

Historia del cannabis como medicamento

Ethan Russo

Hace miles de años en el Asia Central y el Nordeste de Asia, alguien tropezó casualmente con el conocimiento del cannabis como medicamento. Quizá fue primero ingerido a causa de su aroma suavemente embriagador o quizá porque se percibió una insólita alteración de la consciencia al quemar el cáñamo. No podemos decirlo con seguridad, pero actualmente el cannabis es uno de los medicamentos más versátiles de qué disponemos, aunque sólo potencialmente, dada su situación de prohibición legal. En este capítulo se revisará la historia registrada del uso del cannabis como sustancia terapéutica. Podemos hallar información más detallada en las revisiones históricas de Merlin (1972), Abel (1980), Mechoulam (1986), Aldrich (1997) y Russo (2001b, 2002).

Se ha pretendido que el cannabis fue utilizado por la cultura danubiana (Bylany, Bohemia) en la Europa Central hace 7.000 años (Kabelík y cols., 1960), pero la primera prueba realmente documentada del uso del cannabis procede de China, donde los análisis con carbono 14 han confirmado que se usaba desde el año 4.000 a.C. (Li, 1974). La primera información de su uso terapéutico se halla en el *Shen Nong Ben Cao Jing* o *Pên-tsaó Ching*, un herbario tradicional escrito en el siglo primero o segundo, pero que se basaba en la tradición oral transmitida desde el emperador Shên-nung en el tercer milenio a.C. En China, la semilla del cáñamo era, en aquel tiempo, una sustancia comestible muy habitual, cuyos efectos psicoactivos y potencial alucinógeno se habían observado, además de cierta capacidad de aliviar la senilidad (Shou-zhong, 1997). Julien documentó la leyenda de Hua-Tho, un emperador del siglo segundo que recibió un anestésico basado en el cáñamo durante una intervención quirúrgica (Julien, 1849). El arte popular lo dibuja jugando a las damas durante la operación.

En el antiguo Egipto, los datos obtenidos de los jeroglíficos, tejidos y restos de polen proporcionan pruebas de que se empleaba el cannabis para fumar, como unguento para tratar patologías oftálmicas y como óvulo para aumentar las contracciones vaginales (Mannische, 1989). Usos similares procedentes de 29 citas

médicas y de unas pocas citas oscuras («mano de fantasma») atribuidas a aflicciones supersticiosas se recogen en la literatura médica de sumerios y acadios del año 2000 a.C., reunidas posteriormente en la Biblioteca asiria del rey asirio Ashurbanipal (Thompson, 1924, 1949; Russo, manuscrito en preparación). En la India, en el segundo milenio a.C., en el *Atharva Veda* (11.6.15) consta una clara documentación escrita de *bhang* como una de las cinco hierbas sagradas para aliviar la ansiedad. La tradición ayurveda del uso de cannabis se extiende, por lo menos, hasta los primeros siglos precristianos (Chopra y Chopra, 1957; Dwarakanath, 1965), despertando en algunos autores un vivo interés el hecho de que la sustancia se fumara (Walker, 1968; Oman, 1984), hecho apoyado por la documentación de la «smoke-roll» ayurveda, que incluso contiene técnicas modernas para liar un cigarrillo de hachís sin pipa ni papel (Clarke, 1998). También se han hallado enseres arqueológicos relacionados con el hecho de fumar residuos de cannabinoides, en restos procedentes de la Etiopía del siglo XIV, previos al descubrimiento de América (van der Merwe, 1975). Sin embargo, algunas de las reivindicaciones clínicas iniciales del cannabis siguen siendo controvertidas, como en el caso del hallazgo publicado sobre metabolitos de cannabis carbonizado en una tumba del siglo XIV en la antigua Judea, restos que procedían, según se dice, del material inhalado que se utilizaba para ayudar al parto (Zias y cols., 1993).

Existe menos debate respecto a las fuentes de la Grecia y la Roma antiguas, donde el término «cannabis» se empleaba abiertamente. Herodoto relataba que el uso ritual del cannabis que, en el siglo V a.C., los nómadas escintios de las llanuras asiáticas quemaban, como parte de los ritos funerarios les hacía cantar y bailar (Herodoto, 1998, Libro I, versículo 202). Más recientemente, se han desenterrado pruebas físicas de este ritual escintio (v. Artamonov, 1965; Rudenko, 1970).

Los autores clásicos posteriores también observaron los efectos medicinales del cannabis. En el siglo I d.C., Dioscórides publicó su *Materia medica*, en la que se recomendaba la semilla del cannabis para el tratamiento de la otalgia (Dioscórides, 1968). Plinio (1951) también citó que, en la misma época, la raíz del cannabis se usaba para tratar la limitación articular, la gota y las quemaduras. Galeno, en el siglo II d.C. observó los efectos gastrointestinales del cannabis y que podría ser psicoactivo si se tomaba en exceso (Brunner, 1973). Como demuestran estos datos, el cannabis y sus diferentes partes se utilizaban por vía oral, tópica, por inhalación, como óvulo vaginal y como enema. Ciertamente, las pruebas confirman un conocimiento empírico precoz de la farmacocinética y la versatilidad de este fitofármaco.

Durante el siguiente milenio, Europa permaneció, en general, silenciosa respecto al cannabis, con raras excepciones: un tema recurrente en el tratamiento con cannabis que este autor ha apodado *cannabis interruptus* (Russo, 2001b). Según registros polínicos y arqueológicos, el cannabis llegó a las Islas Británicas durante la época romana (Dark, 2000), convirtiéndose en un importante cereal, fuente de fibra y sustancia medicinal. Merece la pena destacar dos publicaciones herbarias antiguas:

la primera procede del siglo noveno en el *Old English Herbarium Manuscript V*, traducido del anglosajón (Pollington, 2000, pág. 301):

1) Para las heridas se coge esta planta, que algunos denominan «chamepithys» y otros, «cáñamo», se muele y se coloca sobre la herida; si ésta es muy profunda, se usa la savia, que se exprime dentro de la herida. 2) Para el dolor de vientre se utiliza la misma planta, se toma como bebida, y desaparece el dolor.

