

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

FACULTAD DE AGRONOMÍA



**“ASPECTOS CLAVES EN LA PRODUCCIÓN DE CANNABIS
MEDICINAL (*Cannabis sativa L.*) EN URUGUAY Y APRENDIZAJES
PARA SU DESARROLLO EN EL PERÚ”**

**TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA OPTAR EL
TÍTULO DE INGENIERO AGRÓNOMO**

DANIEL RICARDO ARISPE CHAMBERGO

LIMA – PERÚ

2021

**La UNALM es titular de los derechos patrimoniales de la presente investigación
(Art. 24 – Reglamento de Propiedad Intelectual)**

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA

FACULTAD DE AGRONOMÍA

“ASPECTOS CLAVES EN LA PRODUCCIÓN DE CANNABIS MEDICINAL (*Cannabis sativa L.*) EN URUGUAY Y APRENDIZAJES PARA SU DESARROLLO EN EL PERÚ”

Daniel Ricardo Arispe Chambergo

Trabajo de Suficiencia Profesional para optar el título de:

INGENIERO AGRÓNOMO

Sustentado y aprobado ante el siguiente jurado:

.....
Ing. Mg. Sc. William Arteaga Donayre
PRESIDENTE

.....
Dr. Federico Dueñas Dávila
ASESOR

.....
Ing. Mg. Sc. Liliana Aragón Caballero
MIEMBRO

.....
Ing. Saray Siura Céspedes
MIEMBRO

LIMA - PERÚ

2021

DEDICATORIA

A mis padres, por el apoyo constante y amor incondicional.

A mi abuela Olga, por los sabios consejos y un gran ejemplo imperecedero.

A mi abuela Flora, por las alegres enseñanzas sobre la vida y muchas risas compartidas.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Alexis Dueñas Dávila, por su excelente asesoramiento y apoyo para la elaboración del presente trabajo.

A los miembros del jurado, por su valioso tiempo y asistencia.

A mi familia y amigos que estuvieron de alguna forma presentes y dándome ánimo durante el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	1
PRESENTACIÓN	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. OBJETIVOS	5
2.1. Problema / Oportunidad por investigar	5
2.2. Justificación.....	5
2.3. Alcance	6
2.4. Objetivos generales y específicos.....	7
2.4.1. Objetivo general	7
2.4.2. Objetivos específicos	7
2.5. Limitaciones	7
III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
3.1. Aspectos Básicos de la planta de Cannabis	8
3.1.1. Origen y diversificación	8
3.1.2. Taxonomía y morfología	8
3.1.3. Importancia y usos	12
3.2. Aspectos Generales de la Legislación	14
3.2.1. Marco regulatorio y licencias en Uruguay	14
3.2.2. Marco regulatorio y licencias en Perú	16
3.3. Genética y Mejoramiento del Cannabis	18
3.3.1. Genética y fitomejoramiento: Aspecto clave en la producción de cannabis medicinal .	18
3.3.2. Diferencias entre Cannabis, marihuana, cáñamo, “hemp”, cannabis psicoactivo y no psicoactivo	19
3.4. Propagación y reproducción	20
3.4.1. Reproducción sexual	20
3.4.2. Propagación clonal	21
3.5. Cultivo del Cannabis	22
3.5.1. Fenología	22
3.5.2. Requerimientos del cultivo	25
3.6. Laboratorio de analítica – HPLC.....	27
3.6.1. Generalidades e importancia.....	27
3.6.2. Análisis cuantitativo de cannabinoides: CBD, THC y otros	28
IV. DESARROLLO DE LA EXPERIENCIA PROFESIONAL	29
4.1. Experiencias en genética y desarrollo de variedades	32
4.2. Experiencias en producción y manejo de semillas.....	39
4.3. Experiencias en laboratorio de Analítica HPLC como mecanismos de control	42

V.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
5.1.	Conclusiones.....	45
5.2.	Recomendaciones.....	46
VI.	BIBLIOGRAFÍA	48

Lista de tablas

Tabla 1.	Clasificación taxonómica del Cannabis	9
Tabla 2.	Tipo de licencia emitidas en la República Oriental del Uruguay	15
Tabla 3.	Fenología del Cannabis	23
Tabla 4.	Extracción de nutrientes del suelo durante una campaña (Fassio et al., 2013)	26
Tabla 5.	Resultados de HPLC en porcentaje (%) del peso seco de la muestra (inflorescencia) .	34
Tabla 6.	Resultados de evaluación de individuos femeninos F1.....	35
Tabla 7.	Contenido de CBD y THC individuos femeninos seleccionados y clonados	36

Lista de figuras

Figura 1.	Cannabis sativa L. Köhler's Medizinal-Pflanzen. Fuente: Pabst (1887).....	11
Figura 2.	Taxonomía “vernacular” del Cannabis, imagen adaptada de Anderson, cortesía de la Biblioteca y Herbario de la Universidad de Harvard. Fuente: McPartland (2018).....	12
Figura 3.	Principales productos obtenidos a partir de Cannabis sativa L. (Fassio et al., 2013) .	14
Figura 4.	Plantación de Cannabis medicinal en Uruguay a tres semanas del trasplante y a partir de semilla feminizada.	31
Figura 5.	Plantación de Cannabis medicinal en Uruguay con inflorescencias maduras y con alto contenido de CBD.	31
Figura 6.	Individuos de Cannabis en el “indoor” para su evaluación, debidamente identificados con sus etiquetas y códigos de barra para una adecuada trazabilidad.....	37
Figura 7.	Vivero de esquejes de propagación clonal.....	38
Figura 8.	Plantín de Cannabis a partir de esqueje con raíces desarrolladas.	38
Figura 9.	Plántulas de cannabis medicinal in vitro.....	39
Figura 10.	Plantación de Cannabis en invernadero para producción de semillas.....	41
Figura 11.	Semillas de Cannabis medicinal seleccionada y clasificada.....	41

Resumen

La producción de Cannabis medicinal está teniendo una mayor relevancia a nivel mundial gracias a sus beneficios para tratar ciertas enfermedades y condiciones médicas como la epilepsia, Parkinson, dolor crónico, efectos secundarios de la quimioterapia, entre otros. Sigue en aumento la cantidad de países donde se ha legalizado su uso para estos fines, así como también la producción y el Perú es uno de ellos. En cambio, Uruguay es el primer país del mundo donde el Cannabis se legalizó en su totalidad y para diversos fines, como recreativo, medicinal e investigación. La experiencia profesional llevada a cabo en una empresa productora de Cannabis medicinal en Uruguay ha permitido generar conocimientos y aprendizajes, así como también identificar algunos aspectos claves para lograr un desarrollo exitoso en este rubro, los cuales buscan aportar en el progreso de esta industria en el Perú. Entre estos puntos se pueden identificar los siguientes: a) la genética, el fitomejoramiento y el desarrollo de variedades; b) la producción y manejo de semilla regular y feminizada y c) el laboratorio de analítica HPLC como mecanismo de control. Es importante recalcar que existen otros aspectos en la producción que también son relevantes, pero los mencionados tienen sus particularidades y no son tan frecuentes en la producción de los cultivos agroindustriales y de agroexportación de mayor importancia económica.

Palabras clave: Cannabis, CBD, Semillas, Fitomejoramiento, HPLC.

Abstract

The production of medicinal Cannabis is having a greater relevance worldwide thanks to its benefits to treat certain diseases and medical conditions such as epilepsy, Parkinson's, chronic pain, side effects of chemotherapy, among others. The number of countries where its use for these purposes has been legalized, as well as its production, continues to increase, and Peru is one of them. On the other hand, Uruguay is the first country in the world where Cannabis was legalized in its entirety and for various purposes, such as recreational, medicinal and research. The professional experience carried out in a company that produces medicinal Cannabis in Uruguay has allowed generating knowledge and learning, as well as identifying some key aspects to achieve a successful development in this area, which seek to contribute to the progress of this industry in the Peru. Among these points, the following can be identified: a) genetics, plant breeding and variety development; b) the production and handling of regular and feminized seed and c) the HPLC analytical laboratory as a control mechanism. It is important to emphasize that there are other aspects in production that are also relevant, but those mentioned have their peculiarities and are not as frequent in the production of agro-industrial and agro-export crops of greater economic importance.

Keywords: Cannabis, CBD, Seeds, Plant breeding, HPLC

PRESENTACIÓN

El presente trabajo está enfocado en la producción de Cannabis medicinal en Uruguay, en cómo hay algunos aspectos claves que hacen de este cultivo algo particular con relación a otros cultivos industriales o de exportación y en como los aprendizajes logrados en la experiencia productiva en Uruguay pueden ser de utilidad para lograr el desarrollo exitoso, o menos accidentado, de esta industria en Perú.

Los aspectos claves en mención se refieren a tres puntos importantes: el mejoramiento genético y desarrollo de variedades estables y adaptadas a las condiciones agroclimáticas de la localidad, la producción y manejo de semilla de calidad, y la relevancia del laboratorio de analítica como mecanismo de control durante todo el proceso productivo. Estas cuestiones han sido factores diferenciadores para lograr mejores resultados y generar más valor. Además, de haber sido necesarios debido a la ausencia de una oferta adecuada y de calidad por parte de terceros especializados.

En Perú, el estudio y producción de este cultivo no se ha podido realizar anteriormente debido a su condición de ilícito, y en todo caso las experiencias productivas han sido en su mayoría de forma clandestina, fuera de la ley y para fines recreativos. Por lo que no sólo no hay experiencias previas a gran escala y un conocimiento del manejo del cultivo bajo nuestras condiciones, si no tampoco empresas o proveedores adecuados de servicios y productos de soporte requeridos para poder desarrollar la industria, teniendo como consecuencia un reto aún mayor.

Ante esta situación, el presente trabajo busca ser un aporte en el conocimiento sobre la producción de cannabis medicinal y servir de punto de partida para los interesados en el desarrollo de esta industria en nuestro país.

I. INTRODUCCIÓN

El cannabis medicinal es uno de los cultivos que más curiosidad e interés está despertando a nivel global y a su vez, que más expectativas está generando entre gran parte de la población. Esto debido a varias razones; sin embargo, se considera que la principal y más noble es el hecho de tener el potencial de mejorar y aliviar algunos problemas de salud en pacientes que no cuentan con otras alternativas existentes. Es decir que, actualmente, hay personas quienes gracias a los componentes de esta planta pueden tener una mejor calidad de vida y continuar con sus actividades sin que los síntomas de las enfermedades o condiciones que padecen se lo impidan llevar a cabo, y además para quienes no existe otra opción viable disponible. Es tal la situación, que hay una corriente a nivel mundial de legalización del cultivo por lo menos para fines médicos y de investigación, a través de leyes en las cuales, como en la peruana, se declara como objeto la finalidad de garantizar el derecho fundamental a la salud, y justamente esa debe ser la consigna a nivel mundial.

