
Uso de los cannabinoides a través de la historia

RAMOS ATANCE, J.A.; FERNÁNDEZ RUIZ, J.

Instituto Universitario de Drogodependencias, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense

Enviar correspondencia a: J.A. Ramos Atance, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, 28040-Madrid. Tel.: 91-3941454 Fax: 91-3941691 e-mail: jara@eucmax.sim.ucm.es

Resumen

La Cannabis Sativa ha sido utilizada con fines industriales, medicinales y/o recreativos desde la Antigüedad. Sin embargo, la investigación sobre sus principios activos es relativamente reciente. Su uso fue conocido en China hace unos cinco mil años. Fue utilizada para la obtención de fibra y de aceite. Sus propiedades curativas aparecen reflejadas en varios tratados médicos de una notable antigüedad. En la India, formaba parte de algunos rituales religiosos y fue utilizado por sus propiedades curativas, práctica que se ha conservado hasta muy recientemente.

También se ha descrito su utilización por los asirios, los escitas o los persas. Existe una controversia sobre si fue conocido por los judíos y los egipcios. Tampoco está muy claro el que su uso, salvo con fines industriales, estuviera muy extendido entre los griegos y los romanos. Al principio de la era cristiana, Plinio "el viejo", Discorides y Galeno describieron sus posibles aplicaciones médicas. Los árabes lo utilizaron en medicina y a nivel recreativo. Sin embargo, su popularidad no fue la misma en cada uno de los países de cultura islámica, llegando incluso a estar prohibido en situaciones históricas concretas.

Durante el siglo XIX, la presencia colonial inglesa en la India y la expedición de Napoleón a Egipto, sirvió para la difusión por Europa, y posteriormente por los Estados Unidos, de las aplicaciones médicas y lúdicas del cannabis. Su uso en la práctica médica fue declinando a lo largo del siglo XX, ante la aparición de otros compuestos con mayor eficacia terapéutica.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, usos medicinales, marihuana, hachís, historia.

Summary

Cannabis sativa has been used for industrial, medical and/or recreational purposes since ancient times. Nevertheless, research into its active beginnings is relatively recent. It was known in China some five thousand years ago when it was used to obtain fibre and oil. Its curative properties can be seen in various medical treatises of great age. In India, it formed part of certain religious rites, and was used for its curative properties, a practice which continued until very recently.

Its use by the Assyrians, the Scythians and the Persians has also been described. There is debate on whether or not it was known to the Jews and the Ancient Egyptians. Nor is it very clear if, apart from its use for industrial purposes, it was very widespread among the Greeks and the Romans. At the beginning of the Christian Era, Pliny the Elder, Discorides and Galen described its possible medical applications. The Arabs used it medicinally and recreationally although its popularity was not the same in each of the Islamic countries, and it was even prohibited in certain specific circumstances throughout history.

During the 19th century, the British colonial presence in India and Napoleon's expedition to Egypt led to the spreading of its medical and therapeutical applications in Europe and, subsequently, in the United States. Its use in medicine decreased over the 20th century in the face of the appearance of other compounds of greater therapeutic effectiveness.

Key words: *cannabis*, *marijuana*, *history*, *therapeutic use*.

1. APROXIMACIÓN HISTÓRICA DEL CANNABIS Y DERIVADOS

Es difícil precisar con exactitud el momento en que el hombre empezó a utilizar alguno de los preparados procedentes de la *Cannabis sativa*. El origen de esta planta, de la que se extraen los cannabinoides es situado por algunos autores en el Asia Central. Los datos de los que disponemos sobre cuando se inicio el consumo de estos compuestos apuntan a que fue hace varios miles de años en las mismas regiones en las que fue detectada inicialmente la presencia de la planta. Es previsible que el conocimiento sobre los posibles usos de la planta se fueran extendiendo, inicialmente a las regiones vecinas y posteriormente a otros lugares mas remotos. Sin embargo no hay que descartar que este consumo tuviera lugar, de forma espontánea en alguna de las otras zonas de la Tierra en las que crecía la planta .

La utilización de estos compuestos a lo largo de la Historia, ha presentado aspectos muy variables. Por un lado, desde la Antigüedad se han tratado de aprovechar las propiedades curativas, que han sido asociadas a su consumo, dentro del marco limitado por los conocimientos médicos existentes en cada época. Por otro lado , los efectos que podía producir sobre el cerebro del individuo, fueron dirigidos, en algunas ocasiones hacia la practica religiosa, mientras que en otras lo han sido simplemente para la búsqueda de placer. A veces, es difícil poder separar en los inicios de su consumo los aspectos medicinales de los religiosos o sociales, dado que en aquellas culturas en las que se utilizaron, ambos aspectos estaban muchas veces mezclados.