Posteriormente, aunque el cáñamo era uno de los muchos ingredientes de un «ungüento sagrado» descrito como «parcialmente irlandés» en el texto médico-religioso del siglo x *Lacnunga* (Grattan y Singer, 1952, pág. 123), lo mantuvo la cultura arábiga, dominante en la época, para fomentar el tratamiento con cannabis (Lozano, 2001). Sabur ibn Sahl en la Persia del siglo ix describió el uso de una preparación a base de diversas hierbas, entre ellas, el jugo de las hojas del cannabis, que se instilaba en los conductos nasales, para tratar diversos tipos de dolor, incluida la migraña, y para proteger el embarazo (Kahl, 1994; Russo, 2001b, 2002). Muchos escritores árabes y judíos conservaron el conocimiento griego, pero algunos, incluidos Avicena, Al-Biruni y Maimónides, ampliaron la lista de indicaciones para abarcar enfermedades digestivas, tratamiento de parásitos, la caspa y las enfermedades ginecológicas y obstétricas (Russo, 2002). Al margen de los impulsos homicidas que Marco Polo y otros atribuyen a los asesinos enloquecidos por el hachís, atribución que un estudio moderno posterior demostró que era apócrifa, en Occidente no se prestó mucha atención a estos avances (Aldrich, 1970). La primera sanción conocida por parte de un gobierno por el empleo de esta hierba se realizó por orden del rey al-Zahir Baybars al final del siglo xiii (Hamarneh, 1957), pero resultó especialmente ineficaz.

Un famoso tratado sobre agricultura redactado por Abu al-Fadl Radi ad-Din al-Ghazzi al-'Amiri, que vivió en Damasco entre 1457 y 1529 (Hamarneh, 1957), describió el cannabis con considerable mordacidad sin dejar de reconocerle una función médica:

Provoca muerte súbita o locura, fiebre tísica, consunción, hidropesía, disnea, temblores, cansancio, palidez, cirrosis hepática y oscurece la visión. Provoca depravación y ultraja la religión. La mayoría de los médicos están de acuerdo en que causa intoxicación, como citaba Ibn al-Baitar's Jami' y confirmaba ash-Shailh Abu Ishaq en su at-Tadhkira fil-Khilaf y an-Nawari en Sharh al-Muhadhdhab. Estos autores aprobaban el uso de pequeñas dosis con fines terapéuticos.

Mientras tanto, en Europa, el cannabis como tratamiento empezó a resurgir una vez más, pero tuvo que afrontar retos. Hildegard von Bingen, una abadesa, música, visionaria y herborista del siglo xii, describió el cannabis en su *Physica* (Frankhauser, 2002). Pero tras la bula papal de Inocencio VIII, en 1484, se asoció el cannabis a brujería y su uso pasó a la clandestinidad (de Pasquale y Costa, 1967). Rabelais lo

resucitó bajo un seudónimo en su *Gargantúa y Pantagruel* a mediados del siglo XVI (Rabelais, 1990).

La mayor parte de los herbolarios europeos se hicieron eco de los clásicos al citar las indicaciones del cannabis, pero muy pocas autoridades inglesas las ampliaron (v. la revisión de Crawford, 2002): Gerard en 1597 recomendaba el cannabis para la ictericia y el cólico (Gerard y Johnson, 1975); Langham y Harper (1633, pág. 306) observaron que, cuando se preparaba adecuadamente como bebida, la semilla era eficaz «para hacerte feliz, feroz, fuerte en la lucha y agradable de ver»; Culpeper observó «los beneficios del cannabis para la inflamación de la cabeza» en 1649 (Culpeper, 1994); Salmon (1710) relató los beneficios del cannabis en casos de calambres y contracturas; y Short (1751, pág. 138) reivindicaba su utilidad para la enuresis o, dicho de modo más prosaico, «el mojar la cama». Incluso Linneo reconoció un efecto analgésico en su *Materia medica* (Linneo, 1772).

García de Orta fue quizá el primer europeo que, en 1563, describió explícitamente la psicoactividad del cáñamo de la India (de Orta, 1913) y, eventualmente, este conocimiento interesó a expertos, como Robert Burton, quien en 1621 reconoció el *bange* como un agente que producía éxtasis y resultaba útil en la depresión (Burton, 1907). Los exploradores británicos pronto reconocieron la planta taxonómicamente como cannabis, pero destacaron el carácter singular del cáñamo de la India y sus variables efectos sobre los usuarios. En la India, a finales del siglo XVII, Thomas Bowrey y sus compañeros de navegación observaron los efectos de su ingestión y de fumarlo (Bowrey y Temple, 1905, pág. 79):

Y esto actúa según los pensamientos y fantasías del grupo que lo ingiere, de tal forma que si, en ese momento, uno está contento continuará así exagerando las mayores risas durante el tiempo antes mencionado, más bien con mayor alborozo que de otra manera, riendo francamente por cada cosa que perciba; y, por el contrario, si uno lo toma con una actitud temerosa o melancólica, seguirá con grandes lamentos y parecerá sufrir una intensa angustia de espíritu, que le quitará todos sus ademanes o pensamientos viriles.