En Perú, el tema es reciente y se encuentra en una fase temprana. La ley es de noviembre del 2017 y el reglamento de febrero del 2019, sin embargo, todavía no hay ninguna empresa cultivando cannabis medicinal y hay por delante un panorama lleno de retos y oportunidades. De otro lado, Uruguay es uno de los países pioneros a nivel mundial en este cultivo, especialmente desde el punto de vista legal y social. Es el primer país del mundo en el cual se legalizó totalmente la marihuana tanto para fines medicinales como recreativos, regulando la comercialización, cultivo, producción, y distribución de cannabis y sus derivados bajo la ley 19.172 que fue promulgada en diciembre del 2013.

Entonces se considera importante tener a Uruguay como referente y así poder aprovechar la experiencia y los aprendizajes con los que cuentan en la industria del cannabis medicinal, que sigue siendo bastante joven e incipiente a nivel mundial. Precisamente, es en ese sentido que el presente trabajo busca aportar para el desarrollo de la industria cannábica medicinal en Perú, dando a conocer las experiencias en otro país latinoamericano, los problemas enfrentados y las lecciones aprendidas que servirán para que la curva de aprendizaje en

nuestro caso sea más acelerada, y poder brindar más salud, generar más valor y crear fuentes de trabajo sostenible para más personas.

II. OBJETIVOS

2.1. Problema / Oportunidad por investigar

El mercado global de cannabis medicinal está teniendo un crecimiento considerable año tras año y cada vez son más países donde se está permitiendo su uso. Se estimó que llegaría a US\$ 13,4 billones el año 2020 y se pronosticó que alcanzaría los US\$ 44,4 billones para el año 2025 con una tasa de crecimiento anual de 22,9% durante el periodo pronosticado. (“Medical Cannabis Market Size, Trends & Growth | 2020 to 2025”, s/f). Adicionalmente, se considera que el mercado total global de cannabis, incluyendo legal e ilegal, alcanza los US\$ 150 billones y se espera que el mercado legal total para el año 2025 alcance los US\$ 166 billones. (Milenkovic, 2018).

En el caso de Perú, encontramos que a pesar de contar con la ley y reglamento aprobados y ser una industria próxima a desarrollarse a nivel nacional, todavía existe una falta de conocimiento en el manejo agronómico en el país y bajo condiciones agroclimáticas similares. Esto se debe en parte a que no existe ninguna experiencia previa considerable y además a que es un cultivo e industria bastante reciente a nivel global. Asimismo, no se cuenta con disponibilidad de semillas y genética adecuada comprobada para nuestra realidad, ni tampoco con servicios de laboratorio especializados en control de calidad y cuantificación de cannabinoides. Estos problemas se deben a que no existía una necesidad previa o había una restricción legal; sin embargo, ahora representan una oportunidad para la investigación en el cultivo, la generación de conocimiento en estas ramas, y de esta manera aportar en la creación de valor para la industria peruana de cannabis medicinal.

2.2. Justificación

El cultivo de Cannabis medicinal en el Perú, está muy cerca de ser una realidad. El marco regulatorio está implementado, se observa bastante interés por parte del sector privado en invertir y constituir empresas para la producción, y sobre todo existe una urgente necesidad por parte de los pacientes que requieren de sus derivados para tratar sus problemas de salud. De acuerdo con el decreto supremo que aprueba el reglamento de la Ley N° 30681, Ley que

regula el uso medicinal y terapéutico del Cannabis y sus derivados, se considera que hay un mínimo de 7 596 personas que requieren con carácter de urgencia acceder a Cannabis o algún derivado como tratamiento y que la Defensoría del Pueblo, la Sociedad Civil y las diferentes Asociaciones de Pacientes, vienen solicitando adoptar urgentemente el presente reglamento, para atender a los pacientes con problemas de salud como: epilepsia refractaria, síndrome Lennox-Gastaut, dolor crónico, efectos secundarios de la quimioterapia y otros. (Congreso Nacional de la República, 2019).

Además de los beneficios para la salud conocidos y con evidencia científica comprobada, hay indicios de que otros componentes de la planta puedan tener propiedades medicinales adicionales por lo que es importante que se continúen realizando estudios. Es indiscutible el potencial para el tratamiento de dolencias como dolor neuropático, epilepsia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, se deben continuar las investigaciones para mejorar la comprensión de la base farmacológica, y los progresos en la legalización facilitarán estos avances. (Amin y Ali, 2019). Se debe tener en cuenta que del total de cannabinoides presentes en el Cannabis, que son más de 100, son el CBD y el THC los que se han estudiado a mayor profundidad y el que ha recibido mayor atención para los tratamientos medicinales ha sido el CBD, debido a no ser psicoactivo. (Milenkovic, 2018). Entonces, se puede considerar que el potencial que hay por delante es enorme, teniendo en cuenta las posibilidades de investigación en las áreas de manejo agronómico, fitogenética, farmacología y médica.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente y las oportunidades que se generan para el país y la ciudadanía, es relevante poner a disposición el conocimiento y la experiencia obtenida en lugares en los cuales se ha desarrollado el cultivo previamente. Estos aprendizajes en aspectos claves de la producción de cannabis medicinal, podrán ser de utilidad para el desarrollo de esta industria en el Perú.

2.3. Alcance

El alcance del presente trabajo se encuentra enmarcado en la experiencia laboral realizada en Uruguay en los años 2019 y 2020, en una empresa dedicada al cultivo, producción de semillas e investigación y desarrollo en las áreas de manejo agronómico, mejoramiento genético, y extracción y purificación de Cannabis medicinal. Asimismo, la experiencia previa de alrededor de ocho (8) años en las áreas de producción, proyectos e investigación

en el sector agroindustrial peruano permitió realizar una mejor identificación de los aspectos diferenciadores para lograr el éxito en esta industria y que no son el común en la mayoría de cultivos de agroexportación en los que como país hemos desarrollado con éxito durante los últimos años. Los aspectos considerados han sido la producción de semillas, el fitomejoramiento y desarrollo de variedades, y el laboratorio de analítica para la medición continua de cannabinoides.

2.4. Objetivos generales y específicos

2.4.1. Objetivo general

Sistematizar la experiencia de producción de Cannabis medicinal en Uruguay e identificar los aspectos claves y lecciones aprendidas a tener en cuenta para el desarrollo del cultivo y la industria en Perú.

2.4.2. Objetivos específicos

- a. Aportar conocimientos y experiencias comparadas sobre los aspectos clave y diferenciadores en la producción de Cannabis medicinal para realidades de Uruguay y Perú.
- b. Presentar las experiencias en producción de semillas, mejoramiento genético y mecanismos de control y las razones para considerarlas como factores claves para esta industria.

2.5. Limitaciones

Las limitaciones del presente trabajo se encuentran en el espacio temporal de la experiencia en Cannabis que recoge información de los años 2018, 2019 y 2020, así como también la limitación geográfica dado que solo considera experiencias en los departamentos de Montevideo, Canelones y San José, en la República Oriental del Uruguay.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Aspectos Básicos de la planta de Cannabis

3.1.1. Origen y diversificación

La planta de cannabis, también conocida como cáñamo, es una de las plantas cultivadas más antiguas y se estima que desde hace más de 10 000 años ha sido utilizada por el hombre; es decir prácticamente desde la aparición de la agricultura. (Moreno Torregrosa, 1997). En este punto, coinciden la mayoría de los autores, asimismo como sobre su origen en Asia central para su posterior diversificación a lo largo de todo el continente asiático. *Cannabis sativa* L. en la actualidad es una especie muy extendida en la naturaleza. Se puede encontrar en diversos hábitats que van desde zonas al nivel del mar hasta regiones templadas del Himalaya. Debido a ser un cultivo milenario en varias civilizaciones hace que identificar un punto preciso como centro de origen sea difícil; sin embargo, hay evidencias sobre su uso medicinal en Medio Oriente y Asia que data desde el siglo VI a.C. (Thomas y ElSohly, 2016).

La historia evolutiva del cannabis y las interacciones humanas abarcan milenios, y durante este proceso ha sido un cultivo multipropósito. Hay evidencias de que los primeros humanos la usaran como fuente de fibra, alimento o debido a sus compuestos psicoactivos y medicinales. Con el transcurso del tiempo y procesos de selección de algunas características deseables se han ido obteniendo cultivares de cannabis para fines específicos como la producción de fibra, semillas o drogas. (Clarke y Merlin, 2016).

3.1.2. Taxonomía y morfología

La taxonomía o clasificación biológica manifiesta relaciones evolutivas entre taxones según similitudes de rasgos. En este tema, el Cannabis es una de las plantas más controvertidas y se debe a los efectos significativos de las condiciones ambientales sobre la fenología y la expresión de rasgos cuantitativos, así como los niveles de expresión de género. Según Koren et al., (2020), la principal razón de la incertidumbre taxonómica es la capacidad de

endogamia de todas las poblaciones de *Cannabis silvestres*, resultando en una variabilidad continua de las características cuantitativas.

Sobre la historia de la clasificación y algunas de las diferencias que se encuentran Ángeles López et al. (2014) indica lo siguiente:

“*Cannabis sativa* L. es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae, fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica*. Actualmente, el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además de una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica*.” (p. 2)

En cambio, Thomas y ElSohly (2016) indican que *C. sativa* L es una especie altamente variable en términos botánicos, genéticos y de componentes químicos. Asimismo, también señala que el género *Cannabis* ha sido controvertido durante mucho tiempo. Algunos informes lo propusieron como un género politípico. Sin embargo, según estudios morfológicos, anatómicos, fitoquímicos y genéticos generalmente se trata como si tuviera una sola especie altamente polimórfica.

La clasificación taxonómica de cannabis, ha sido adaptada a partir de Thomas y ElSohly (2016), conforme al siguiente detalle:

Tabla 1.

Clasificación taxonómica del Cannabis

Categoría	Nomenclatura botánica
Reino	Plantae
Subreino	Tracheobionta - Plantas vasculares
Superdivisión	Espermatofita - Plantas con semillas

División	Magnoliophyta - Plantas con flores
Clase	Magnoliopsida - Dicotiledóneas
Subclase	Hamamelididae
Orden	Urticales
Familia	Cannabaceae
Género	<i>Cannabis</i>
Especie	<i>Cannabis sativa</i> L.

Una breve y generalizada descripción botánica sobre el Cannabis y sus partes vegetativas según Ángeles et al., (2014) es la siguiente:

C. sativa es una planta herbácea anual de hasta 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Los tricomas glandulares producen una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas. (p.2)

Asimismo, con respecto a los órganos reproductivos podemos indicar que presenta inflorescencias axilares en las hojas superiores y en las zonas apicales, con brácteas herbáceas y que presentan tricomas. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, con muchas flores y laxas. En cambio, las femeninas presentan pocas flores, pero son más densas. Las flores masculinas presentan pedicelo con perianto de 5 tépalos; y las femeninas no tienen pedicelo, presentan perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en fruto, ovario con un solo óvulo y dos estigmas. Finalmente, el fruto es de tipo aquenio de una sola semilla, con forma ovoide, comprimida y encerrado en el perianto (Ángeles López et al., 2014).

Esta descripción es bastante amplia y debido al polimorfismo mencionado previamente y al efecto del medio ambiente sobre la expresión fenotípica cuestiones como la altura, cantidad de foliolos y ancho de las hojas pueden variar (Sandiego Villaverde, 2020).

