G-I, Tabla 2**). Resultados similares se obtuvieron con el reactivo de NADI para terpenos y aceites esenciales (**Fig. 3 J-L, Fig. 4 J-L, Tabla 2**) indicando la presencia de estos compuestos tal como lo demostraron Furr y Mahlberg (1981) y Livingston et al. (2019) para estas estructuras en las BP de la flor femenina.

El test de FBB indicó la presencia de cannabinoides

**Tabla 1**

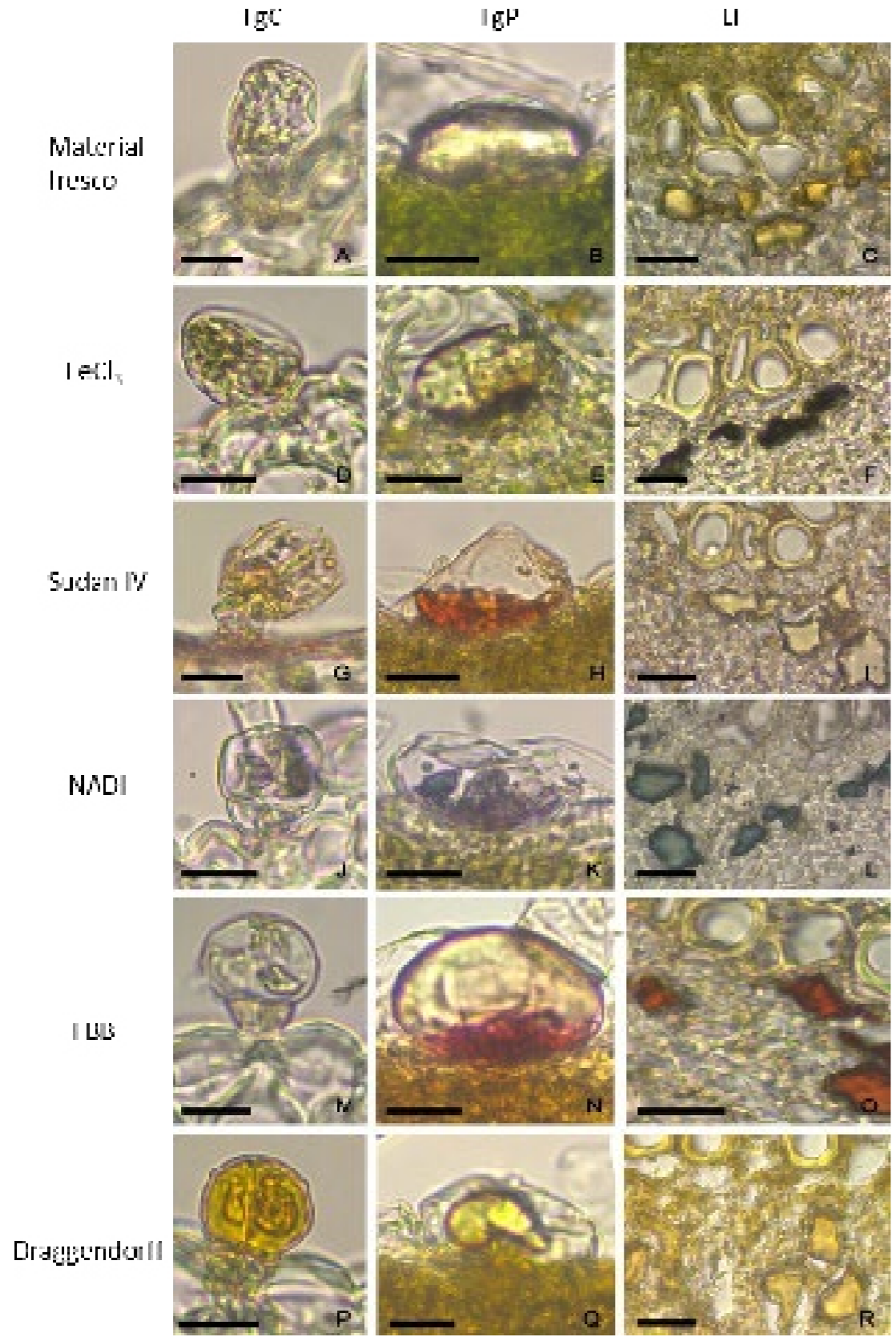
Características epidérmicas foliares de Cannabis sativa, CAT 1, 2 y 3 en vista superficial. Las densidades fueron calculadas por mm<sup>2</sup>. No se consideraron tricomas de mayores dimensiones como los observados sobre las nervaduras. Calculados para N=3 ejemplares de cada variedad. De cada ejemplar se realizaron mediciones en 10 campos mediante fotografía con escala en software AxioVision Real. 4.0 Zeiss. Medidas de resumen y ANOVA test de Tukey p< 0,05 entre las diferentes variedades para la epidermis superior e inferior.