Tras la invasión napoleónica de Egipto, se intentó de nuevo su prohibición que volvió a fracasar. Los científicos franceses lo tomaron en cuenta, pero no fue hasta O'Shaughnessy, un médico de la India, que trabajó entre 1838 y 1840, cuando el cáñamo de la India realmente obtuvo el éxito merecido en la medicina occidental (O'Shaughnessy, 1838-1840). O'Shaughnessy utilizó un extracto alcohólico del cannabis como ingrediente farmacéutico activo (IFA) y los ensayos clínicos llevados a cabo recientemente han vuelto al uso de los extractos, aunque los han preparado con otros disolventes. O'Shaughnessy escuchó la tradición local y después realizó estudios en animales y ensayos en seres humanos para demostrar la eficacia de los extractos de cannabis en las enfermedades frecuentemente letales, como el tétanos o el cólera, y proporcionando una fase terminal más tranquila en casos de rabia. Muy pronto la

Cannabis indica y sus extractos se exportaron a Gran Bretaña, y se propagaron, en Europa y América, unas irreprimibles ansias de experimentación. Esto condujo al redescubrimiento de las indicaciones del cannabis, como la migraña en Inglaterra (Clendinning, 1843), el dolor neuropático y las artromialgias en Irlanda (Donovan, 1845), la enfermedad mental en Francia (Moreau, 1845) y como ayuda al parto (Churchill, 1849) como ya se habían observado, por primera vez, en el antiguo Oriente Medio. Este modelo de investigación pragmática con plantas medicinales cayó en desgracia durante la revolución farmacéutica del siglo xx, pero recientemente ha interesado de nuevo.

El uso histórico de un producto de origen botánico en medicina proporciona una presunción de eficacia y seguridad suficientes para justificar la investigación de dicho producto. En la investigación actual es posible establecer una dosis segura y eficaz utilizando la metodología adecuada. La investigación de los principios activos, un modelo de estudio que encaja con la práctica moderna de investigación y desarrollo farmacológico, podría ser, pues, el paso siguiente, una vez confirmada la actividad terapéutica en estudios clínicos. Esto no es un requisito absoluto previo a la investigación clínica.

En la Europa del siglo xix, los *literati* se valían de la «nueva» sustancia, y se sabe que esto influyó en los escritos de Gautier, Baudelaire y Dumas, de «*Le Club des Hachichins*», en París. En América, Fitz Hugh Ludlow (*The Hasheesh Eater*, 1857) y Louisa May Alcott (*Passionate Play*, 1869) también desarrollaron con ayuda del cannabis sus fantasías literarias.

Al mismo tiempo, tras un amplio informe en Ohio (McMeens, 1860) el cannabis quedó más firmemente establecido en la medicina americana para numerosas indicaciones. Más adelante, los grandes médicos de la época apoyaron este uso medicinal. Sir John Russell Reynolds describió el uso del extracto del cannabis durante más de una generación (Reynolds, 1868) para el tratamiento de problemas médicos que van del insomnio a la dismenorrea que afectaba a su paciente más famoso, la Reina Victoria. Otras celebridades que utilizaban cannabis con fines terapéuticos fueron Silas Weir Mitchell (1874), Sydney Ringer (1886) y Sir William Gowers (1888). Surgieron numerosos y útiles conocimientos, entre ellos, la capacidad exclusiva del cannabis para tratar el dolor neuropático, sus beneficios antianoréxicos, el requerimiento de un ajuste individual de la dosis, una más bien molesta dificultad con el control de la calidad y su efecto «de ahorrador de opiáceos».

Hacia finales de siglo, el uso del cannabis estaba muy difundido como medicamento de prescripción y aparecía en forma de extractos sólidos, tinturas, cigarrillos para el asma, emplastes de maíz y como ingrediente de un amplia gama de especialidades farmacéuticas (Fankhauser, 2002). Es fascinante considerar que el cannabis se combinaba a menudo con extractos de opio y *capsicum*; se ha argumentado que esta experimentación y manipulación de los sistemas cannabinoides, opioides (endorfina) y vanilloides (capsaicina) endógenos, en el siglo xix, proporcionaba mejor analgesia