Normalmente, el cannabis se manifiesta como una planta dioica (Figura 1) y menos frecuentemente como una monoica. La mayoría de variedades florece en días cortos (fotoperiodo menor a 12 horas) y continúa el crecimiento vegetativo en fotoperiodos más largos. El sexo es determinado por cromosomas heteromórficos y se pueden distinguir las flores masculinas de las femeninas por las diferencias morfológicas. En la fase vegetativa se dificulta la diferenciación de los individuos a causa de las similitudes morfológicas, sin embargo, con técnicas moleculares se puede hacer una identificación en etapas tempranas. (Thomas y ElSohly, 2016)



Figura 1. Cannabis sativa L. Köhler's Medizinal-Pflanzen. (Szulakowska & Milnerowicz, 2011)

En adición a la clasificación taxonómica, sobre la que se expuso no existe un consenso unificado en términos de considerar a *Cannabis* como una sola especie con varias subespecies o varias especies diferentes, se puede encontrar una cierta clasificación coloquial que algunos autores describen como la taxonomía “vernacular” del *Cannabis*. En la que se muestra a “Sativa” como la variedad o especie más alta y de foliolos angostos, “Indica” como la variedad o especie cultivada más pequeña, frondosa y de foliolos más anchos y finalmente a “Ruderalis” como una variedad o especie silvestre, más pequeña que la anteriores. En la Figura 2 se puede apreciar la diferenciación morfológica en la expresión fenotípica entre los individuos considerados como “Sativa”, “Indica” y “Ruderalis” (McPartland, 2018):

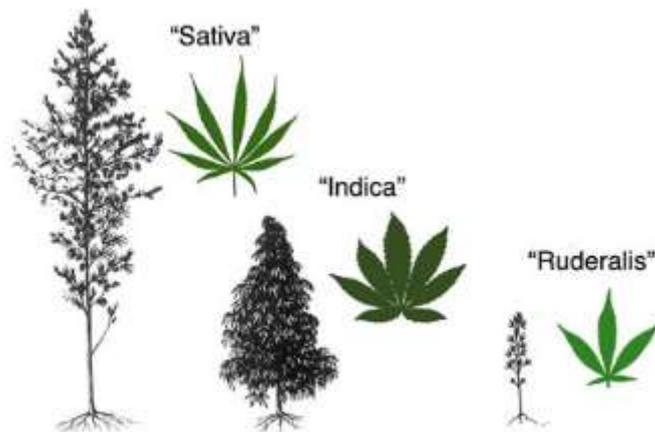


Figura 2. Taxonomía “vernacular” del *Cannabis*, imagen adaptada de Anderson, cortesía de la Biblioteca y Herbario de la Universidad de Harvard. (McPartland, 2018)

3.1.3. Importancia y usos

En este presente trabajo cuando se hace referencia al *Cannabis*, se está refiriendo a todas las plantas incluidas en el género y de acuerdo a lo que señalan varios autores se refiere la especie *Cannabis sativa* L. y a todas las subespecies y variedades que engloba, dado que, según lo presentado previamente, estamos considerando como una única especie en el género. Es decir, se incluye el cáñamo, la marihuana, el cannabis medicinal y todas sus variantes.

La importancia de esta planta para la humanidad data de hace varios miles de años, prácticamente desde los inicios de la agricultura y desde esos tiempos ha tenido múltiples

usos, como fuente de fibra para textiles, para usos medicinales y de curandería, como fuente de alimento y aceites gracias a las semillas (Moreno Torregrosa, 1997).

En la actualidad, tiene una importancia aún mayor y sigue siendo un cultivo multipropósito. Importancia mayor gracias a las investigaciones científicas y médicas vienen demostrando el efecto medicinal que tienen varios de sus componentes, como los cannabinoides, en los cuales encontramos el CBD y THC, que vienen a ser los más populares. Asimismo, “El descubrimiento de un sistema endocannabinoide disparó el interés médico-biológico en este sistema y dio lugar a numerosas investigaciones que pretenden conocer su papel fisiológico y su participación en procesos patológicos.” (Rodríguez Carranza, 2012). Debido a esto se aprecia en la actualidad un carácter de urgencia en la legalización para fines médicos gracias a que se presenta como la única alternativa para tratar algunos problemas de salud.

En el caso del cáñamo industrial, es un cultivo industrial anual de alto rendimiento para la obtención de fibras de tallos de cáñamo y aceite de semillas de cáñamo. Aunque se considera un cultivo nicho, la producción de cáñamo está experimentando un renacimiento, habiendo más de 30 países cultivan cáñamo, y figurando China, Europa y Canadá como actores importantes en el mercado mundial. Tradicionalmente, el cáñamo como planta de fibra se ha utilizado para la producción de prendas de vestir, telas, papeles, cordajes y materiales de construcción. Los “hurds”, como subproducto de desecho de la producción de fibra, se utilizaron para el lecho de animales, las semillas para la nutrición humana, por ejemplo, como harina, y el aceite para una amplia gama de propósitos, desde cocinar hasta cosméticos. Otras aplicaciones más recientes incluyen materiales para el aislamiento y muebles, componentes para la industria automotriz, bioplásticos, sectores de joyería y moda, y producción de energía y combustible. Actualmente, el sector de la construcción y el aislamiento, las industrias del papel y textil, y los dominios de la alimentación y la nutrición son los principales mercados. (Crini, Lichtfouse, Chanet, & Morin-Crini, 2020)



Figura 3. Principales productos obtenidos a partir de *Cannabis sativa L.* (Fassio, Rodríguez, & Ceretta, 2013)

3.2. Aspectos Generales de la Legislación

3.2.1. Marco regulatorio y licencias en Uruguay

La situación legal del Cannabis en Uruguay es un caso muy particular. Es el primer país del mundo donde se legalizó el Cannabis en su totalidad, es decir para fines tanto medicinales como recreativos, a través de la Ley N° 19172 que fue promulgada en diciembre del 2013, en gran parte gracias al apoyo del presidente José Mujica quien fue uno de los principales promotores y defensores del proyecto.

El enfoque de acuerdo a la legislación uruguaya es proteger, promover y mejorar la salud pública de la población a través de una política orientada a minimizar los riesgos y disminuir los daños de uso del cannabis, promoviendo la debida información, educación y prevención. Asimismo, establece que el Estado asumirá el control y regulación de todas las actividades ligadas al cannabis o sus derivados, incluyendo medicinal, recreativo e industrial, es decir cáñamo. Estas actividades contemplan la importación, exportación, plantación, cultivo, cosecha, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Conjuntamente, tiene una orientación basada en las libertades señalando el derecho al disfrute pleno de la salud, los espacios públicos, mejores condiciones de convivencia y seguridad; así como también de protección y lucha contra el narcotráfico. (Uruguay, 2013)

En el caso del Cannabis recreativo, sin prescripción médica, se determinaron 3 modalidades para su posible acceso: autocultivo o cultivo doméstico, clubes de membresía también llamados clubes cannábicos y compra de cannabis en farmacia o venta comercial. Para cualquiera de estas modalidades hay que estar registrado y la entidad encargada de centralizar todo lo referente a Cannabis, tanto como la otorgación de licencias como el control de registros es el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA). (Hudak, Ramsey, & Walsh, 2018)

En cuanto al Cannabis medicinal la entidad encargada también de otorgar las licencias es el IRCCA, así como también la licencia para las empresas productoras de Cannabis recreativo para abastecer a las farmacias. El listado de licencias ligadas a la producción e investigación en Cannabis se puede observar en la Tabla 2.

Tabla 2.

Tipos de licencias emitidas en la República Oriental del Uruguay

Código Proyecto	Descripción	Requiere Licencia
I	De investigación científica financiada exclusivamente con fondos públicos	SI
	De investigación científica financiada total o parcialmente con fondos privados	SI
C	De cultivo y actividades post cosecha de Cannabis psicoactivo	SI
C2	De cultivo y actividades post cosecha de Cannabis NO psicoactivo	SI
P	De industrialización y comercialización	SI
T	Para operar en zonas francas y otras áreas aduaneras con producto terminado o granel, en tránsito	SI

Fuente: Adaptada de la web del Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA)

Adicional a estas licencias, el IRCCA también es responsable de otorgar la autorización de laboratorios analíticos para la cuantificación de cannabinoides.

Es importante mencionar que en las licencias de cultivo se puede apreciar la diferenciación entre Cannabis psicoactivo y No psicoactivo, así como también hay una diferenciación entre las licencias de Cannabis psicoactivo para uso recreativo y Cannabis psicoactivo para uso medicinal. Para el caso de la legislación uruguaya se indica lo siguiente sobre el cannabis psicoactivo:

Se entiende por cannabis psicoactivo a las sumidades floridas con o sin fruto de la planta hembra del cannabis, exceptuando las semillas y las hojas separadas del tallo, incluidos sus aceites, extractos, preparaciones de potencial uso farmacéutico, jarabes y similares, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) natural, sea igual o superior al 1% (uno por ciento) de su volumen. (*Control Y Regulación Del Mercado De Cannabis Ley 19.127 y Decretos Reglamentarios*, 2013, p. 22)

Y sobre el cannabis no psicoactivo señala:

Se entiende por cannabis de uso no psicoactivo (cáñamo) a las plantas o piezas de la planta de los géneros cannabis, las hojas y las puntas floridas, que no contengan más de 1% (uno por ciento) de THC, incluyendo los derivados de tales plantas y piezas de las plantas.

Las semillas de variedades de cáñamo no psicoactivo a utilizar no podrán superar el 0,5% (cero con cinco por ciento) de THC. (*Control Y Regulación Del Mercado De Cannabis Ley 19.127 y Decretos Reglamentarios*, 2013, pp 22-23)

Finalmente, la apertura de la legislación uruguaya al acceso al cannabis recreativo de manera legal y ordenada ha generado un desarrollo en la industria de proveedores para cultivadores domésticos, clubes o empresarios, por lo que existe una oferta variada de empresas que ofrecen equipos, herramientas, semillas, genética y servicios relacionados a la producción de cannabis.

3.2.2. Marco regulatorio y licencias en Perú

El marco regulatorio peruano presenta una aproximación diferente sobre el uso del Cannabis y sus derivados. El objeto de la ley busca garantizar el derecho fundamental a la salud y permitir el acceso exclusivamente para uso medicinal y terapéutico. El ámbito de la ley busca regular el uso informado, investigación, producción, importación y comercialización del Cannabis y sus derivados. En cuanto a los registros menciona la creación de los siguientes:

pacientes, importadores y/o comercializadores, entidades de investigación y desarrollo, y de entidades públicas y privadas autorizadas para la producción. Finalmente, señala tres (3) tipos de licencias: investigación y desarrollo, importación y/o comercialización, y producción, refiriéndose a los laboratorios registrados, certificados y autorizados. (Peruano, 2017).

Se puede observar que la ley es bastante general y no tiene la claridad suficiente, y se aprecia el enfoque netamente medicinal y asociado más hacia el lado farmacéutico que al agrícola o de cultivo. Asimismo, en la ley se señala la publicación del reglamento en un plazo no mayor a sesenta (60) días calendario en el cual se entiende va a haber un mayor nivel de detalle. Vale la pena mencionar que La ley fue publicada el viernes 17 de noviembre del 2017 y el Reglamento recién el 23 de febrero del 2019.