	Variedad	Densidad de Estomas/mm <sup>2</sup>	Long. Estomas/ µm <sup>2</sup>	Ancho Estomas/ µm <sup>2</sup>	Densidad de tricomas cistolíticos/mm <sup>2</sup>	Densidad de tricoma simple/mm <sup>2</sup>	Densidad de tricomas capitados bulbosos/mm <sup>2</sup>	Densidad de tricomas peltados/mm <sup>2</sup>
EPIDERMIS SUPERIOR	CAT1	14,31 ± 7,58 a	24,67 ± 2,45 c	16,23 ± 1,93 b	10,72 ± 5,03 a	-	9,43 ± 3,47 a	6,73 ± 1,23 a
	CAT2	8,69 ± 3,30 a	21,69 ± 1,12 b	16,95 ± 1,62 b	30,21 ± 13,02 b	-	8,12 ± 2,80 a	6,76 ± 2,56 a
	CAT3	43,64 ± 21,66 b	19,72 ± 1,53 a	14,82 ± 1,40 a	34,1 ± 13,99 b	-	10,07 ± 4,37 a	6,71 ± 2,32 a
EPIDERMIS INFERIOR	CAT1	425,24 ± 127,15 a	20,27 ± 1,65 c	14,92 ± 3,05 a	-	127,64 ± 23,08 a	12,92 ± 6,42 a	13,46 ± 5,86 a
	CAT2	687,13 ± 146,65 c	16,83 ± 1,36 a	14,55 ± 1,64 a	-	386,45 ± 72,72 b	11,90 ± 6,94 a	16,60 ± 7,23 a
	CAT3	561,07 ± 187,03 b	18,14 ± 2,06 b	16,12 ± 1,57 b	-	386,69 ± 44,13 b	36,48 ± 10,08 b	21,26 ± 9,18 b