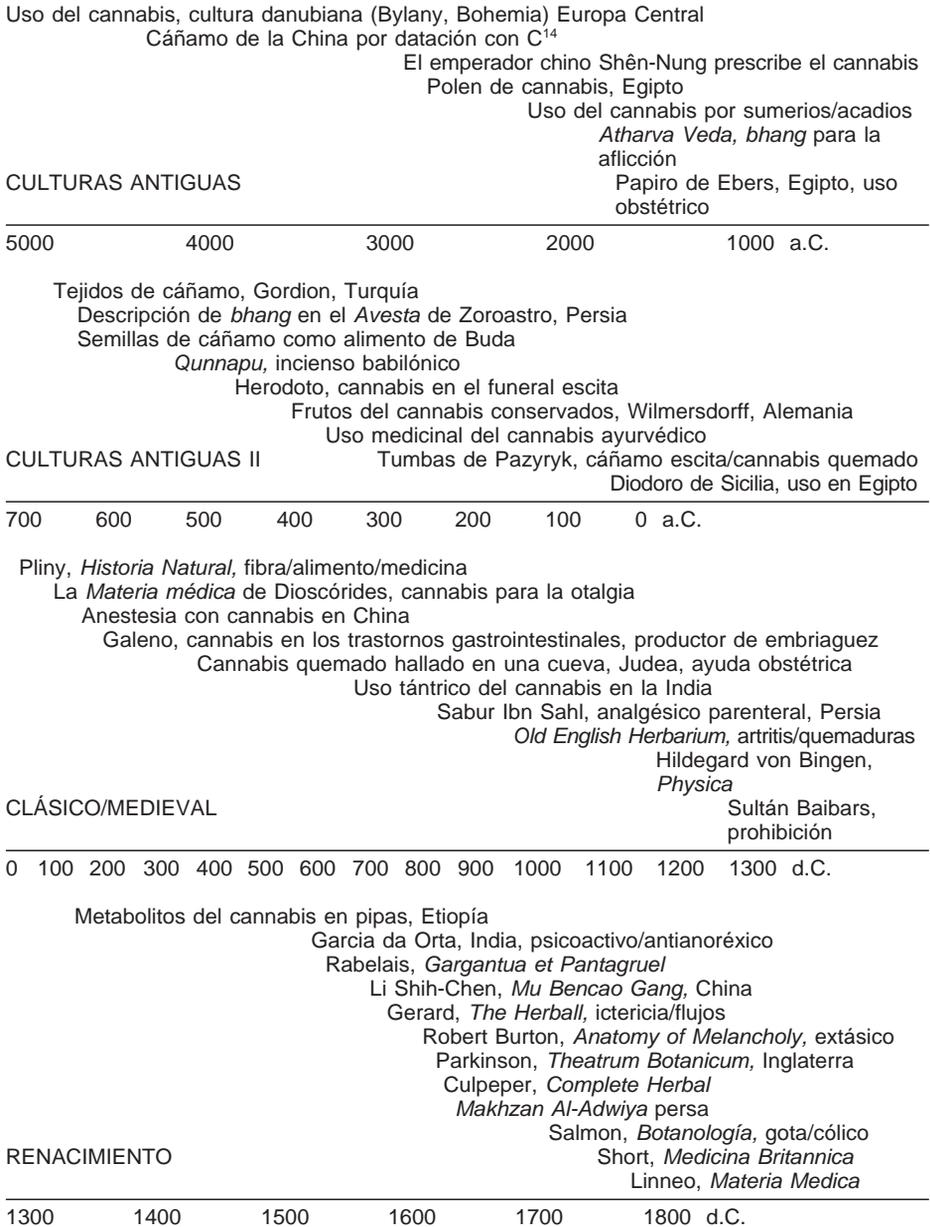
en los pacientes ambulatorios que aquella de que disponemos actualmente. En cada caso, se requerían estas plantas (*Cannabis sativa*, *Papaver somniferum*, *Capsicum annuum*) para aclarar la naturaleza de la analgesia y las funciones de nuestros neurotransmisores endógenos. De este modo, el cannabis proporcionaba información para nuestro descubrimiento de los endocannabinoides, la adormidera para el de las endorfinas y encefalinas y el chile o guindilla para el del sistema endovanilloide.

A pesar de su continuada recomendación por parte de médicos (Osler y McCrae, 1915; Fishbein, 1942) y científicos (Dixon, 1923), a principios del siglo xx, el cannabis se enfrentó a un encarnecido ataque de prohibición legislativa, que condujo a retirarlo de las farmacias en todo el mundo a pesar de las notas de respaldo de diversas comisiones (v. fig. 1-1). En el Reino Unido, el cannabis se siguió comercializando clínicamente hasta que, en 1971, fue reclasificado como un fármaco de Clase B y prohibido en el Misuse of Drugs Act. El uso del cannabis se convirtió en un tema de debate social por todas partes, controversia de 800 años de obstinación, dando lugar a controles internacionales cada vez más rigurosos. Por consiguiente, la utilidad médica y los esfuerzos de la ciencia fueron, desgraciadamente, dejados de lado, mientras que todo se enfocaba únicamente en su posible abuso, el cual raramente había sido un tema importante durante el siglo anterior, mientras duró la aplicación terapéutica.

En 1964, el tetrahidrocannabinol, o THC, principal componente psicoactivo del cannabis, fue aislado y sintetizado en Israel por el equipo de Raphael Mechoulam (Gaoni y Mechoulam, 1964). En 1972, el National Institute on Drug Abuse (NIDA, EE.UU.) empezó a subvencionar estudios sobre el cannabis con la intención de demostrar sus efectos deletéreos. Con tal motivo, no obstante, se alegaron de antemano muchos efectos secundarios que incluían la ginecomastia, la alteración cromosómica, la adicción y el deterioro cognitivo (Zimmer y Morgan, 1997; Russo y cols., 2002). En cambio, los estudios sobre su uso prolongado realizados en Costa Rica, Jamaica y Grecia, subvencionados por el NIDA, que refutaron estas afirmaciones fueron ampliamente ignorados (Rubin y Comitas, 1975; Strefanis y cols., 1977; Carter, 1980). Sin embargo, esta crisis resultó oportuna, dado que pronto se observaron importantes beneficios fisiopatológicos debidos al cannabis como analgésico neuropático; reumático, antiinflamatorio, inmunomodulador, antiemético y estimulante del apetito en pacientes afectos de SIDA (British Medical Association, 1997). El uso del cannabis fue pregonado por pacientes con una variada lista de patologías resistentes que no respondían a la farmacoterapia convencional (Grinspoon y Bakalar, 1997). En este punto, sin embargo, incluso los pacientes que usaban el cannabis con fines médicos fueron obligados a interrumpir el tratamiento en la mayoría de los países.

En 1988, se descubrió un receptor cannabinoide (CB₁) en el cerebro (Howlett y cols., 1988) y en 1992, se caracterizó la anandamida (derivado de *ananda*, término sánscrito de «bienaventuranza»), el primer cannabinoide endógeno central (Devane y cols., 1992). Más adelante, se descubrió un receptor cannabinoide periférico (CB₂)

Figura 1-1



Cronología del cannabis por Ethan Russo, MD. (Continúa en la página siguiente.)

en las células inmunitarias (Munro y cols., 1993) y, después de 5000 años de uso médico, finalmente se han llegado a comprender las bases bioquímicas del cannabis.