El Reglamento de la Ley 30681 brinda más detalles sobre algunas definiciones y sobre los tipos de licencias. En nuestro marco regulatorio, al igual que en el de Uruguay, se considera Cannabis psicoactivo a aquel cuyo contenido de THC es mayor o igual al 1% en peso seco y no psicoactivo al que tiene menos de 1%. El no psicoactivo, es considerado una sustancia no controlada y queda excluida del reglamento de estupefacientes y se encontrará bajo la denominación de “cáñamo”. (Congreso Nacional de la República, 2019)

Finalmente, el Decreto Supremo N° 005-2019-SA. Que Aprueba El Reglamento de La Ley N° 30681, Ley Que Regula El Uso Medicinal y Terapéutico Del Cannabis y Sus Derivados (2019) señala que los tipos de licencia considerados son los siguientes:

- Investigación científica en salud
- Investigación científica agraria
- Importación y comercialización (laboratorios y droguerías)
- Comercialización (farmacias)
- Producción de Cannabis y sus derivados, dentro de la cual tenemos tres (3) tipos:
 - o Incluye el cultivo
 - o No incluye el cultivo
 - o Incluye la producción de semillas

3.3. Genética y Mejoramiento del Cannabis

3.3.1. Genética y fitomejoramiento: Aspecto clave en la producción de cannabis medicinal

De acuerdo a Clarke (1981), es posible realizar mejoramiento genético en Cannabis con cierto éxito sin conocer las leyes de la herencia de Mendel, sin embargo, el total potencial de un óptimo fitomejoramiento y un plan de acción con mayores probabilidades de éxito, se logran por fitomejoradores que dominan el campo de la genética. Esta aseveración se puede deber a la cantidad de supuestas variedades existentes que han sido desarrolladas por cultivadores empíricos y aficionados al consumo de marihuana, que han hecho selecciones y cruzamientos a lo largo del tiempo de manera clandestina, por su condición de cultivo ilegal.

Hasta la fecha hay cierto desconocimiento y falta de información sobre los antecedentes genéticos de las variedades comerciales, y es importante que sean determinados para poder estandarizar los derivados obtenidos de determinadas variedades y también poder continuar con los programas de mejoramiento de manera más eficiente. Al utilizar herramientas modernas de análisis genético será posible lograr la identificación de la mayoría de variedades existentes y sus parentescos entre sí podrán ser determinados. (Rahn, Pearson, Trigiano, & Gray, 2016)

Esta situación es uno de los factores por lo cual se considera el aspecto genético y de mejoramiento como clave. Al haber sido un cultivo prohibido no estaba permitido realizar un proceso adecuado de investigación y fitomejoramiento por lo que hay una brecha importante que recorrer. A la par, otra de las razones es el potencial que tiene la genética en determinar el perfil de cannabinoides de los individuos, así como también en la concentración total de cannabinoides, que son importantes marcadores quimio-taxonómicos exclusivos del cannabis. (Potter, 2014)

Finalmente, uno de los elementos que tiene el mayor impacto económico y financiero en los proyectos y empresas productoras de cannabis medicinal y sus derivados es el contenido de CBD y otros cannabinoides en la materia seca producida. Por lo que, el mejoramiento genético y desarrollo de variedades dirigido a elevar la concentración de Cannabinoides es un componente clave en esta industria.

3.3.2. Diferencias entre Cannabis, marihuana, cáñamo, “hemp”, cannabis psicoactivo y no psicoactivo

Según Schilling et al., (2020) Cannabis es el nombre botánico de un género dentro de la familia Cannabaceae, la misma familia que contiene al lúpulo. El género incluye tres (3) especies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. Sin embargo, las tres (3) especies se pueden cruzarse entre sí y los límites son difusos por lo que se ha sugerido que solo una especie se reconozca, *C. sativa*. Una característica común en todas las plantas de Cannabis es la presencia de los Cannabinoides que son unos metabolitos secundarios, que predominantemente se encuentran en los tricomas de las inflorescencias femeninas. Sin embargo, el perfil y cantidad de cannabinoides puede variar bastante entre accesiones diferentes. Para reflejar esta variación se ha sugerido clasificar el cannabis de acuerdo a su fenotipo químico o quimiotipo con diferente perfil de cannabinoides.

La presencia y concentración de THC es el diferenciador entre cáñamo o “hemp” y marihuana. Estos términos no reflejan una clasificación taxonómica o filogenética, sino son un reflejo del perfil de cannabinoides y se asocian definiciones legales que pueden variar entre los países. Las variedades de Marihuana o Cannabis psicoactivo contienen al THC como el cannabinoide en mayor proporción, pudiendo alcanzar valores del 20 al 30% del peso seco de la flor femenina. En cambio, si los niveles de THC se encuentran por debajo del 0.3% (puede variar entre el 0.2 al 1% dependiendo del país) y como consecuencia su

consumo no tiene efectos psicoactivos se considera cáñamo, “hemp” o Cannabis no psicoactivo. (Schilling et al., 2020)

3.4. Propagación y reproducción

El Cannabis puede reproducirse de manera sexual y asexual. Las semillas son el resultado de la reproducción sexual y debido a que este proceso implica recombinación de material genético de los dos progenitores se espera observar variaciones de algunas características en la descendencia. Los métodos vegetativos de propagación (clonación), como por esquejes, permiten una exacta replicación de la planta parental sin ninguna variación genética. La propagación asexual permite, en teoría, la preservación sin cambios a través del tiempo y a través de varios individuos. Luego de entender las diferencias entre ambos tipos de propagación se puede decidir cuál sería el método adecuado para cada tipo de situación. (Clarke, 1981)

3.4.1. Reproducción sexual

La reproducción sexual requiere la unión del polen y óvulos, y así formar semillas viables de individuos con nuevos genotipos recombinantes. El polen y los óvulos son formados por meiosis, en los cuales los 10 pares de cromosomas, que tiene el Cannabis, no se replican y en las dos células hijas que se forman tienen la mitad de los cromosomas de la célula madre. Esta condición se conoce como haploide ($n=10$). La condición de diploide es restaurada luego de la fecundación resultando en un individuo diploide ($2n=20$) con un conjunto haploide de cromosomas de cada progenitor. (Clarke, 1981)

Cannabis sativa L. en la mayoría de los casos produce inflorescencias masculinas y femeninas en plantas diferentes, es decir se comporta normalmente como dioica, en consecuencia, las plantas no realizan autofecundación y se cruzan con otros individuos casi de manera obligatoria. En la producción comercial para cualquier fin a excepción de semilla, las plantas son femeninas y se trata de eliminar las masculinas para evitar la formación de polen y en consecuencia de semilla porque reduce la calidad de la flor. Sin embargo, de manera espontánea pueden ocurrir inflorescencias hermafroditas, en las cuales las flores pistiladas son acompañadas por la formación de anteras, lo cual genera formación de semillas no deseadas; el mecanismo que explica este fenómeno es poco conocido. (Punja y Holmes, 2020)

En el plano comercial y de producción se utilizan dos términos para referirse al mecanismo por el cual fueron obtenidas las semillas: regular y feminizada.

3.4.1.1. Semilla regular

Semilla regular se refiere a la cual ha sido obtenido por la fecundación de progenitores masculino (XY) y femenino (XX) tal como se daría en la naturaleza, pero sí pudiendo ser dirigida y conociendo los antecedentes genéticos de los progenitores. En una población normal la proporción de plantas masculinas y femeninas es 1:1, e incluso del total de plantas identificadas como femeninas puede presentarse un 1% de monoicas hermafroditas. (Toth et al., 2020)

3.4.1.2. Semilla feminizada

La semilla feminizada es aquella que te aseguran con un alto grado de certeza que los individuos que germinarán serán plantas femeninas. Esto cobra una especial relevancia debido a lo descrito previamente. Al asegurar una mayor proporción de plantas femeninas se asegura un mayor cosecha e inflorescencias de mayor calidad, debido a que lo que se busca es tener una ausencia de semillas y al no haber polen esta situación no debería presentarse. En un experimento realizado, Vanhove et al., (2011), indica que al utilizar 10 semillas “feminizadas” de cada variedad, no se observó la aparición de ninguna planta masculina.

El proceso de feminización consiste en revertir una planta femenina a través de un tipo de estrés hormonal y hacer que produzca flores masculinas y polen. Luego esta poliniza a una hembra regular y se produce una fecundación, en la cual ambos progenitores son femeninos, es decir (XX), por lo cual la descendencia debería ser femenina en su totalidad. La reversión en mención se puede hacer de varias formas siendo la más común empleando Tiosulfato de Plata y en menor grado Nitrato de Plata. (Mohan Ram y Sett, 1982)

3.4.2. Propagación clonal

La ventaja de este tipo de propagación asexual es que en una generación a través de la clonación fijas ciertas características y atenúa la variabilidad genética promovida por la reproducción sexual a través de semillas. (Clarke y Merlin, 2016). Entonces los individuos obtenidos mantienen las mismas características que la plantas madres o parentales.

3.4.2.1. Propagación por esquejes

Una vez que se tiene un buen individuo con características deseables, como un buen perfil de cannabinoides, se procede a coleccionar los esquejes que consisten en cortes apicales de 10 cm con un mínimo de 2 nudos, para posteriormente sumergir la base del esqueje en una solución con hormonas, usualmente auxinas, y luego colocarlo en un sustrato a condiciones controladas. La aparición de raíces se podrá observar a partir de 2 semanas. Es recomendable mantener los esquejes, que serán los futuros plantines, en un fotoperiodo vegetativo de 18 horas. (Thomas y ElSohly, 2016)

3.4.2.2. Micropropagación in vitro

Los métodos de cultivo de tejidos ofrecen una alternativa a la propagación clonal por esquejes. La micropropagación clonal in vitro se puede lograr en corto tiempo y en espacio reducido. Es posible de producir numerosas plantas partiendo de un solo individuo. El proceso involucra varias etapas desde la iniciación y establecimiento aséptico del explante, la multiplicación, enraizamiento de los brotes generados y posterior aclimatación y endurecimiento fuera del laboratorio. (Thomas y ElSohly, 2016)

De acuerdo a la investigación de Mestinssek-Mubi et al., (2020) el cultivo in vitro de cannabis medicinal puede iniciarse en diferentes medios de cultivo, los plantines logrados pueden sobrellevar con éxito la etapa de aclimatación y que la posición nodal y el genotipo tienen un impacto significativo en el éxito del establecimiento in vitro.

Asimismo, el cultivo de tejidos es considerado una de las tecnologías más eficientes para el mejoramiento de cultivos a través de la generación de variaciones somaclonales y gametoclonales, lo cual puede generar el desarrollo de variedades comerciales mejoradas. (Thomas y ElSohly, 2016)

3.5. Cultivo del Cannabis

3.5.1. Fenología

Según Fassio et al., (2013), se puede dividir el ciclo de vida del Cannabis en 4 estadios principales: germinación y emergencia, crecimiento vegetativo, floración y formación de

semillas, y senescencia. La fenología a un nivel mayor de detalle se puede observar en la Tabla a continuación:

Tabla 3.