A lo largo del tiempo, los cannabinoides ha pasado por etapas de uso generalizado o por otras de un uso mas restringido o incluso de prohibición en los países que podríamos considerar como sus consumidores tradicionales. Actualmente, su consumo, que esta ampliamente extendido por todo el mundo, no parece tener ninguna relación importante

con los aspectos religiosos con los que convivió en el pasado. Su principal aplicación es la recreacional, aunque a veces se trata de relacionar su uso con sus posibles propiedades terapéuticas. Los datos existentes sobre las propiedades químicas de los cannabinoides y su mecanismo de actuación en el organismo hacen todavía aventurada la discusión de dicha hipótesis. El que en los últimos años hayan aumentado los estudios sobre las aplicaciones médicas de los cannabinoides, están mas relacionadas con el reciente descubrimiento de la existencia de un sistema cannabinoides endógeno, que con las descripciones realizadas por algunos consumidores sobre dichas propiedades curativas.

1.1. Edad Antigua.

1.1.1. China e India.

La *Cannabis sativa* fue utilizada en China hace unos cinco mil años. Su cultivo en este país estuvo generalmente relacionado con la obtención de fibra así como del aceite de sus semillas (Camp, 1936). Existen diversos libros, procedentes de aquella época, en los que se indica la relación que tuvo esta planta con la Medicina en aquel país. Así, el emperador Huang Ti (2.600 a.C.) es considerado como el autor de un libro de medicina titulado "Nei Ching", algunas de cuyas recetas se han conservado hasta la actualidad en el que aparece la primera referencia documentada sobre las aplicaciones médicas del cannabis. Otro texto médico fue escrito poco tiempo después por el emperador Shen Nung. En el se describen unas trescientas medicinas entre las que se encuentra el cannabis, que en chino se expresa con la palabra "ma". El término "Ma" tiene una connotación negativa en este idioma, lo que podría indicar la existía de un conocimiento acerca de las propiedades psicotrópicas indeseables de la planta (Li y Lin, 1974). En este libro, el cannabis era recomendado para tratar la malaria, el beri-beri, el estreñimiento o las alteraciones menstruales. Sin embargo, también se indicaba que la ingestión en exceso de los frutos del cáñamo podía producir "visiones diabólicas" (Touw, 1981).

Durante la dinastía Ming se escribió el Ben-Tsao kang Mu (1578 a.C.) que era una Farmacopea que recogía todos los conocimientos de la medicina china, entre los que aparecen los anteriormente descritos. Los chinos conocían la naturaleza dual del cannabis, pero posiblemente fue muy poco usado como droga ilícita. Esto pudo deberse a la incompatibilidad de la droga con el temperamento chino, con su filosofía de la vida y con sus tradiciones. El que cuando se tomaba en exceso pudiera producir alucinaciones y un andar tambaleante, podía llevar a la realización de actos vergonzosos, que chocaría con los valores transmitidos por Confucio de moderación y rectitud. Todo lo cual llenaría de oprobio tanto al consumidor como a su familia.

Algunas de estas aplicaciones médicas, han encontrado una justificación en las investigaciones realizadas en la actualidad sobre los mecanismos de actuación de los cannabinoides. Así ocurre con la utilización de las pepitas (Kernel) del cáñamo, el aceite y el jugo de sus hojas: las propiedades antibióticas atribuidas a las aplicaciones tópicas de los cannabinoides (Kabelic, Krejci y Santavy, 1960) podrían justificar su uso en enfermedades de la piel, como úlceras, heridas y erupciones. Su uso como antihelmíntico podría relacionarse con la similitud existente entre la estructura de los cannabinoides y la del hexilresorcinol, que es uno de los fármacos actualmente utilizados como antihelmínticos.

Parte de las propiedades quimicofísicas de los cannabinoides ácidos identificados en el cannabis son parecidas a las de los ácidos de chaumogra presentes en el aceite del mismo nombre, que ha sido utilizado en el tratamiento de la lepra. Entre estas propiedades se encuentran su elevada liposolubilidad debida a las largas cadenas alifáticas de sus moléculas y la existencia de regiones "aniónicas" en ambos tipos de compuestos, y que son debidas a los grupos carboxilos presentes en ellas. En esta similitud podría encontrarse la justificación al uso del cannabis en el tratamiento de esta enfermedad (Mechoulam, 1986).