El cannabis, la planta (el cáñamo)

Se sigue manteniendo el debate respecto a las especies de cannabis existentes. Algunos expertos identifican tres: *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis* (Schultes y cols., 1974) mientras que otros solamente reconocen la variedad sativa (Small y Cronquist, 1976) (lámina 1). El tema ha sido recientemente evaluado de nuevo de forma exhaustiva y se ha defendido que existe una única especie heterogénea basada en parámetros taxonómicos, morfológicos y genéticos (Merzouki, 2001). Para mayor información, véase el capítulo 4, donde se proporciona información sobre la taxonomía y la historia del cannabis desde una perspectiva evolutiva.

Hasta ahora, hay diversos factores respecto al uso del cannabis que resultan claros. El cannabis se originó en el Asia Central y Oriental, junto con el lúpulo (*Humulus lupulus*), y pertenece a la familia de las Cannabináceas (o Cannabindáceas en las clasificaciones taxonómicas más antiguas). Todas las cepas (o «especies») se cultivan de forma cruzada indiscriminadamente, lo cual es de importancia crítica en su agricultura, puesto que la polinización aérea procedente de las cepas de cáñamo dará lugar a un cultivo medicinal que será cualquier cosa menos inútil. La máxima potencia en la producción de cannabinoides sólo se obtiene cuando las partes superiores de las flores femeninas se quedan sin fertilizar. Esta técnica de cultivo se conoce en la India desde hace más de 2.000 años y se utiliza para producir el producto *ganja*, conocido en Norteamérica, con un término procedente del castellano, como *sinsemilla*.

El crecimiento vegetativo del cannabis se optimiza con luz brillante y un máximo de horas de exposición a la luz diurna, mientras que la floración y fructificación requiere un ciclo de 12 horas o menos de exposición (Clarke, 1981) (v. cap. 2, sobre la propagación del cannabis). Los quimiovars medicinales (variedades que se distinguen por el contenido de metabolitos útiles, más que por las características morfológicas) se obtienen a partir de semillas seleccionadas genéticamente o, preferiblemente, mediante propagación clonal con el espacio adecuado. La exposición ultravioleta y, posiblemente, la altura favorecen la producción de THC (Pate, 1994). El cultivo selectivo proporciona la capacidad de cultivar clones que favorecen la producción de cannabinoides específicos únicos, ya sean THC, cannabidiol (CBD) o tetrahidrocannabivarina (THCV) (Whittle y cols., 2001). Estos compuestos C21 o C22, incluyendo los precursores del ácido carboxílico, son únicos en su especie y se unen a los receptores cannabinoides tanto como el compuesto endógeno anandamida (Pertwee y Ross, 2002).

La concentración de cannabinoides no es uniforme en toda la biomasa de la planta; los cannabinoides están presentes en las hojas, pero donde más abundan es en

la cabeza de la flor no fertilizada, las brácteas y, en menor grado, en los tricomas glandulares de las hojas que almacenan la resina. La cabeza del tricoma glandular es un envoltorio de celulosa que contiene resina; cuando se cosecha y se compacta, constituye el «chocolate/hachís». Las cepas de fibra de cáñamo se cultivan mejor en líneas de plantación densas, lo cual las protege contra las malas hierbas y permite el desarrollo de hebras largas de celulosa. En las cepas del cannabis, tanto de semilla como de fibra, la producción de THC resulta baja, casi inapreciable, mientras que el CBD se produce en cantidades máximas. El cáñamo como tejido era en extremo popular en épocas anteriores a la era de los tejidos sintéticos y actualmente se está restableciendo. Igualmente sucede con la industria de la semilla del cáñamo, por el hecho de proporcionar productos ricos en proteínas y ácidos grasos esenciales (AGE), ácidos linoleico (AL) y linolénico (ALN), así como el ácido gammalinolénico, importante desde el punto de vista farmacológico (Wirtshafter, 1997; Pate, 1999).

Los cannabinoides terpenofenólicos han sido asignados a diversos sistemas numéricos, de modo que el THC puede aparecer en la bibliografía como Δ^1 -THC (el sistema monoterpenoide, favorecido en Europa) o Δ^9 -THC (el sistema dibenzopirano, preferido en Norteamérica). Estos sistemas han surgido a causa de que el anillo abierto en la serie de cannabinoides da lugar a números diferentes para sustitutos que los del sistema dibenzopirano (v. cap. 8, fig. 8-1). Desde el punto de vista médico, también son atribuibles algunos efectos importantes del cannabis a su contenido en aceite esencial terpenoide con una posible contribución de sus componentes flavonoides y fitosteroles (McPartland y Russo, 2001). Esto abre las puertas a un tema fundamental: existen pruebas crecientes de que los efectos biológicos del cannabis no son debidos solamente al THC, sino más bien a que la sinergia vegetal del extracto global del cannabis produce unos resultados farmacológicos superiores a los de la suma de sus partes. Este aluvión de fitocannabinoides es directamente análogo a los efectos orquestados de los diversos endocannabinoides y sus precursores «inactivos» en los sistemas endógenos, apodado «el efecto entorno» (Mechoulam y Ben-Shabat, 1999). Aparentemente, los seres humanos y el cannabis han evolucionado conjuntamente durante miles de años y las interacciones neuroquímicas y psicofarmacológicas que han desarrollado proporcionan fascinantes posibilidades de seguir investigando.

La investigación sobre el cannabis ha sido rechazada con diversas impugnaciones políticas y científicas. El cannabis originario de EE.UU. es rico en THC, pero carece virtualmente de CBD (Gieringer, 1999). El cannabis producido por el NIDA, el único proveedor legal en EE.UU., no ha sido estudiado respecto al CBD (Russo y cols., 2002) y esta baja potencia no constituye la cima de las posibilidades terapéuticas que persigue la fitoterapia. En Europa, por el contrario, la dependencia de cepas norteafricanas y del Oriente Medio (conocidas, en conjunto, como cannabis «marroquí») proporcionan quimiovares más ricos en CBD, que producen efectos medicinales heterogéneos. El CBD modula el «subidón» de THC, inhibe su metabolismo hepático hacia el metabolito más psicoactivo, 11-OH-THC, y proporciona sus propios

beneficios antiinflamatorios, ansiolíticos, antipsicóticos y anticonvulsivos (McPartland y Russo, 2001). La investigación de las cepas de cannabis de Sudáfrica y el Sudeste Asiático abren nuevas posibilidades con su gran dotación de THCV. Se supone que estas cepas producen efectos analgésicos con una semivida más corta y menores efectos de resaca que el THC. El peso de las pruebas actuales apoya el concepto de que el cannabis alcanzará su pleno potencial terapéutico como producto botánico más que como entidad química nueva (EQN) única.