Fenología del Cannabis

Código	Definición	Observaciones
Germinación y emergencia		
0000	Semilla seca	
0001	Radícula invisible	
0002	Emergencia del hopocotilo	
0003	Cotiledones desplegados	

Estado vegetativo hace referencia al tallo principal. Las hojas se consideran desplegadas cuando los foliolos tienen al menos un cm de largo.

1002	1er par de hojas	1 foliolo
1004	2do par de hojas	3 foliolos
1006	3er par de hojas	5 foliolos
1008	4to par de hojas	7 foliolos
1010	5to par de hojas	
.	.	.
.	.	.
10xx	n par de hojas	xx=2(n par de hojas)

Floración y formación de semillas se refiere al tallo principal incluyendo sus ramificaciones

2000	Punto GV	Cambio de filotaxis en el tallo principal de opuesta a alternada. Distancia entre los peciolos de hojas alternadas de al menos 0.5cm.
2001	Primordio floral	Sexo casi indistinguible

Planta dioica

Macho

2100	Formación de flores	Primeras flores con estambres cerradas
2101	Comienzo de floración	Primeras flores con estambres abiertas
2102	Floración	50% de flores con estambres abiertas
2103	Fin de floración	95% de flores con estambres abiertas

Hembra

2200	Formación de flores	Primeras flores con gineceo. Brácteas sin estilos
2201	Comienzo de floración	Estilos de las primeras flores femeninas
2202	Floración	50% de las brácteas formadas
2203	Comienzo de madurez de semilla	Primeras semillas duras
2204	Madurez de semilla	50% de las semillas duras
2205	Fin de madurez de semilla	95% de las semillas duras o partidas

Planta monoica

2300	Formación de flores femeninas	Primeras flores con gineceo (pistilo). Brácteas perigonales sin gineceos
2301	Comienzo de floración femenina	Primeros gineceos visibles
2302	Floración femenina	50% de las brácteas formadas
2303	Formación de flores masculinas	Primeras flores con estambres cerradas
2304	Floración masculina	La mayor parte de las flores con estambres abiertas
2305	Comienzo de madurez de semilla	Primeras semillas duras
2306	Madurez de semilla	50% de las semillas duras
2307	Fin de madurez de semilla	95% de las semillas duras o partidas

Senescencia

3001	Desecación de hojas	Las hojas se secan
3002	Desecación de tallo	Las hojas se caen
3003	Descomposición de tallo	Liberación de las fibras del floema

V. Mediavilla et al., 1998. Decimal code for growth stages of hemp (*Cannabis sativa* L.). *J. Int. Hemp Ass*, 5(2); 65 68-74. Traducido por Marcelo J. Rodríguez (2011)

3.5.2. Requerimientos del cultivo

Temperatura: Para la germinación la temperatura ideal se estima en 24°C. Para el desarrollo óptimo se considera un rango de 21 a 27 °C durante el día y de 13 a 21 °C durante la noche (Fassio et al., 2013).

Fotoperiodo: La planta de *Cannabis* es considerada una planta de día corto facultativa, eso se refiere a que normalmente la floración es inducida por una requerida secuencia de días con un periodo mínimo ininterrumpido de oscuridad (periodo crítico). Sin embargo, encontramos cierta flexibilidad y algunos individuos podrán florecer a pesar de no cumplirse esta condición. Al encontrar una gran variabilidad en esta especie algunas poblaciones no cumplen con estas características (Small, 2017).

Agua: El *Cannabis* puede producir hasta 15 toneladas por hectárea de materia seca en un ciclo breve, por consiguiente, requiere de una cantidad considerable de recurso hídrico. Los estudios señalan que estos valores oscilan entre los 250 a 700 mm. En cuanto a la humedad atmosférica es recomendable que se encuentre en el rango entre 40 y 60%, para evitar el desarrollo de patógenos, siendo más crítico durante el periodo de floración. (Fassio et al., 2013).

Suelo y fertilización: El cáñamo es muy sensible a suelos con estructura pobre o muy compactados, y también a los déficits o excesos de agua durante sus etapas tempranas, por lo tanto, requiere suelos con buena humedad y bien drenados. (Struik et al., 2000). Asimismo, según Fassio et al., (2013), el pH recomendado debe estar entre el rango de 5 a

7,5, siendo el óptimo 6,5 y en la tabla a continuación indica la extracción de nutrientes del suelo:

Tabla 4.

Extracción de nutrientes del suelo durante una campaña (Fassio et al., 2013)

Cultivo	N (kg/ha)	P ₂ O ₅ (kg/ha)	K ₂ O (kg/ha)	CaO (kg/ha)	MgO (kg/ha)	S (kg/ha)
Maíz (<i>Zea mays</i>)	302	130	302	93	123	37
12 200 kg/ha grano						
Trigo (<i>Triticum sp.</i>)	152	61	184	34	45	23
5 200 kg/ha grano						
Avena (<i>Avena sativa</i>)	131	43	165	21	37	22
3 600 kg/ha grano						
Cáñamo planta entera	177	53	184	199	35	18
~20 000 kg/ha MS						
Cáñamo sólo tallos	52	12	99	68	12	8
6 000 kg/ha						
Cáñamo solo semillas	33	18	8	3	6	9
700 kg/ha						
Cáñamo solo flores	56	30	15	6	10	9
1 200 kg/ha						

3.6. Laboratorio de analítica – HPLC

3.6.1. Generalidades e importancia

Según Ahuja y Dong (2005), existen una gran variedad de métodos disponibles para analizar compuestos farmacéuticos; sin embargo, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC por sus siglas en inglés) es el método utilizado con mayor frecuencia para analizar estos compuestos. La cromatografía líquida de alta presión es a veces llamada cromatografía líquida de alta performance porque ofrece un mejor desempeño que la cromatografía líquida a presión de ambiental o a baja presión.

La cromatografía de fase inversa es la técnica de separación más utilizada por la simplicidad, versatilidad y alcance del método de fase reversa, dado que es capaz de manejar compuestos de diversa polaridad y masa molecular. Este tipo de cromatografía ha encontrado aplicaciones tanto analíticas como preparativas en el área de la separación y purificación bioquímica. (Prathap, Dey, Srinivasa rao, Johnson, & Arthanariswaran, 2013)

En la investigación de metabolitos secundarios de las plantas, es importante tener los medios para realizar una caracterización adecuada de las muestras. El HPLC es una técnica idónea para el aislamiento de compuestos naturales y bioactivos, que se encuentran en el material vegetal. Tiene amplias aplicaciones en diferentes campos en términos de aislamiento, estimación cuantitativa y cualitativa de moléculas activas, así como también en la separación y purificación fitoquímica. Entre los tipos de compuestos vegetales o metabolitos secundarios en extractos de plantas que se pueden caracterizar y cuantificar con el uso del HPLC encontramos a compuestos fenólicos, esteroides, flavonoides y alcaloides. (Bologn y Athayde, 2014)

Finalmente, Prathap et al. (2013) indica que el desarrollo de métodos analíticos desempeña un rol importante en el descubrimiento, desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos. Asimismo, el HPLC es probablemente el procedimiento analítico más universal y sensible y es único en el sentido de que se adapta fácilmente a las mezclas de varios componentes. Es importante que en el proceso de desarrollo del método haya un enfoque en la optimización para mejorar el rendimiento final del mismo.

3.6.2. Análisis cuantitativo de cannabinoides: CBD, THC y otros

El método de HPLC con detección de matriz de fotodiodos (DAD, por sus siglas en inglés) se utiliza para la determinación cualitativa y cuantitativa de cannabinoides neutros y ácidos en Cannabis, los cuales incluyen el CBD, THC, CBG, CBN, entre otros y además de sus variables ácidas. El patrón cromatográfico complejo se puede utilizar para la clasificación de quimiotipos de Cannabis, el seguimiento de la potencia psicotrópica y la comparación de productos de cannabis de diferente origen. (Lehmann y Brenneisen, 1995)

La predilección de la cromatografía líquida de alta presión con detección de matriz de diodos (HPLC-DAD) se debe a que tiene una ventaja sobre los sistemas de cromatografía de gases (GC). En esta última metodología ocurre una conversión térmica de los cannabinoides ácidos la cual es incompleta e irreproducible y al solamente detectar las formas neutras y haber esta conversión parcial puede causar una subestimación del contenido total de cannabinoides. En el caso del HPLC las muestras no se calientan, en consecuencia, se detectan cannabinoides ácidos y neutros y para obtener el contenido total de cannabinoides se suman ambas concentraciones. (De Backer, Maebe, Verstraete, & Charlier, 2012)

IV. DESARROLLO DE LA EXPERIENCIA PROFESIONAL

La experiencia profesional en el cultivo del Cannabis medicinal fue realizada en Uruguay en los años 2019 y 2020, en la empresa Inverell SA que es parte del holding canadiense Auxly Cannabis Group, el cual está conformado por varias empresas del rubro cannábico incluyendo medicinal, recreativo, cultivo en invernaderos, laboratorios, comercio minorista y desarrollo de productos para el consumo. Inverell SA cuenta licencias otorgadas por el IRCCA para los procesos de propagación, producción de semillas, siembra, cultivo y postcosecha; para realizar investigación y desarrollo de nuevas variedades; y para realizar investigación en extracción y purificación de cannabinoides. Todas estas actividades son única y exclusivamente en Cannabis medicinal no psicoactivo, por lo que todo material vegetal no debe sobrepasar el 1% de THC en ningún momento. En los años 2019 y 2020 la empresa contó con más de 160 ha de Cannabis medicinal cultivadas y cosechadas, un área de invernadero para producción de semillas de 0.4 ha, viveros para propagación por esquejes, laboratorio de cultivo de micropropagación clonal in vitro, laboratorio de analítica para cuantificación de cannabinoides mediante HPLC y un área de investigación y desarrollo enfocada en elaborar y mejorar los protocolos de manejo agronómico y al fitomejoramiento y desarrollo de nuevas variedades.

La experiencia previa de cerca de ocho (8) años en otras empresas agroindustriales y en otros cultivos de agroexportación como el palto, el espárrago y el arándano, así como también en otros cultivos industriales novedosos con un foco importante en la investigación y desarrollo como la Stevia permite tener una perspectiva integral y en consecuencia realizar un mejor diagnóstico de la situación de la empresa y el cultivo en Uruguay. Asimismo, la experiencia previa dota de las herramientas necesarias para poder enfrentar de manera satisfactoria los retos y contribuir con la mejora de procesos y generación de valor para la compañía y partes interesadas.

La producción de Cannabis medicinal sigue siendo un tema novedoso en el cual hay mucho por investigar y desarrollar. Aún son pocos los países en los cuales se pueden realizar esta actividad; sin embargo, la tendencia global es hacia la legalización para fines medicinales,

explicado principalmente por los beneficios comprobados para algunos problemas de salud. Al no haber existido una industria legal y formal durante muchos años, y siendo considerado como un cultivo ilegal en la mayor parte del mundo aún hacen que sea un cultivo muy particular y que enfrente situaciones que no son del común de los otros cultivos de agroexportación o industriales.