En cuanto a su presencia en la India, se sabe que el cannabis formaba parte del acer-

vo religioso de los arios, tribu nómada que invadió ese país hacia el año 2000 a.C.. Su nombre es mencionado en los Vedas sagrados y aparece relacionado con el dios Siva, del que se dice "que trajo la planta para el uso y la alegría de su pueblo". En el Atharvaveda (cuarto libro de los vedas), escrito entre el 1500 y el 1200 a.C., la planta es descrita como una hierba sagrada (Chopra y Chopra, 1957). El bhang, que es una bebida fabricada con semillas del cannabis y de otras especias, es mencionado como una hierba ansiolítica. No es de extrañar el que se extendiera por toda la India su uso en ceremonias religiosas y sociales.

La planta no solo fue utilizada en la realización de rituales religiosos, sino que también se apreciaron sus propiedades medicinales, cuyo poder curativo se extendía a muy diversos tipos de enfermedades. Campbell, que en 1893 participó en la elaboración de un informe para la Corona Británica sobre las drogas procedentes del cáñamo, destacó una serie de propiedades curativas. Estos efectos beneficiosos de la planta eran atribuidos por los hindúes a la bondad de los dioses, por lo que la medicina aparecía estrechamente relacionada con la religión, como se describe en el Ayurveda, que era un suplemento de los vedas (Campbell, 1893).

Aunque el uso del bhang retuvo sus lazos con la religión, no todas sus aplicaciones médicas han tenido un origen mitológico. Este es el caso del Susruta-samhita, un tratado médico que pudo tener su origen en el último siglo antes de Cristo y que alcanzó su forma definitiva alrededor del siglo VII d.C., en el que también se describen algunos de los usos curativos del cannabis. Las hojas de la *Cannabis sativa* eran recomendadas como un antiflemático, como un remedio para el catarro crónico acompañado de diarrea y como una cura para la fiebre biliar. El término "antiflemático" tenía para los hindúes un sentido bastante más amplio que el actual. La "flema", junto con el espíritu y la bilis eran las tres sustancias elementales del cuerpo (Chopra y Chopra, 1957). Esta medicina "laica" tuvo un escaso desarrollo, por lo que el sistema médico derivado del

Ayurveda siguió siendo el modelo a seguir hasta los tiempos modernos.

El uso de los cannabinoides estuvo muy extendido para calmar el dolor y como febrífugo mediante una aplicación local u oral. Así, se ponían cataplasmas en las zonas relacionadas con el dolor. En algunas regiones de la India su uso se amplió a la mejora del estado físico y mental. Se pensaba que servía para aumentar el apetito y como tónico general, para aliviar la fatiga, actuar como diurético, reducir el delirium tremens, disminuir la hinchazón de los testículos o actuar como un afrodisiaco (Chopra y Chopra, 1957).

Es de destacar el grado de conocimiento que alcanzaron los hindúes sobre de las propiedades curativas de los componentes de la *Cannabis sativa* .. Su énfasis en su utilización en alteraciones relacionadas con el sistema nervioso está muy próximas al actual conocimiento de la actividad cannabimimética cerebral. Las drogas derivadas del cannabis fueron usadas en el tratamiento de los calambres, convulsiones infantiles, dolores de cabeza, entre los que se incluye la migraña, histeria, neuralgia, ciática y tétanos. Como será indicado mas adelante, a comienzos del siglo XIX, O'Shaugnessy demostró experimentalmente el fundamento fisiológico de algunas de estas aplicaciones (O'Shaugnessy, 1841).

En relación con el uso de los derivados del cannabis en la disentería y en el cólera, hoy se conoce que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) reduce la movilidad intestinal, lo que ayudaría a explicar su utilidad terapéutica. En el caso de las enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio se utilizaba el cannabis en la fiebre del heno, bronquitis, asma y para la tos. Los datos actuales indican que al menos en relación con el asma, la tradición india tenía una base real (Mechoulam, 1986).

1.1.2. Persia y Asiria.

El uso del cannabis se extendió desde la India a Persia y Asiria en la octava centuria antes de Cristo. Aunque no hay pruebas de que Zaratrusta (siglo VII a.C.), que fue el fundador del pensamiento religioso persa, reco-

mendara el uso del cannabis, si hay evidencias de que su utilización religiosa fue considerable y de la importante contribución de la intoxicación cannábica al éxtasis chamánico. Es posible que el papel que tuvo el hachís en el misticismo islámico fuera debido a la influencia iraní preislámica (Eliade, 1964). No parece que el uso terapéutico del cannabis en la antigua Persia fuera muy amplio, aunque es mencionado varias veces en la "Historia de la Farmacia" de Schulenz (Schulenz, 1965).