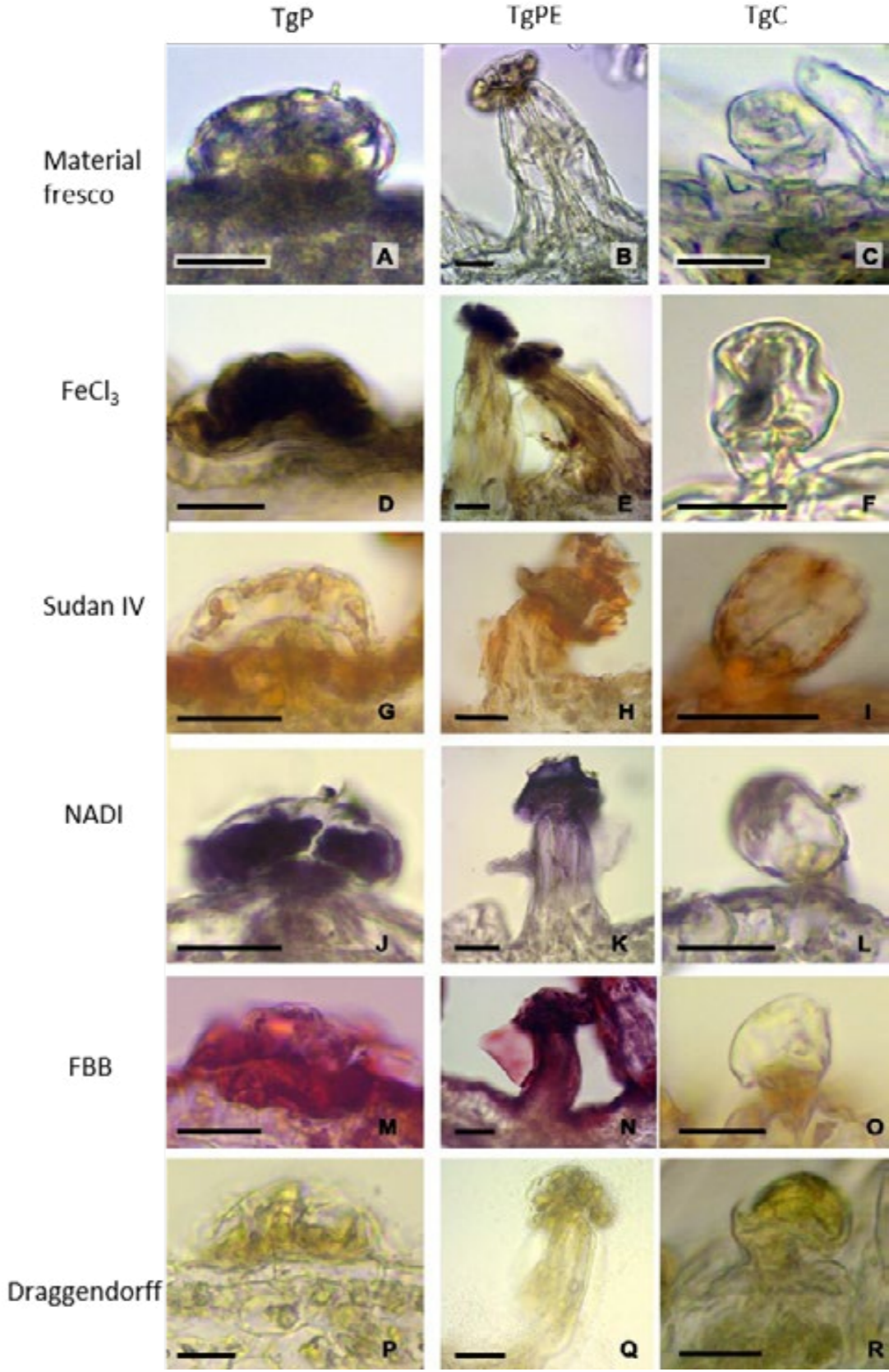


**Figura 2**

Epidermis inferior de hojas verdaderas de variedades de Cannabis sativa sp. CAT1 (A), CAT2 (C) y CAT3 (E) al MEB. Transcorde de lámina foliar de CAT1 (B), CAT2 (D) y CAT3 (F). Escalas: A-C-E: 10 µm, B-D-F: 50 µm. Referencias: e, estomas; co, colenquima; dr, drusas; f, floema; x, xilema; flecha roja, laticíferos; flecha blanca, TeS.



**Figura 3**  
Hojas de Cannabis sativa  
CAT1, CAT2 y CAT3



**Figura 4**  
Flores de Cannabis sativa  
CAT1, CAT2 y CAT3

en todas las estructuras mencionadas de hojas y flores menos en los TgC (Fig. 3M, 4O, Tabla 2). En el caso de los TgP y TgPE de flores se observa incluso parte del contenido de la vesícula vertido sobre las superficies epidérmicas. En conductos laticíferos este colorante reaccionó revelando una coloración anaranjada (Fig. 3O). El color naranja exhibido puede deberse a interacciones complejas con otros metabolitos presentes. Resultados similares fueron obtenidos por Furr y Mahlberg (1981) y Andre y Vercruyse (1976).

De las estructuras analizadas solo los TgC de las tres cepas en hojas y flores presentaron una clara reacción positiva para alcaloides (Fig. 3P, 4R, Tabla 2), tal como lo describió por Furr y Mahlberg (1981), sin embargo, a diferencia de estos autores no se detectó presencia de estos compuestos en LF. El test de Libermann-Bouchard mostró resultados negativos tanto para esteroides como para triterpenos en las estructuras analizadas.

## 8. CONCLUSIONES

Nuestros resultados permiten diferenciar las variedades estudiadas en base a sus características morfológicas foliares, densidad y diámetro de estomas y densidad de tricomas epidérmicos de tipo TgC y TgP. Aunque no se evidenciaron diferencias histoquímicas se pudo determinar la presencia de compuestos de interés terapéutico en las estructuras secretoras,

siendo las de más importancia los TgPE y TgP.

La identificación y caracterización de estas variedades en cuanto a características anatómicas como la densidad y tamaño estomático son importantes, sin embargo, debemos tener en cuenta que estos parámetros pueden verse alterados según las condiciones de cultivo, por lo que constituyen un excelente prospecto para futuros estudios de modificaciones ecofisiológicas dependientes de las condiciones de cultivo.

La identificación de las diferentes estructuras de secreción presentes tanto en hojas como en flores femeninas permite pensar en futuros estudios de optimización de extracciones bajo distintos métodos, haciendo énfasis en los tamaños y resistencia de las estructuras productoras de principios activos para llevar a cabo procesos de elaboración de productos terapéuticos de alta calidad.

Los resultados indican que es posible pensar en una serie de marcadores morfo anatómicos de fácil acceso que permitan identificar variedades o bien puntos clave como objetivos de mejoramiento genético.

## 9. CONTRIBUCIÓN

Cristian Vaccarini: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. María Inés Mercado: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Graciela Ponessa: Investigación,

Test / compuesto detectado	HOJAS			FLORES		
	Tricomas capitados	Tricomas peltados	Laticíferos floemáticos	Tricomas capitados	Tricomas peltados	Tricomas peltados estipitados
FECL3/ FENOLES		++	++	+	++	++
SUDAN IV/ LÍPIDOS	+	++		+	++	++
NADI/ TERPENOS	+	++	++	+	++	++
FBB/ CANNABINOIDES		++	++		++	++
DRAGGENDORFF/ ALCALOIDES	++			+		

**Tabla 2**

Histoquímica de estructuras secretoras foliares de Cannabis sativa. Referencias: ++, positivo; +, ligeramente positivo.

Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Lucas Pinto Alman: Investigación, Análisis de datos. Cristian Vaccarini: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Daniela Sedan: Adquisición de fondos, Conceptualización, Investigación, Metodología, Análisis de datos, Supervisión, Redacción del manuscrito. Darío Andrinolo: Adquisición de fondos, Conceptualización, Investigación, Metodología, Análisis de datos, Supervisión, Redacción del manuscrito.

## 10. CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores del trabajo declaran no tener conflicto de intereses.

## 11. FINANCIAMIENTO

UNLP (PIP X890), ANCyT (PICT-2020-1954).

## 12. BIBLIOGRAFÍA

Andre C., Vercruyse A. 1976. Histochemical study of the stalked glandular hairs of the female Cannabis plants, using fast blue salt. *Planta Med.* 29(4):361-366. DOI: 10.1055/s-0028-1097677

Brickell CD, Alexander C, Cubey JJ, David JC, Hoffman MHA et al. (Eds). 2016. International code of nomenclature for cultivated plants. Ninth edition. International Society for Horticultural Science, Leuven, Belgium.

Casson, S.; Gray, J.E. 2008. Influence of environmental factors on stomatal development. *New Phytol.* 178, 9–23.

David, R., Carde, J.P. 1964. Coloration différentielle des inclusions lipidique et terpeniques des pseudophylles du Pin maritime au moyen du reactif Nadi. *C. R. Acad. Sci. Paris* 258, 1338–1340.

Dilcher, D. 1974. Approaches to the identification of angiosperm leaves. *The Botanical Review* 40 (1): 1-157.

Dizeo de Strittmater, C. 1973. Nueva técnica de diafanización. *Boletín Sociedad Argentina de Botánica* 15 (1): 126-129

Dow, G.J.; Bergmann, D.C.; Berry, J.A. 2014. An integrated model of stomatal development and leaf physiology. *New Phytol.* 201, 1218–1226.

Furr Y. and Mahlberg P. G. 1981. Histochemical Analysis of Laticifers and Glandular Trichomes in Cannabis sativa, *Journal of Natural Products*, Vol. 44, No. 2, pp. 153-159. <http://dx.doi.org/10.1021/np50014a002>

Hazekamp A, Fishedick JT. 2012. Cannabis-from cultivar to chemovar. *Drug Test Anal.* 4:660-667.

Lapierre E., Monthony A. S., and Torkamaneh D. 2023. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome.* 66(8): 202-211. <https://doi.org/10.1139/gen-2023-0005>

Livingston S.J., Quilichini T.D., Booth J.K., Wong D.C.J., Rensing K.H., Laflamme-Yonkman J., Castellarin S.D., Bohlmann J., Page J.E., Samuels A.L. 2019. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The plant Journal* 101 (1): 37-56. <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>

McPartland JM, Guy GW. 2017. Models of Cannabis taxonomy: a systematic review. *Bot Rev.* 2017;83:327–381.

McParland JM, Small E. 2020. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys.* 2020; 144: 81-112 <https://doi.org/10.3897/phytokeys.144.46700>

Mercado, M.I.; Ponessa, G.I. 2021. Nuevo soporte para la obtención de corte de material vegetal en micrótomorotativo. *Revista Dominguezia* 37 (1): 29-35.

Pacifico, D., Miselli, F., Carboni, A., Moschella, A., Mandolino, G. (2007). Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of Cannabis sativa L. *Euphytica.* 10.1007/s10681-007-9543-y

Pisanti, S., and Bifulco, M. (2018). Medical Cannabis : A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of Cellular Physiology.* doi:10.1002/jcp.27725.

Small E. 2017. Cannabis: a complete guide. CRC Press: Boca Raton, FL.

Small E. Evolution and classification of Cannabis sativa (marijuana, hemp) in relation to human utilization. *Botanical Review* 2015; 81: 189-294. <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>

Vaccarini, C. 2020. Determinación de cannabinoides en distintas estructuras de la planta de Cannabis sativa sp. y derivados de la misma mediante HPLC/UV-DAD. [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/101151/Documento\\_completo.%20Cristian%20Vaccarini.%20Junio%202020.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/101151/Documento_completo.%20Cristian%20Vaccarini.%20Junio%202020.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Zarlavsky, G. 2014. Histología vegetal: Técnicas simples y complejas. Sociedad Argentina de Botánica, Buenos Aires. 200p

Zhang, Q., Chen, X., Guo, H., Trindade, L.M., Salentijn, E.M.J., Guo, R., et al. (2018) Latitudinal Adaptation and Genetic Insights Into the Origins of Cannabis sativa L. *Front Plant Sci.* 9: 1876.





## **CANNABIS Y SALUD**

**2023** | [www.cannabissalud.org](http://www.cannabissalud.org)  
Bs.As., Argentina

Escanear el código para más información.