Dentro de estas particularidades se han identificado tres (3) que son consideradas como claves y que pueden ser un factor determinante para lograr mejores resultados y generar más valor. Estos aspectos son: la genética, fitomejoramiento y desarrollo de variedades; la producción y manejo de semillas de calidad; y finalmente el laboratorio de analítica de cannabinoides como mecanismo de control. Cabe mencionar que hay otros aspectos importantes como el manejo del riego, la nutrición, la postcosecha, el MIP; sin embargo, estos puntos también son relevantes y comunes en otros cultivos, en los que se han obtenido experiencias exitosas en el sector agroindustrial peruano. Asimismo, son puntos en los que los profesionales en agronomía peruanos y los equipos técnicos están más enfocados y han logrado importantes mejoras y aprendizajes.

En cambio, en los aspectos considerados como claves en el Cannabis medicinal, encontramos prácticas que no son comunes en las empresas agroexportadoras como el desarrollo de genética, la producción de semillas o contar un laboratorio de analítica con HPLC y al no encontrar en el mercado otras empresas proveedoras que puedan dar este soporte, se tornan asuntos de considerable importancia.



Figura 4. Plantación de Cannabis medicinal en Uruguay a tres semanas del trasplante y a partir de semilla feminizada.



Figura 5. Plantación de Cannabis medicinal en Uruguay con inflorescencias maduras y con alto contenido de CBD.

4.1. Experiencias en genética y desarrollo de variedades

Uno de los objetivos que se tenía en la empresa era desarrollar variedades adaptadas a las condiciones agroclimáticas de los sitios de producción, de alto rendimiento de flor seca y con un alto contenido de CBD, mayor a 16% en inflorescencia seca y un bajo contenido de THC, menor a 0.6% en inflorescencia seca. El límite legal para poder ser considerado no psicoactivo es menor a 1% de THC por lo tanto es mejor mantenerse, con un buen margen, por debajo de ese valor para no incumplir con las disposiciones legales y no incurrir en faltas, multas e incluso la anulación de la licencia de producción.

Este objetivo parte de la necesidad de desarrollar genética adecuada dado que no se encontró en el mercado ninguna opción idónea. La situación sobre las semillas disponibles en el mercado presentaba la siguiente problemática:

- Los precios eran sumamente altos. Esto se debe a que la mayor parte de la demanda proviene de cultivadores domésticos o clubes los cuales compran las semillas por unidades y en cantidades pequeñas a precios en el rango entre los 3 a 5 USD la unidad. En cambio, para una empresa que siembra grandes extensiones y requiere entre 5 000 a 300 000 semillas por hectárea, dependiendo del sistema de plantación, y cuenta con decenas de hectáreas el impacto en el presupuesto es considerable.
- La disponibilidad de semillas en el mercado no estaba en la capacidad de cubrir los requerimientos de la empresa. Esto debido a la razón expuesta en el párrafo anterior.
- La estandarización y homogeneidad de la semilla disponible en el mercado no era la adecuada, era frecuente que se presentara mucha variabilidad intra varietal, en características morfológicas y en mayor medida en el perfil de cannabinoides, lo cual podía representar un riesgo grave debido a los límites legales del contenido de THC.
- La mayor parte de empresas productoras de semilla no cuentan con genética de Cannabis medicinal para producción en campo abierto y en condiciones climáticas como las de Uruguay. La mayoría de empresas productoras de semillas cuenta con genética especializada para invernaderos o cultivo “indoor” y de alto contenido de THC. Esto se puede deber a que la mayor parte de la demanda hasta antes del “boom” medicinal y del CBD provenía de aficionados o consumidores de Cannabis psicoactivo.

Si bien, sí existe un tipo de variedades de cáñamo disponibles, a precios razonables y apto para condiciones de cultivo a campo abierto extensivo, estos son de cáñamo industrial para producción de fibra o semillas para extracción de aceite, por lo que usualmente tienen contenidos muy bajos de cannabinoides incluido CBD (menor al 5%) por lo cual pierden relevancia para los proyectos de Cannabis medicinal alto en CBD. Finalmente, teniendo en cuenta estas consideraciones se desarrolló el programa de fitomejoramiento.

Uno de los proyectos del programa de fitomejoramiento de la empresa, el cual tuvo como resultado el registro de una variedad ante el Instituto Nacional de Semillas (INASE) consistió de las siguientes fases:

1. Búsqueda y colecta de material (semillas)
2. Siembra de semillas, crecimiento y floración
3. Caracterización, identificación y evaluación de las variedades e individuos
4. Selección y codificación de individuos con características deseadas
5. Cruzamientos dirigidos con progenitores identificados
6. Cosecha de semillas y mantenimiento de la trazabilidad
7. Repetir desde los pasos del 2 al 6 hasta lograr poblaciones estables y con las características deseadas

La búsqueda de material se realizó en bancos de semillas, empresas productoras de Estados Unidos, Canadá y Europa y finalmente en Clubes de Cannabis en Uruguay. La ventaja de la legalidad del cultivo desde el 2013 ha permitido que estos clubes hayan podido colectar una diversidad de semillas de muchas procedencias durante varios años y realizar cierto tipo de mejoramiento empírico. En consecuencia estos individuos y variedades se encuentran adaptados a las condiciones propias del país y constituyen una fuente local bastante interesante para colectar material.

Se decidió realizar la colecta de semillas de un Club, las cuales tenían algo de genética de la var. Finola, la cual es un cáñamo temprano con fines de producción semilla, con un porcentaje bajo pero aceptable de CBD (3.5%) y uno muy bajo de THC (< 0.13%). Estas características no eran las ideales; sin embargo, podía ser un buen punto de partida y

minimizando el riesgo de tener niveles de THC altos. Adicionalmente, era la opción más rápida dado que no implicaba importación de material que aún tiene sus complicaciones.

La colecta de estas semillas provino de tres (3) individuos femeninos las cuales no sobrevivieron y no pudieron ser clonadas. El progenitor masculino, donante de polen, aparentemente era de una genética similar; sin embargo; al haberse realizado esta polinización en el club cannábico en el cual hay otros individuos masculinos de diversa genética existe una alta probabilidad de contaminación. Se pudo analizar las inflorescencias de las cuales se cosecharon las semillas presentando los siguientes resultados:

Tabla 5.

Resultados de HPLC en porcentaje (%) del peso seco de la muestra (inflorescencia)

Código Planta	CBDa (%)	CBD (%)	Total CBD (%)	CBG (%)	CBN (%)	THC (%)	THCa (%)	Total THC (%)	Suma Total (%)
Finola 1 / 501	1.815	1.651	3.466	0.052	-	0.104	0.030	0.134	7.252
Finola 2 / 510	1.771	1.175	2.946	0.028	-	0.079	0.026	0.105	6.130
Finola 3 / 518	2.467	0.859	3.326	0.046	-	0.073	0.063	0.136	6.970

La semilla cosechada dio origen a 856 plantas, de las cuales fueron 413 hembras y 443 machos. Es importante recalcar que cada una de estas plantas es un individuo único y puede existir una gran variabilidad, como se podrá preciar más adelante. La caracterización se hace en función de los individuos femeninos, dado que son los que producen la inflorescencia con tricomas y cannabinoides, es decir, las plantas femeninas son los individuos productivos. Se obtuvieron 14 clones de solamente 386 hembras, 27 no sobrevivieron. Se evaluaron los 386 individuos femeninos F1 con clones vivos según las siguientes características:

- Altura de la planta

- Fortaleza, medida como biomasa y arquitectura de la planta
- Concentración de CBD en flor
- Concentración de THC en flor

Los resultados de la evaluación de las características consideradas como criterios de selección, de los individuos femeninos de la generación F1 que sobrevivieron se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6.

Resultados de evaluación de individuos femeninos F1

Altura de la planta	Baja (< 1.25m)	Media (1.25 - 1.75m)	Alta (> 1.75m)	Total
N° Individuos	152	157	77	386
Fortaleza	Baja	Media	Alta	Total
N° Individuos	182	139	65	386
Concentración CBD	Baja (< 3%)	Media (3 - 4.5%)	Alta (> 4.5%)	Total
N° Individuos	174	129	83	386
Concentración THC	Baja (< 0.5%)	Media (0.5 - 0.75%)	Alta (> 0.75%)	Total
N° Individuos	294	59	33	386

Sólo 23 de los individuos evaluados cumplieron con las 4 características deseadas: altura mayor a 1.75m, fortaleza alta, concentración de THC menor a 0.5% y concentración de CBD mayor a 4.5%. De otro lado, los clones obtenidos a partir de esquejes fueron debidamente codificados y solamente sobrevivieron los correspondientes a 12 individuos. El detalle del contenido de CBD y THC de estos individuos se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 7.

Contenido de CBD y THC individuos femeninos seleccionados y clonados

Individuo Femenino F1 Clon 1	CBD Total (%)	THC Total (%)
1	4.67	0.27
2	4.53	0.31
3	8.78	0.39
4	9.89	0.52
5	4.85	0.18
6	5.02	0.29
7	5.18	0.4
8	8.33	0.43
9	5.21	0.37
10	4.48	0.22
11	5.76	0.41
12	4.73	0.36

Posteriormente, se seleccionaron los individuos número 3, 4 y 8. Los cuales se continuaron clonando y polinizando con su hembra revertida. La hembra revertida se le denomina a un individuo genéticamente femenino, y que bajo condiciones normales solo tendría inflorescencias femeninas y no produciría polen, al cual se le realiza un tratamiento con tiosulfato de plata (STS por sus siglas en inglés) para hacerla producir polen. Al realizar el cruzamiento de cada clon con su respectiva hembra revertida sería una manera de simular o generar artificialmente una autopolinización. La semilla generada a partir de este proceso se

hace germinar y desarrollarse para continuar con su proceso de evaluación, caracterización y selección.

Finalmente, se continúa con el proceso de evaluar los individuos y cruces sucesivos hasta conseguir poblaciones con las características deseadas, homogéneas y de baja variabilidad. Se considera que esta línea promisoriosa producida por selección simple de características de segregación es bastante estable al no haber producido cambios ni fenotípicos ni de concentración de cannabinoides durante un mínimo de 4 generaciones por lo que presentaba las condiciones para su inscripción en el Registro Nacional de Cultivares y en el Registro de Propiedad de Cultivares del Instituto Nacional de Semillas.