En Asiria era conocido como "quanabu" o "kanabas". En varias tablas que se han conservado desde el reinado de Asurbanipal (669 a 626 a.C.) aparecen en escritura cuneiforme diversos nombres para el cannabis, principalmente asociados al término "azallu" (Campbell-Thompson, 1949). Los sumerios, que fueron los pobladores más antiguos de Mesopotamia, donde se instalaron unos 4.000 años a.C., usaban un nombre similar "azalla", lo que indica un origen muy antiguo para este término. A finales del siglo VIII a.C., es mencionado por primera vez el término "qunnabu", en referencia a determinados ritos, en los que se utilizaba junto con la mirra, que es una resina aromática relacionada con el incienso.

El cannabis también fue utilizado con fines médicos formando parte de diversos tipos de ungüentos o siendo añadido al agua en aquellos tratamientos en los que se utilizaba el baño con fines terapéuticos. Sus vapores fueron usados en una enfermedad que era conocida como "envenenamiento de las piernas", y que posiblemente corresponda a la artritis. Disuelto en la bebida o mezclado con los alimentos fue prescrito para la "depresión del espíritu", para la impotencia, para las piedras renales y para ciertos tipos de hechicerías. Un tipo de cerveza que contenía sus semillas, junto con menta y azafrán, era dado en cierta dolencia femenina, cuyos síntomas eran parecidos a lo que actualmente se denomina amenorrea (Mechoulam, 1986).

Herodoto (485-425 a.C.), describió como el cáñamo crecía en Escitia en forma salvaje y cultivada y era utilizado por los escitas, tribu guerrera que vivía en las proximidades de los

mares Caspio y Aral. Estos pueblos “bárbaros” se intoxicaban, durante sus ritos funerarios, con los vapores obtenidos al poner las semillas del cáñamo (o quizás sus brotes florecidos secos) sobre piedras enrojecidas por el calor (Nahas, 1973). La misma costumbre, aunque sin estar asociada a ceremonias funerarias, era realizada por los habitantes de algunas islas situadas en el río Aras, en la Armenia turca (Brunner, 1973).

1.1.3. Egipto y Judea.

En relación con el Antiguo Egipto, pudiera ser que el jeroglífico representado como “smsm.t” corresponda al término cannabis (von Deines y Grapow, 1959). Aunque algunos autores consideran que el cannabis no fue conocido por los egipcios (Peters y Nahas, 1999), otros han indicado su utilización en el incienso y como medicina oral para “beneficio de las madres y de sus hijos” con un propósito que podría corresponder a la prevención de la hemorragia en el parto, tal y como era usado en otras culturas. También se utilizó en enemas donde aparecería mezclado con otras hierbas y con miel (Brockbank, 1954), en la medicación de los ojos, en ungüentos y en vendajes. La planta habría sido usada también como fibra. La referencia por algunos investigadores al uso religioso del “smsm.t” como incienso, costumbre similar a la que ocurría en Asiria, esta a favor de la idea de su conocimiento por parte de los egipcios y refuerza la asunción de que esta palabra significa cannabis.

No hay ninguna evidencia directa de que el cannabis fuera conocido en la antigua Judea (Harrison, 1966). Benet (1975) ha indicado que la planta bíblica denominada en hebreo “kneh-bosem”, uno de los constituyentes del incienso en el Templo, podría corresponder al término cáñamo. Sin embargo, quizás sea la palabra “pannagh”, la que denominó realmente al cannabis. Esta palabra, que fue mencionado por el profeta Ezequiel, servía para nombrar a un producto no identificado que bien era exportado desde Judea o que era transportado a través de esta región hasta Tiro.

Se ha sugerido que “pannagh” era una de las formas originales de la palabra cannabis (en sánscrito *bhanga* y en persa *bang*), que fue posteriormente modificada en semítico (*qunnabu* en asirio, *qunnappa* en sirio y *kunnab* en árabe) y que acabó como cannabis en griego (Mechoulam, 1986).

Parece improbable que los antiguos judíos no tuvieran noticias de la existencia de los cannabinoides y de sus propiedades médicas y hedonísticas, así como de sus usos rituales. Una primera fuente de conocimiento podría haber sido el contacto mantenido con los egipcios, en cuyo suelo permanecieron muchos años hasta el 1220 a.C. En el caso de que los egipcios no hubieran utilizado estas sustancias, los escitas podrían haber sido los correos de esta información, dado que en su marcha hasta Egipto atravesaron Palestina entre el 630 y el 610 a.C.