Efectos de la legislación sobre la investigación

El cannabis ha estado regulado por numerosos tratados y leyes nacionales e internacionales que incluyen el Marihuana Tax Act (Ley sobre el impuesto que grava la marihuana) (EE.UU., 1937), el Single Convention Treaty (Tratado de acuerdo único) (Naciones Unidas, 1961), el Misuse of Drugs Act (Ley sobre drogas de abuso) (Reino Unido, 1971) y el Controlled Substances Act (Ley sobre sustancias controladas) (EE.UU., 1970). Todo esto ha cohibido la investigación y el tratamiento con cannabis (Abrams, 1998; Russo y cols., 2002) y está en flagrante contradicción con las recomendaciones de diversas comisiones que estudian el tema (v. fig. 1-1). En esencia, el cannabis se identifica internacionalmente como una droga adictiva y peligrosa sin utilidad terapéutica. En el capítulo 13 se describe la forma en que la legislación ha condicionado ampliamente las actitudes sobre el uso del cannabis en la medicina moderna y la consecución de pruebas que permitirían recuperar su utilidad. Por ahora, la legislación triunfa sobre la ciencia, pero la investigación que apoya científicamente el uso terapéutico de los medicamentos basados en el cannabis puede, eventualmente, cambiar la ley.

En los EE.UU. en particular, el NIDA ha dirigido la investigación diseñada únicamente para demostrar los efectos deletéreos del cannabis, mientras que apenas ha permitido el estudio de sus posibles efectos beneficiosos. De este modo, el THC natural del cannabis es una sustancia de la lista I que provoca ingreso en prisión, mientras que el mismo compuesto, elaborado de forma sintética y colocado en una cápsula de aceite de sésamo patentado como Marinol («dronabinol») puede prescribirse legalmente y pasó a la lista III en 1999.

Afortunadamente, en apoyo del potencial terapéutico de los medicamentos derivados del cannabis, tanto para tratar enfermedades en que los tratamientos actuales no son satisfactorios, como para aquellas enfermedades que presentan necesidades clínicas no satisfechas, frente a los conceptos legales han surgido desafíos que están empezando a aparecer en Europa. Animados por el progreso de la British Medical Association (1997) y el Comité de expertos en ciencia y tecnología de la Cámara de los Lores (2001) y con el apoyo de la autorización del Ministerio del Interior y de la agencia del control del medicamento, la Royal Pharmaceutical Society y

GW Pharmaceuticals han iniciado estudios clínicos sobre el cannabis (Whittle y cols., 2001). Estos estudios se disponen a investigar, con métodos modernos los considerables datos anecdóticos que apoyan el uso popular del cannabis en la práctica clínica (Grinspoon y Bakalar, 1997; Gieringer, 2001).

Una vez más, las diferencias se hacen evidentes. En el Reino Unido, gracias fundamentalmente a la infatigable Clare Hodges que hizo campaña a favor del cannabis y destacó la necesidad de que estuviera médicamente disponible para pacientes con esclerosis múltiple, el tratamiento del dolor y los casos de contractura en la esclerosis múltiple, constituyen el principal objetivo de la investigación clínica del cannabis. En EE.UU., en cambio, son primordiales el interés por el SIDA (Russo, 2001a) y la quimioterapia del cáncer (Musty y Rossi, 2001).

Lo que parece evidente es que el cannabis está orientado hacia objetivos clínicos no satisfechos en muchos pacientes afectados de enfermedades clínicas resistentes al tratamiento, como en los casos de dolor neuropático, reumatológico o asociado al cáncer, artritis, traumatismos craneales, *ictus*, migraña, asma, náuseas, epilepsia, glaucoma o áreas de ginecología y obstetricia largamente ignoradas (Russo, 2002). Saber que los efectos cannabinoideos forman parte integral de nuestra fisiología humana y son tónicamente activos en el sistema nervioso, hace que sea esencial continuar con la investigación, ya que sería imprudente ignorar la esencia de nuestro propio bienestar. Los inconvenientes deben coexistir con las ventajas. La intoxicación aguda por THC puede afectar la memoria inmediata, pero tan inherente a la función mental como el recuerdo (Hampson y Deadwyler, 2000) es el olvido que tiene por fin evitar el caos de una mente perdida en tumultuoso trastorno. La investigación médica no pretende «atacar» a los «legalizadores» o «los explotadores políticos del cannabis», sino que está motivada por los más altos ideales de la medicina: proporcionar alivio y una vida más larga a los pacientes aquejados de dolor y sufrimiento. El cannabis, fuente de alimento, fibra, combustible y de productos farmacéuticos, hace que esto sea posible, y de él podría decirse que es el tesoro botánico más versátil de la naturaleza.

Bibliografía

- Abel E L (1980). *Marihuana, the First Twelve Thousand Years*. New York: Plenum Press.
- Abrams D I (1998). Medical marijuana: tribulations and trials. *J Psychoactive Drugs* 30(2): 163–169.
- Alcott L M (1869). *Perilous Play*. Frank Leslie's Chimney Corner, February 3.
- Aldrich M R (1970). Cannabis myths and folklore. Doctoral dissertation, State University of New York at Buffalo, Buffalo.
- Aldrich M R (1997). History of therapeutic cannabis. In: Mathre M L, ed. *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*. Jefferson, NC: McFarland.