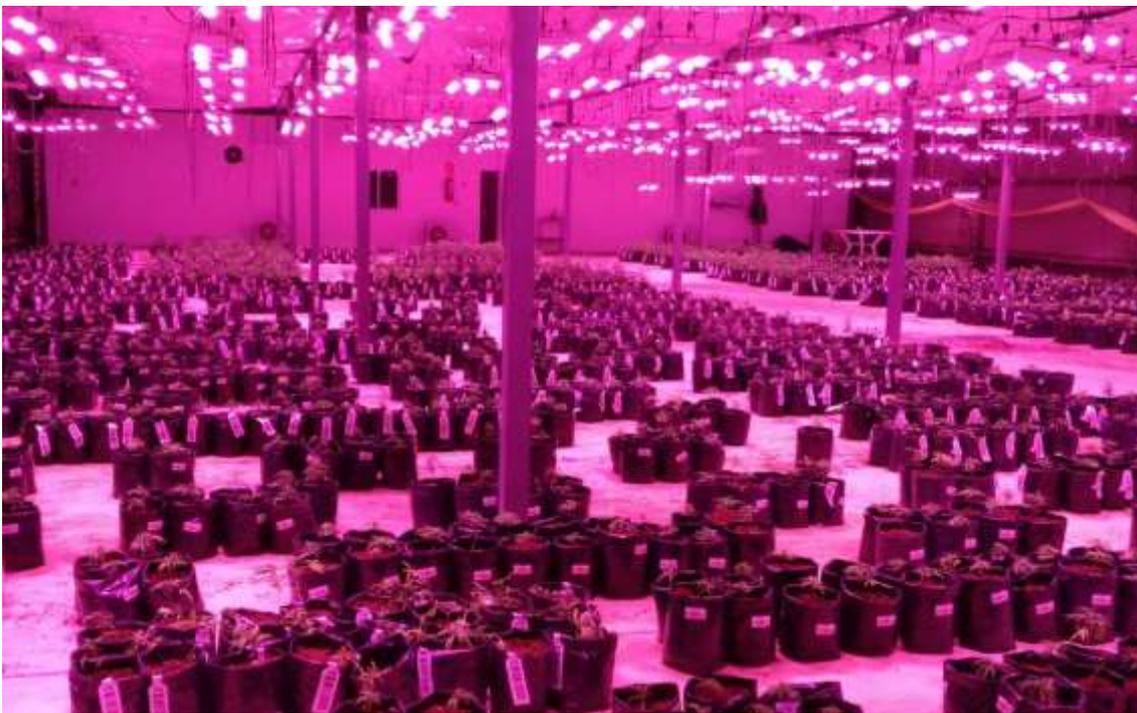


Figura 6. Individuos de Cannabis en el “indoor” para su evaluación, debidamente identificados con sus etiquetas y códigos de barra para una adecuada trazabilidad.



Figura 7. Vivero de esquejes de propagación clonal



Figura 8. Plantín de Cannabis a partir de esqueje con raíces desarrolladas.



Figura 9. Plántulas de cannabis medicinal in vitro.

4.2. Experiencias en producción y manejo de semillas

En el acápite anterior, sobre la experiencia en genética y desarrollo de variedades se presenta la situación sobre la genética y disponibilidad de semillas, su importancia, y los retos y oportunidades que representa. En la experiencia profesional realizada la producción de semillas se comenzó a realizar a pequeña escala desde el proceso de fitomejoramiento. En este caso, se realizaba para continuar con el proceso de evaluación, caracterización y selección de individuos. Culminado este proceso y teniendo definidos los progenitores se lleva a cabo la producción de semilla a mayor escala.

En la empresa se contaba con espacios específicos para la producción de semillas buscando que sean áreas controladas y en la que se disminuya el impacto de las variables externas. Los espacios destinados a la de producción de semillas eran dos, el área “indoor” y el invernadero. El área indoor consistía en un galpón cerrado que contaba con iluminación LED, sistema de ventilación y calefacción y deshumidificadores. En este espacio al tener total independencia de la luz natural se podía modificar el fotoperiodo de acuerdo a los requerimientos. El invernadero también contaba con iluminación suplementaria que podía

ser o no utilizada y también sistemas de ventilación, calefacción y deshumidificadores; sin embargo, no era un ambiente totalmente controlado, se podían modificar algunas variables, pero hasta cierto punto.

Los aspectos importantes identificados para el proceso de producción y manejo de semillas adecuado son los siguientes:

- Evitar la contaminación con fuentes externas de polen y puedan ocasionar una polinización no deseada. Los granos de polen del Cannabis son muy pequeños, anemófilos y pueden viajar varios kilómetros por lo que es importante seleccionar un área aislada y alejada de otras fuentes de polen, así como tener condiciones de bioseguridad exigentes.
- Llevar una impecable trazabilidad sobre los individuos seleccionados como progenitores y mantener una correcta identificación. El uso de etiquetas con códigos de barras o códigos QR sumado a un sistema informático de trazabilidad puede ser de gran ayuda.
- Controlar la humedad relativa del ambiente con especial foco durante la época de floración y polinización, el rango óptimo se encuentra entre 60 a 70%. Contar con deshumidificadores y sistema de calefacción puede jugar un rol importante en una campaña exitosa de producción de semillas, en especial en zonas geográficas con climas que pueden llegar a humedades relativas por encima del 85% durante varias horas del día.
- Para el caso de producción de semilla feminizada, es muy importante desarrollar un protocolo de reversión de plantas femeninas adecuado y asegurar una buena preparación del STS. Asimismo, el STS causa estrés en la planta y puede generar daños por lo que hay que tener cuidado con las dosis a utilizar y el estado nutricional de las plantas. El uso de bioestimulantes o antiestrésantes en este proceso puede ser de utilidad.

Es importante mencionar que los aspectos más cotidianos como un óptimo manejo del riego, nutrición y un adecuado manejo integrado de plagas y enfermedades también son fundamentales, pero al ser algo más común en otros cultivos no se ha profundizado en estos puntos.



Figura 10. Plantación de Cannabis en invernadero para producción de semillas.



Figura 11. Semillas de Cannabis medicinal seleccionada y clasificada.

4.3. Experiencias en laboratorio de Analítica HPLC como mecanismos de control

El laboratorio de analítica HPLC sirve como un mecanismo de control transversal a todos los procesos en los que hay como resultado o subproducto inflorescencias de Cannabis o sus derivados. Es fundamental para el programa de fitomejoramiento y desarrollo de variedades, para evaluar ensayos de investigación y desarrollo y para realizar un monitoreo constante a la producción de flores con fines medicinales. Asimismo, también se requiere para poder analizar muestras provenientes de las pruebas de extracción y purificación de Cannabinoides. Tiene una relevancia incluso mayor por la restricción del contenido de THC menor a 1% del peso seco de todo material vegetal.

La experiencia previa en el cultivo de Stevia, en el cual la finalidad es la producción y extracción de Steviolglicósidos como el Rebaudiósido A, permitió desarrollar las herramientas y conocimientos que fueron de gran ayuda para trabajar de cerca al área de HPLC. Así como en el cultivo de Stevia el objetivo es producir ciertos glicósidos de steviol, en el caso del Cannabis medicinal, la finalidad es producir y extraer Cannabinoides, en este caso específico Cannabidiol (CBD). Estos tipos de metabolitos secundarios son cuantificables a través del método de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

El proceso del análisis en HPLC parte desde el muestreo y finaliza en la interpretación del cromatograma y el procesamiento de datos para finalmente obtener la concentración de determinados metabolitos, en este caso cannabinoides, en el extracto analizado y por lo tanto en la muestra. Es importante tener el proceso descrito, detallado y estandarizado en un Procedimiento Operativo Estándar (POE o SOP por sus siglas en inglés). Usualmente cuenta con los siguientes pasos:

1. Colecta, identificación y codificación de la muestra (inflorescencias) con los datos relevantes
2. Recepción de la muestra en el laboratorio y verificación de la información necesaria (Código de muestra, lote, área, fecha muestreo, responsable del muestreo, código del experimento, código de la planta, etc.)
3. Extracción de cannabinoides a partir de inflorescencias. Este paso implica el secado de la muestra, análisis de impurezas si fuese necesario, fragmentación o molienda, pesado en balanza analítica, extracción en alcohol, calentamiento y ultrasonido entre 50 a 60 °C durante 10 minutos.

4. Verificar la disolución completa y del sobrenadante obtenido filtrar con una jeringa y un filtro de nylon de 0,22 μm y colocarlo en el vial de 2 ml para su posterior análisis.
5. Realizar cálculo del factor de dilución: volumen/peso de la muestra, ingresar en la tabla de análisis correspondiente y colocar el vial en la bandeja auto – muestra (“Autosampler”) y guardar contramuestra refrigerada y en oscuridad.
6. Determinar parámetros del método de HPLC y ejecutar corrida.
7. Interpretar cromatograma y realizar procesamiento de datos para obtener la concentración
8. Realizar las verificaciones si fuesen necesarias
9. Generar el reporte de resultados de análisis en Cannabinoides medidos en HPLC

En el caso de que los resultados presenten información que pueda parecer atípica es posible realizar una nueva corrida analizando la contramuestra guardada el laboratorio. Las contramuestras guardadas pueden ser de dos tipos, de material vegetal seco, es decir inflorescencias secas o del extracto en alcohol. Es recomendable tener ambas, dado que en el caso de que no se haya realizado una adecuada extracción al tener contramuestra de inflorescencia te permite realizar una nueva.

Algunas de las consideraciones a tener en cuenta para un adecuado desempeño del área de HPLC y contar con resultados confiables son los siguientes: a) Calibración periódica de los equipos: balanzas, pipetas automáticas, HPLC y todos sus componentes; b) Realizar un adecuado desarrollo del método HPLC y validación del método, con lo cual se determina la óptima combinación de columna, fase móvil, volumen de inyección, temperatura, flujo y demás parámetros; c) Estandarizar los procedimientos de colecta de muestra y realizar una correcta identificación y trazabilidad; d) Contar con los estándares de los metabolitos adecuados y realizar calibraciones del equipo y e) Realizar una limpieza adecuada del equipo al finalizar las corridas.

Finalmente, el laboratorio de análisis de Cannabinoides con HPLC es un área transversal a la empresa que brinda este servicio a las áreas de investigación y desarrollo, fitomejoramiento, producción, postcosecha, laboratorio de extracción y purificación y hasta la misma industria farmacéutica. Uno de los indicadores claves de desempeño que más impacto tiene en los resultados financieros es el contenido de CBD y cannabinoides en la flor. La importancia es igual o mayor a la que el rendimiento por hectárea en kg de flor seca,

dado que, lo que se busca producir es kg de CBD. Este resultado viene a ser el producto de los kilogramos por hectárea de inflorescencia seca obtenida por el contenido de CBD en la inflorescencia expresado en porcentaje. Asimismo, también funciona como un mecanismo de control para cumplir con la legislación y asegurar que el material está dentro de los límites permitidos.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Una primera conclusión es considerar que la experiencia realizada en Uruguay permitió adquirir conocimientos, generar valor y aprender lecciones en la producción de Cannabis medicinal; además, gracias a la experiencia previa en el rubro agroindustrial peruano en otros cultivos de agroexportación se pudo tener una perspectiva integral acerca de cuáles son los aspectos a los que le debemos prestar mayor atención para aportar en el desarrollo de esta industria en Perú.

Una segunda conclusión, considera que los aspectos clave y diferenciadores identificados durante la experiencia y que también aplican para la realidad peruana son: el fitomejoramiento y desarrollo de variedades, la producción y manejo de semillas y el laboratorio de analítica de HPLC como mecanismo de monitoreo y control.

Asimismo, se concluye que el cultivo de Cannabis medicinal en Perú tiene un gran potencial de desarrollo debido a la creciente demanda a nivel nacional y global, a las condiciones agroclimáticas propias del país y a las experiencias empresariales exitosas introduciendo y desarrollando nuevos cultivos que se han logrado en los últimos años. La legislación vigente (Ley y Reglamento) es un buen punto de partida; sin embargo, hay que realizar algunas mejoras y hay que darle mayor celeridad en culminar las disposiciones pendientes. En el caso de Uruguay, la legalidad total del cultivo tanto para fines recreativos y medicinales ha permitido un desarrollo más acelerado en algunos aspectos y el acceso más sencillo a diversidad de semillas y genética.