La influencia del imperio asirio sobre Judea fue muy importante durante diversos periodos de tiempo, en los que la sometieron a su dominación. Por lo que el cannabis, como medicina o como droga, debió ser usado, cuando menos por sus clases dirigentes. Tras la muerte de Asurbanipal y la posterior decadencia de su Imperio, el rey judío Josías trató de erradicar todas las influencias paganas que hubieran impregnado la vida de los judíos. Si el hachís se encontraba entre los símbolos de la laxitud moral asiria, no es de extrañar que esa palabra hubiera sido borrada de la Biblia, lo que explicaría la extraña ausencia de este símbolo en el libro sagrado para los judíos (Mechoulam, 1986).

1.1.4. Grecia y Roma.

Tanto los griegos como los romanos cultivaron el cáñamo por su fibra, que era utilizada para la fabricación de cuerdas y de velas. Los médicos griegos conocieron algunas propiedades medicinales del cáñamo entre las que se encontraba la producida por una mezcla de cannabis, cenizas y miel para el tratamiento de algunas ulceraciones (Brunner, 1973). Sin embargo los textos clásicos no contienen

ningún dato significativo sobre sus efectos psicotrópicos.

Sus usos medicinales son indicados al principio de la Era Cristiana. Plinio “el viejo” (23-79 d.C.), que era un naturalista romano, describió su uso detalladamente en su obra *Nature historiarum Libri XXXVII*: En este texto se dice que “Sus semillas hacen a los genitales impotentes. Su jugo expulsa de las orejas cualquier gusano que haya entrado en ellas, pero a costa de un dolor de cabeza. Tan potente es su naturaleza que cuando se vierte en agua, se dice que puede hacerla cuajar, y al beber de estas aguas se regulan las tripas de las bestias de carga. Su raíz, cocida en agua, alivia los calambres en las articulaciones, así como la gota y otros dolores similares” (Brunner, 1973).

Dioscórides, que murió el año 90 d.C., estudió las plantas de diversos países, mientras ejercía como cirujano del ejército romano. Recopiló sus estudios en “De Materia Médica”, obra considerada durante siglos como la más importante en botánica médica. En ella describió dos tipos de cannabis. Uno utilizado para hacer cuerdas de gran resistencia, cuyo jugo era bueno para el dolor de oídos. Las raíces del otro tipo servían para ablandar las inflamaciones, disolver los edemas y disipar lo que él denominó “materia dura” de las articulaciones.

Galeno (131-200 d.C.), que fue el médico griego más famoso de la primera época cristiana, utilizó diversos preparados vegetales como medicamentos. Escribió dos libros “De anatomis administrationibus libri XV” y “De usu partium corporis humanis libri XVII”. En ellos, indicó que las semillas de la *Cannabis sativa* eran “de digestión pesada y nociva para el estómago y la cabeza”. Indicó que su jugo era un analgésico para los dolores causados por la obstrucción del oído y que aliviaba los músculos de las extremidades, aunque también podía producir una conversación carente de sentido.

1.2. Edad Media.

Como en otras muchas áreas del saber humano, en la Edad Media no se produjo nin-

gún avance significativo en el conocimiento y uso de las drogas. Plinio, Dioscórides y Galeno fueron durante siglos la principal fuente de conocimiento farmacológico para los médicos del Oriente Próximo y de Europa. Hildegard de Bingen (nacida en 1099) menciona en su “*Physica*” que la semilla de cáñamo puede aliviar el dolor (Hildegard de Bingen, 1977). Peter Schoffer en su herbario “*Der Gart der Gesundheit*” publicado en Mainz en 1485 indicaba varias aplicaciones médicas de la planta (Schoffer, 1485). En Inglaterra, John Parkinson, que era el herbalista real, describió en 1640 diversas propiedades terapéuticas del cáñamo, citando además de a Galeno y a Dioscórides, a diversos herbolistas de los siglos precedentes al suyo, como Matthioli, Tragus, Ruellius, Fuschius y Lugdunensis (Parkinson, 1640).

El cáñamo empezó a ser cultivado en Inglaterra para la obtención de fibra hacia el año 500 d.C. (Godwin, 1967). En Francia, Rabelais describe en una de sus obras el crecimiento de la planta y algunas de las características de su cultivo e indica que “su semilla es amada por los pájaros y sus fibras temidas por los ladrones”. Sin embargo este autor, pese a su fama de cantar las excelencias de la vida, no hace ninguna mención a las propiedades intoxicantes del cannabis (Rabelais, 1944).