- Artamonov M I (1965). Frozen tombs of the Scythians. *Sci Am* 212(5): 101–109.
- Bowrey T, Temple R C (1905). *A Geographical Account of Countries round the Bay of Bengal, 1669–1679*, 2nd series, no. 12. Cambridge: Hakluyt Society.
- British Medical Association (1997). *Therapeutic Uses of Cannabis*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Brunner T F (1973). Marijuana in ancient Greece and Rome? The literary evidence. *Bull Hist Med* 47(4): 344–355.
- Burton R (1907). *The Anatomy of Melancholy*. London: Chatto and Windus.
- Carter W E (1980). *Cannabis in Costa Rica: A Study of Chronic Marihuana Use*. Philadelphia: Institute for the Study of Human Issues.
- Chopra I C, Chopra R W (1957). The use of cannabis drugs in India. *Bull Narc* 9: 4–29.
- Churchill F (1849). *Essays on the Puerperal Fever and Other Diseases Peculiar to Women*. London: Sydenham Society.
- Clarke R C (1981). *Marijuana Botany: An Advanced Study*. Berkeley, CA: And/Or Press.
- Clarke R C (1998). *Hashish!* Los Angeles, CA: Red Eye Press.
- Clendinning J (1843). Observation on the medicinal properties of *Cannabis sativa* of India. *Medico-Chirurgical Trans* 26: 188–210.
- Crawford V (2002). A homelie herbe: Medicinal cannabis in early England. *J Cannabis Ther* 2(2): 71–79.
- Culpeper N (1994). *Culpeper's Complete Herbal*. London: W Foulsham.
- da Orta G (1913). *Colloquies on the Simples and Drugs of India*. London: Henry Sotheran.
- Dark P (2000). *The Environment of Britain in the First Millennium AD*. London: Duckworth.
- de Pasquale A, Costa G (1967). Sull'attivit  farmacologica della canape indiana. *Istituti di Farmacologia e di Farmacognosia dell'universit  di Messina* 5: 173–184.
- Devane W A, Hanus L, Breuer A *et al.* (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258(5090): 1946–1949.
- Dioscorides P (1968). *The Greek Herbal of Dioscorides*. Translated by J Goodyer and R W T Gunther. London, New York: Hafner Publishing.
- Dixon W E (1923). Smoking of Indian hemp and opium. *BMJ* 2(1179–1180).
- Donovan M (1845). On the physical and medicinal qualities of Indian hemp (*Cannabis indica*). *Dublin J Med Sci* 26: 368–402, 459–461.
- Dwarakanath C (1965). Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India. *Bull Narc* 17: 15–19.
- Fankhauser M (2002). History of cannabis in Western medicine. In: Grotenhermen F, Russo EB, eds. *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*. Binghamton, NY: Haworth Press: 37–51.
- Fishbein M (1942). Migraine associated with menstruation. *JAMA* 237: 326.
- Gaoni Y, Mechoulam R (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 86: 1646–1647.
- Gerard J, Johnson T (1975). *The Herbal: or, General History of Plants*, the complete 1633 edition. NY: Dover Publications.
- Gieringer D (1999). Medical cannabis potency testing project. *Bull Multidisciplinary Assoc Psychedelic Studies* 9(3): 20–22.
- Gieringer D (2001). Medical use of cannabis: Experience in California. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. Binghamton, NY: Haworth Press: 153–170.

- Gowers W R (1888). *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: P Blakiston Son & Co.
- Grattan J H G, Singer C J (1952). *Anglo-Saxon Magic and Medicine. Illustrated Specially from the Semi-pagan text 'Lacnunga'*. London, New York: Oxford University Press.
- Grinspoon L, Bakalar J B (1997). *Marihuana, the Forbidden Medicine*, revised and expanded edition. New Haven: Yale University Press.
- Hamarneh S (1957). Pharmacy in medieval Islam and the history of drug addiction. *Med Hist* 16: 226–237.
- Hampson R E, Deadwyler S A (2000). Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *J Neurosci* 20(23): 8932–8942.
- Herodotus (1998). *The Histories*. Translated by R Waterfield and C Dewald. Oxford: Oxford University Press.
- House of Lords Select Committee on Science and Technology (1998). *Cannabis: The Scientific and Medical Evidence*. The House of Lords Session 1997–8, 9th report. London: Stationery Office.
- House of Lords Select Committee on Science and Technology (2001). *Therapeutic Uses of Cannabis, with Evidence*. London: Stationery Office.
- Howlett A C, Johnson M R, Melvin L S, Milne G M (1988). Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* 33(3): 297–302.
- Julien M S (1849). Chirurgie chinoise. Substance anesthétique employée en Chine, dans le commencement du III-ième siècle de notre ère, pour paralyser momentanément la sensibilité. *C R Hebd Acad Sci* 28: 223–229.
- Kabelfk J, Krejčí Z, Santavy F (1960). Cannabis as a medicament. *Bull Narc* 12: 5–23.
- Kahl O (1994). *Sabur ibn Sahl: Dispensatorium parvum (al-Azrabadhin al-Saghir)*. Leiden: E J Brill.
- Langham W, Harper T (1633). *The Garden of Health*, 2nd edn. London: Thomas Harper.
- Li H-L (1974). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot* 28: 437–448.
- Linné C A (1772). *Materia Medica per Regna Tria Naturae*. Lipsiae et Erlangae: Wolfgang Waltherum.
- Lozano I (2001). The therapeutic use of *Cannabis sativa* L. in Arabic medicine. *J Cannabis Ther* 1(1): 63–70.
- Ludlow F H (1857). *The Hasheesh Eater: Being Passages from the Life of a Pythagorean*. New York: Harper.
- McMeens R R (1860). *Report of the Ohio State Medical Committee on Cannabis indica*. White Sulphur Springs: Ohio State Medical Society.
- McPartland J M, Russo E B (2001). Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther* 1: 103–132.
- Mannische L (1989). *An Ancient Egyptian Herbal*. Austin: University of Texas.
- Mechoulam R (1986). *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S (1999). From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Nat Prod Rep* 16(2): 131–143.
- Merlin M D (1972). *Man and Marijuana; Some Aspects of their Ancient Relationship*. Rutherford, NJ: Fairleigh Dickinson University Press.
- Merzouki A (2001). El cultivo del cáñamo (*Cannabis sativa* L.) en el Rif, Norte de Marruecos, ta-