Una conclusión adicional a considerar es que las características intrínsecas de la especie, como la amplia diversidad genética disponible, la facilidad en la propagación clonal, el ciclo fenológico corto, el ser una especie mayormente dioica y con la posibilidad de hacer reversión sexual de individuos y la abundante generación de polen; le brindan un gran

potencial y facilidad en realizar fitomejoramiento, desarrollar nuevas variedades y tener un programa propio de producción de semillas.

Finalmente, se concluye que el HPLC es una herramienta fundamental que dará un soporte transversal a múltiples etapas en el proceso productivo monitoreando y cuantificando uno de los indicadores más importantes que es el contenido de CBD y cannabinoides.

5.2. Recomendaciones

Una primera recomendación a tener en cuenta para poder aportar en el desarrollo de la producción de Cannabis medicinal es revisar y estudiar sobre las experiencias en el cultivo en otras regiones para rescatar así las lecciones aprendidas y trabajar teniéndolas en consideración. De esta manera, podemos aprovechar la información generada previamente en otras latitudes y usarlas como base.

Asimismo, se recomienda darle un énfasis especial a los aspectos considerados como claves por la potencialidad que tienen en mejorar los resultados y generar mayor valor. En el caso del aspecto relacionado a la genética y fitomejoramiento es recomendable realizar una colecta amplia de semillas y contar con un banco de germoplasma de diferentes procedencias para poder instalar ensayos y evaluar el comportamiento, rendimiento de las variedades, análisis de cannabinoides y realizar una adecuada caracterización y de esta manera determinar cuáles serían las variedades más adecuadas.

Se recomienda también tener presente la posible variabilidad intra varietal de las semillas que se adquieran tanto en aspectos morfológicos, fenotípicos y de quimiotipo, los cuales si no son identificados a tiempo puede representar un riesgo debido a las variaciones en los contenidos de cannabinoides. Así como también se debe evaluar diferentes zonas de producción en Perú no solo concentrándose en la costa, considerando áreas con mayor altitud de valles interandinos en la sierra e incluso selva alta para generar mayor actividad económica en esas zonas y desarrollo.

Por consiguiente, otra recomendación es implementar un plan de fitomejoramiento y desarrollo de variedades dado que gracias a las características del cultivo y a las condiciones agroclimáticas de Perú contamos con un gran potencial para lograr importantes avances. Y

también continuar la investigación e instalación de ensayos en producción de semilla feminizada y la mejora de los protocolos de reversión sexual aplicando tiosulfato de plata.

Una sugerencia adicional a tener en consideración es evaluar y contemplar la ubicación y aislamiento de los proyectos de cultivo de Cannabis en Perú y las áreas productoras de semilla; esto debido a la posibilidad de contaminación por polen de otros campos dado que el polen puede viajar varias decenas de kilómetro y mantenerse viable, lo cual podría ocasionar daños y pérdidas en la producción.

Adicionalmente, se recomienda considerar la instalación de viveros de propagación clonal de cannabis por esquejes para tener la posibilidad de realizar los dos tipos de reproducción, sexual y asexual, así como también la instalación de laboratorios de cultivo de tejidos para la micropropagación clonal de cannabis y realizar investigaciones para la mejora de protocolos.

Con respecto al HPLC, se considera como una sugerencia importante implementar un laboratorio de analítica adecuado para hacer un monitoreo constante al contenido de cannabinoides en las inflorescencias, y contar con certificaciones de buenas prácticas de laboratorio para garantizar un óptimo funcionamiento.

Finalmente se recomienda, trabajar de cerca con el estado en el mejoramiento de la legislación y hacer las gestiones necesarias para lograr impulsar el desarrollo de la industria de cannabis medicinal en Perú. Así como también, fomentar alianzas público – privadas entre las empresas, universidades e instituciones para promover la investigación, educación y divulgación sobre el cannabis medicinal y sus beneficios tanto para la salud como económicos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- Ahuja, S., & Dong, M. W. (2005). Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. En *Elsevier Academic Press* (First Edit, Vol. 6). Elsevier. Recuperado de https://books.google.com.pe/books?id=uu5wBAAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1162, 151–165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
- Ángeles López, G. E., Brindis, F., Niizawa, S. C., & Martínez, R. V. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 45(4).
- Boligon, A. A., & Athayde, M. L. (2014). Importance of HPLC in Analysis of Plants Extracts. *Austin Chromatography*, 1(3), 2–3.
- Clarke, R. C. (1981). *Marijuana Botany. An Advance Study: The Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis*. Berkeley: Ronin Publishing. Recuperado de https://books.google.com.pe/books?id=1qyh22v5glgC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Clarke, R. C., & Merlin, M. D. (2016). Cannabis Domestication, Breeding History, Present-day Genetic Diversity, and Future Prospects. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 293–327. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1267498>
- Congreso Nacional de la República. Decreto supremo N° 005-2019-SA. que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30681, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del Cannabis y sus derivados. , Diario oficial El Peruano § (2019).
- Crini, G., Lichtfouse, E., Chanut, G., & Morin-Crini, N. (2020). Applications of hemp in textiles, paper industry, insulation and building materials, horticulture, animal nutrition, food and beverages, nutraceuticals, cosmetics and hygiene, medicine,

- agrochemistry, energy production and environment: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 18(5), 1451–1476. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01029-2>
- De Backer, B., Maebe, K., Verstraete, A. G., & Charlier, C. (2012). Evolution of the Content of THC and Other Major Cannabinoids in Drug-Type Cannabis Cuttings and Seedlings During Growth of Plants. *Journal of Forensic Sciences*, 57(4), 918–922. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02068.x>
- Fassio, A., Rodríguez, M., & Ceretta, S. (2013). Cáñamo (*Cannabis sativa* L.). *Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria. Boletín de Divulgación N° 103*, pp. 1–96.
- Hudak, J., Ramsey, G., & Walsh, J. (2018). *Ley de cannabis uruguay: pionera de un nuevo paradigma*.
- IRCCA. (s/f). Proyectos Cannabis | Ircca | Instituto de Regulación y Control del Cannabis. Recuperado el 9 de marzo de 2021, de <https://www.ircca.gub.uy/proyectos-cannabis/>
- Koren, A., Sikora, V., Kiproviski, B., Brdar-Jokanović, M., Acimović, M., Konstantinović, B., & Latković, D. (2020). Controversial taxonomy of hemp. *Genetika*, 52(1), 1–13. <https://doi.org/10.2298/GENSR2001001K>
- Lehmann, T., & Brenneisen, R. (1995). High Performance Liquid Chromatographic Profiling of Cannabis Products. *Journal of Liquid Chromatography*, 18(4), 689–700. <https://doi.org/10.1080/10826079508009265>
- McPartland, J. M. (2018). Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 203–212. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0039>
- Medical Cannabis Market Size, Trends & Growth | 2020 to 2025. (s/f). Recuperado el 4 de marzo de 2021, de <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/medical-cannabis-market>
- Mestinsek-Mubi, S., Svetik, S., Flajsman, M., & Murovec, J. (2020). In vitro tissue culture and genetic analysis of two high-CBD medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) breeding lines. *Genetika*, 52(3), 925–941. <https://doi.org/10.2298/GENSR2003925M>
- Milenkovic, Z. (2018). *Here Comes Cannabis: How Legalisation Will Disrupt Global*

Industries. Recuperado de <https://go.euromonitor.com/white-paper-cannabis-2019-here-comes-cannabis-how-legalisation-will-disrupt-global-industries.html>

Mohan Ram, H. Y., & Sett, R. (1982). Induction of Fertile Male Flowers in Genetically Female Cannabis sativa Plants by Silver Nitrate and Silver Thiosulphate Anionic Complex. *Theor. Appl. Genet.*, 62, 369–375.

Moreno Torregrosa, P. (1997). *Estudio del cultivo de Cannabis sativa en el RIF Marroquí: sus consecuencias socioeconómicas para la región*. Universidad Politecnica de Valencia.

Peruano, E. Ley que regula el uso medicinal y terapeutico del cannabis. , Ley 30681 Viernes 17 de noviembre § (2017). Lima.

Potter, D. J. (2014). A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Testing and Analysis*, 6(1–2), 31–38. <https://doi.org/10.1002/dta.1531>

Prathap, B., Dey, A., Srinivasa rao, G. H., Johnson, P., & Arthanariswaran, P. (2013). A Review - Importance of RP-HPLC in Analytical Method Development. *The Journal of foot surgery*, 3(1), 15–23. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6643929>

Punja, Z. K., & Holmes, J. E. (2020). Hermaphroditism in Marijuana (Cannabis sativa L.) Inflorescences – Impact on Floral Morphology, Seed Formation, Progeny Sex Ratios, and Genetic Variation. *Frontiers in Plant Science*, 11(June), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00718>

Rahn, B., Pearson, B. J., Trigiano, R. N., & Gray, D. J. (2016). The Derivation of Modern Cannabis Varieties. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 328–348. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1273626>

Rodríguez Carranza, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa : situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35(3), 247–256.

Sandiego Villaverde, P. (2020). *Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta de cannabis sativa L.* (Universidad de las Illes

- Balears). Universidad de las Illes Balears. Recuperado de <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/154558>
- Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). Quick Guide Cannabis sativa. *Current Biology*, 30(1), R8–R9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.039>
- Small, E. (2017). *Cannabis : a complete guide*. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2017.
- Struik, P. C., Amaducci, S., Bullard, M. J., Stutterheim, N. C., Venturi, G., & Cromack, H. T. H. (2000). Agronomy of fibre hemp (*Cannabis sativa* L.) in Europe. *Industrial Crops and Products*, 11(2–3), 107–118. [https://doi.org/10.1016/S0926-6690\(99\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6690(99)00048-5)
- Szulakowska, A., & Milnerowicz, H. (2011). Cannabinoids – Influence on the Immune System and Their Potencial Use in Supplementary Therapy of HIV/AIDS. En *HIV and AIDS - Updates on Biology, Immunology, Epidemiology and Treatment Strategies*. InTech. <https://doi.org/10.5772/20420>
- Thomas, B. F., & ElSohly, M. A. (2016). The Botany of Cannabis sativa L. En B. F. Thomas & M. A. Elsohly (Eds.), *The Analytical Chemistry of Cannabis* (pp. 1–26). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804646-3.00001-1>
- Toth, J. A., Stack, G. M., Cala, A. R., Carlson, C. H., Wilk, R. L., Crawford, J. L., ... Smart, L. B. (2020). Development and validation of genetic markers for sex and cannabinoid chemotype in Cannabis sativa L. *GCB Bioenergy*, 12(3), 213–222. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12667>
- Uruguay, G. de. *Control Y Regulación Del Mercado De Cannabis Ley 19.127 y Decretos Reglamentarios.* , (2013).
- Vanhove, W., Van Damme, P., & Meert, N. (2011). Factors determining yield and quality of illicit indoor cannabis (*Cannabis* spp.) production. *Forensic Science International*, 212(1–3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.06.006>