En relación con el Islam, el profeta Mahoma, que había prohibido el vino, no dijo nada sobre los derivados del cannabis, lo que permitió la expansión de su consumo en los territorios conquistados hacia Persia por un lado y hasta la Península Ibérica por el otro. “Hashish”, que significa hierba en árabe, fue el nombre utilizado para designar al extracto del cannabis.

Como aparece reflejado en la obra del autor islámico Makhzan-el-Adwiya, la medicina árabe pudo haber sido influida por la medicina india y por los dogmas médicos grecorromanos de los siglos I y II d.C.. No hay que olvidar que en la Edad Media los árabes fueron, por un lado, los “divulgadores de los clásicos grecolatinos” y, por otro mantuvieron estrechos contactos con la India. Como ejemplo de esto último, está entre otras evidencias, el que el gran califa Haroun-al-Rashid

hiciera traer a sus dominios médicos hindúes para que organizaran una escuela de medicina en Bagdad (Durant, 1942).

Durante el periodo del apogeo islámico, los médicos árabes describieron otros usos medicinales para el cannabis, aparte de los indicados por Dioscórides y Galeno. Al-Razi (900 años d.C.) preconizaba su uso para el oído, para la flatulencia y para curar la epilepsia. Al-Badri (1251 d.C.) recomendaba el hachís para estimular el apetito y producir el deseo de tomar dulces. Mucho tiempo después, en una farmacopea del siglo XVII era prescrito para una amplia variedad de dolencias, siendo también mencionadas la euforia y la letargia producidas por la droga (Rosenthal, 1971).

El hachís ha ocupado un papel importante en la literatura árabe. Aunque su uso estuvo muy extendido, especialmente entre los más pobres, ha estado prohibido en diversos periodos a lo largo de la historia (Nahas, 1985). Según Ebn-Beitar (muerto en 1248 d.C.) "la gente que la usa habitualmente ha probado sus efectos perniciosos: debilita sus mentes, lo que les lleva a la manifestación de sentimientos maníacos, y les conduce en algunos casos a la muerte" (Watson, 1938). Otros autores han indicado que las aplicaciones médicas no parecieron alcanzar una importancia relevante, dada la reputación de la droga (Rosenthal, 1971).

Es posible, que dado el rechazo posterior de los legisladores islámicos por el cannabis, su práctica médica tuviera lugar fuera de los canales oficiales y por tanto no aparezca recogida en los tratados médicos de la época. Así, Maimonides (muerto en 1204 d.C.) filósofo y médico judío, que residió mucho tiempo en El Cairo, aunque lo menciona en su "Glosario de nombres de drogas", no realiza ningún tipo de indicación terapéutica (Maimonides, 1979).

1.3. Edad Moderna y Contemporánea.

1.3.1. Europa.

El consumo del cannabis llegó hasta la Península Ibérica a través del norte de África,

tras ser conquistada esta por los árabes. Pero su presencia fue efímera, no alcanzando una presencia significativa, sobre todo en los reinos cristianos (Nahas, 1982). Los datos sobre el consumo de los preparados de cannabis en Europa son escasos durante la Edad Moderna y han sido descritos junto a los de la Edad Media.

En el siglo XIX es cuando aparecen los primeros datos contrastados sobre el cannabis. Su uso se popularizó en Gran Bretaña en relación con sus propiedades curativas. El divulgador de su aplicación terapéutica fue O'Shaughnessy, que había residido en la India como médico del ejército colonial inglés. Allí, había observado la utilización que se hacía de esta droga para el tratamiento de la rabia, el reumatismo, la epilepsia y el tétanos (O'Shaughnessy, 1842, Nahas, 1973).

A su vuelta a Inglaterra este doctor administró extractos de resina de cannabis disueltos en etanol, que era conocido como "tintura de cannabis" a pacientes con tétanos, reumatismo, rabia, convulsiones infantiles, cólera o *delirium tremens*. Las altas dosis utilizadas en los primeros pacientes con reumatismo que fueron tratados con este preparado produjeron en ellos efectos laterales como catalepsia o un comportamiento incontrolable. Tras la disminución de la dosis, se obtuvieron resultados positivos (alivio del dolor, aumento del apetito, afrodisia y una gran alegría mental). Las dosis altas de tintura de cannabis fueron más útiles en otros tipos de dolencias y fueron capaces de controlar las convulsiones y los espasmos asociados a la rabia y al tétanos. También se obtuvieron resultados positivos en las convulsiones infantiles. En el tratamiento del cólera, los resultados eran más llamativos, que los conseguidos en la India. La explicación a esta paradoja podría radicar en el consumo crónico de Bhang que se producía en este último país, lo que quizás daba lugar a un fenómeno de tolerancia, que disminuía los efectos positivos del cannabis en este caso.. los Estos estudios también permitieron comprobar sus propiedades antivomitivas.