- onomía, biología y etnobotánica. Doctoral dissertation, Departamento de Biología Vegetal, Universidad de Granada, Granada, Spain.
- Mitchell S W (1874). Headaches, from heat-stroke, from fevers, after meningitis, from over use of brain, from eye strain. *Med Surg Reporter* 31 (July 25, August 1): 67–70, 81–84.
- Moreau J J (1845). *Du Hachisch et de L'aliénation Mentale: Études Psychologiques*. Paris: Fortin Masson.
- Munro S K, Thomas K L, Abu-Shaar M (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365(6441): 61–65.
- Musty R E, Rossi R (2001). Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials. *J Cannabis Ther* 1(1): 29–42.
- Oman J C (1984). *The Mystics, Ascetics, and Saints of India*. New Delhi: Cosmo Publications.
- O'Shaughnessy W B (1838–1840). On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*); their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Trans Med Phys Soc Bengal* 71–102: 421–461.
- Osler W, McCrae T (1915). *The Principles and Practice of Medicine*. New York, London: Appleton and Company.
- Pate D (1994). Chemical ecology of cannabis. *J Int Hemp Assoc* 2: 32–37.
- Pate D W (1999). Anandamide structure–activity relationships and mechanisms of action on intraocular pressure in the normotensive rabbit model. Doctoral thesis. University of Kuopio, Kuopio, Finland.
- Pertwee R G, Ross R A (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66: 101–121.
- Pliny (1951). *Pliny: Natural History*, Vol. 6. Translated by W H S Jones. Cambridge, MA: Harvard University.
- Pollington S (2000). *Leechcraft: Early English Charms, Plant Lore, and Healing*. Hockwold-cum-Wilton, Norfolk, UK: Anglo-Saxon Books.
- Rabelais F (1990). *Gargantua and Pantagruel*. Translated by B Raffel. New York: Norton.
- Reynolds J R (1868). On some of the therapeutical uses of Indian hemp. *Arch Medic* 2: 154–160.
- Ringer S (1886). *A Handbook of Therapeutics*, 11th edn. New York: W Wood.
- Rubin V D, Comitas L (1975). *Ganja in Jamaica: A Medical Anthropological Study of Chronic Marihuana Use*. The Hague: Mouton.
- Rudenko S I (1970). *Frozen Tombs of Siberia; the Pazyryk Burials of Iron Age Horsemen*. Berkeley: University of California Press.
- Russo E B (2001a). *Cannabis Therapeutics in HIV/AIDS*. Binghamton, NY: Haworth Press.
- Russo E B (2001b). Hemp for headache: An in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *J Cannabis Ther* 1(2): 21–92.
- Russo E B (2002). Cannabis treatments in obstetrics and gynaecology: A historical review. *J Cannabis Ther* 2(3–4): 5–35.
- Russo E B, Mathre M L, Byrne A *et al.* (2002). Chronic cannabis use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis. *J Cannabis Ther* 2(1): 3–57.
- Salmon W (1710). *Botanologia. The English herbal: or, History of Plants*. London: I Dawkes.
- Schultes R E, Klein W M, Plowman T, Lockwood T E (1974). Cannabis: An example of taxonomic neglect. *Botanical Museum Leaflets of Harvard University* 23: 337–367.
- Short T (1751). *Medicina Britannica*, 3rd edn (reprinted). Philadelphia: B Franklin and D Hall.

- Shou-zhong Y (1997). *The Divine Farmer's Materia Medica: A translation of the Shen Nong Ben Cao Jing*. Translated by Y Shou-zhong. Boulder, CO: Blue Poppy Press.
- Small E, Cronquist A (1976). A practical and natural taxonomy for cannabis. *Taxon* 25: 405–435.
- Stefanis C N, Dornbush R L, Fink M (1977). *Hashish: Studies of Long-term Use*. New York: Raven Press.
- Thompson R C (1924). *The Assyrian Herbal*. London: Luzac and Co.
- Thompson R C (1949). *A Dictionary of Assyrian Botany*. London: British Academy.
- van der Merwe N K (1975). Cannabis smoking in 13th–14th century Ethiopia. In: Rubin V, ed. *Cannabis and Culture*. The Hague: Mouton Publishers.
- Walker B (1968). *The Hindu World; An Encyclopedic Survey of Hinduism*. New York: Praeger.
- Whittle B A, Guy G W, Robson P (2001). Prospects for new cannabis-based prescription medicines. *J Cannabis Ther* 1(3–4): 183–205.
- Wirtshafter D (1997). Nutritional value of hemp seed and hemp seed oil. In: Mathre M L, eds. *Cannabis in Medical Practice*. Jefferson, NC: McFarland and Company.
- Zias J, Stark H, Sellgman J *et al.* (1993). Early medical use of cannabis. *Nature* 363(6426): 215.
- Zimmer L E, Morgan J P (1997). *Marijuana Myths, Marijuana Facts: A Review of the Scientific Evidence*. New York: Lindesmith Center.