Los estudios de O`Shaughnessy facilitaron la incorporación del cáñamo hindú a la farmacopea inglesa y posteriormente, aunque en menor extensión a la de otros países europeos y a la de los Estados Unidos. Su utilización en estos países sirvió para corroborar el poder analgésico de la tintura de cáñamo, en particular en la ciática y en los dolores reumáticos y dentales. También se describió la mitigación de varios tipos de espasmos, el alivio de los paroxismos asmáticos, los efectos hipnóticos y la facilitación del parto al aumentar la fuerza de las contracciones uterinas.

Generalmente, los extractos de cannabis utilizados no parecían ser lo bastante fuertes para producir efectos psicoactivos. Pero en algunos casos y sobre todo a concentraciones altas se describió la aparición de psicotoxicidad. Además, la amplia variabilidad existente en la potencia de los diferentes extractos obtenidos de la planta, dificultaba la obtención de resultados reproducibles (Reynolds, 1890).

En la India, el que los médicos ingleses dispusieran de un cannabis fresco y de alta calidad, les permitió añadir a los usos recomendados en Inglaterra el tratamiento de la diarrea y de la adicción al opio y al cloral, disolución de cloro en etanol que era utilizada como anestésico.

Desde 1971, el uso del cannabis fue controlado por la denominada "Acta de drogas de abuso", que prohibía la utilización médica tanto de la hierba como de sus constituyentes activos, los cannabinoides. Su utilización ya había sido desterrada de la práctica médica hacia 1932, año en el que fue eliminada de la Farmacopea Británica. Diez años después, lo fue de la de los Estados Unidos y 34 después de la Farmacopea India. La controversia sobre sus acciones alucinógenas sobre el cerebro habían eclipsado sus posibles usos médicos (Evans, 1997).

También es posible que su uso disminuyera al ir aumentando el de los opiáceos. El aislamiento de la morfina en 1803, la síntesis de la heroína en 1874 y la introducción de la aguja hipodérmica en 1853 llevó a una aplicación más rápida y efectiva de los opiáceos.

Además, la llegada de otros fármacos con acción analgésica, como la aspirina y los barbitúricos, llevó a un segundo plano el consumo de los cannabinoides (Notcutt, Price y Chapman, 1997).

En la Europa continental, el cultivo de cannabis tenía como fin la producción de fibra para fabricar cuerdas, alpargatas y tejidos, alcanzando su máximo apogeo en la segunda mitad del siglo XIX. Durante este período de tiempo fue raramente utilizado como medicamento, pese a conocerse sus propiedades curativas. Sin embargo, en Francia si hubo un flujo importante de datos sobre el cannabis, relacionado con la expedición de Napoleón a Egipto. Sus soldados, tras el regreso a Francia, contaban historias sobre el "paraíso" fácilmente alcanzable después de haberlo fumado o de haber comido pasteles en los que aparecía mezclado con miel. M. Rouyer, que acompañaba como farmacéutico al ejército francés, redactó un informe sobre las plantas utilizadas por la medicina popular egipcia en el que se explicaba el uso de las flores y las hojas de la *Cannabis sativa* para su consumo recreacional (Rouyer, 1810).

Estas historias contribuyeron en 1846 a la fundación en París del denominado "Club des hachichins", cuyos miembros más conocidos fueron Teófilo Gautier y Carlos Baudelaire. En este club, se practicaba el consumo de los cannabinoides en su faceta psicoactiva, a la búsqueda de las "emociones del espíritu". Su influencia cultural fue considerable sobre todo en literatura.

Las propiedades intoxicantes del cannabis fueron descritas en 1840 por Jacques-Joseph Moreau. Este médico, que es considerado como el padre de la psicofarmacología, describió en su libro " Du Hashish et de l'aliénation mentale" (Moreau, 1973) los síntomas y sentimientos que experimentó tras el consumo de unos 30 gramos de una preparación de este compuesto, obtenida por la ebullición en agua con mantequilla de los brotes florecidos de la planta. El producto resultante era posteriormente endulzado con azúcar y aromatizado con frutas.

Moreau describió los ocho síntomas cardinales observados tras la intoxicación con hachís: "Inexplicables sentimientos de felicidad, disociación de ideas, errores en la apreciación del tiempo y del espacio, exacerbación del sentido del oído, ideas fijas, alteración de las emociones, impulsos irresistibles e ilusiones o alucinaciones. Este libro fue la primera publicación sobre "Psiquiatría Experimental", proponiendo el autor que en algunos casos la intoxicación con hachís podía ser considerada como un modelo de enfermedad psiquiátrica.

También hay diversos datos sobre su utilización médica: Michel (1880), aunque consideraba como excéntrica a la terapéutica británica, utilizó el cannabis en diversas prácticas médicas, corroborando la importancia de su uso como oxiótico y el éxito de su aplicación a pacientes con hemorragias uterinas. Otros médicos franceses describieron la utilidad del cannabis como diurético y en el tratamiento de los dolores de tipo reumático y ocular (Mechoulam, 1986).

En Alemania hay referencias de su utilización en algunos casos. Así, en los desórdenes gástricos, dosis bajas de un extracto, que no producía efectos desagradables, aliviaba el dolor y aumentaba el apetito. También mitigaba el vómito y los calambres del vientre (Sée, 1890). Fröhmüller (1860) propuso su uso como anestésico, en las enfermedades inflamatorias agudas y en las afecciones tifoideas. También indicó su posible utilización como alternativa al opio en aquellos casos en que éste dejara de tener efectos positivos.

1.3.2. América

El cannabis fue introducido en los Virreinos de Perú y de Méjico por los conquistadores españoles y en Canadá y Estados Unidos por los colonos franceses e ingleses. En todos estos países la planta fue usada inicialmente para la obtención de fibra. Sus propiedades intoxicantes fueron descubiertas posteriormente. En Brasil, los esclavos africanos empezaron a fumar marihuana en el siglo XVII. El consumo de "riamba", que era el

nombre que recibía, no fue adoptado ni por los portugueses ni por los indios. Durante el siglo XIX, pasó a Centroamérica y a Méjico donde fue consumido por las poblaciones agrarias indias (Peters y Nahas, 1999). Posteriormente, los emigrantes mejicanos que se establecieron en Tejas y en Luisiana lo pasaron a Estados Unidos. Allí, el uso del cannabis se extendió a otros sectores pobres de la población. Cuando los negros popularizaron el jazz en Nueva Orleans, la marihuana pasó a ser parte integrante de esta forma de expresión cultural y su uso se extendió por aquellos sitios donde se escuchaba este tipo de música.

En Estados Unidos el tipo de cannabis productor de fibra fue cultivado desde 1720 hasta finales del siglo XIX para la fabricación de sogas, cordeles y lona para velas. El aceite de las semillas era utilizado para hacer jabones y pinturas. Durante la segunda guerra mundial la gran necesidad de fibra para cuerdas y lonas hizo reanudar su cultivo. La posterior aparición de la fibra sintética volvió a eliminar su producción industrial.

Los médicos norteamericanos imitaron a sus colegas ingleses en la prescripción de cannabis en el tratamiento de diversas enfermedades como epilepsia, reumatismo, calambres menstruales, cólera, convulsiones, coreas, histeria, depresión, demencia, tétanos, gota, neuralgia y hemorragia uterina. Aulde (1890) narró los efectos antivomitivos del cannabis, indicando que cuando se administraba a pacientes con delirium tremens detenía el vómito y les hacía caer gradualmente en el sueño.

En el Índice Merck de 1896 aparecían 6 tipos de preparaciones diferentes que contenían cannabis. El descubrimiento de sus propiedades intoxicantes llevó a que su uso por vía oral derivara en algunos casos a la búsqueda de sus efectos recreativos. Este consumo fue favorecido por lo fácilmente que podían ser adquiridas estas medicinas en las farmacias locales, así como por la posibilidad de su adquisición por correo.

Preparaciones como la tintura y el extracto de cannabis estaban reconocidas como dro-

gas legales y aparecieron en la Farmacopea de los Estados Unidos entre 1850 y 1942. Aunque permanecieron en ella hasta 1942 y en el índice Merck hasta 1950, su uso estaba prácticamente abolido desde 1937. En ese año, la "Marihuana Tax Act" puso el cannabis bajo control federal, lo que condujo a la prohibición de su uso. Pese a ello, la marihuana se continuó consumiendo de forma clandestina, pero limitada, hasta la gran explosión de los sesenta, coincidiendo con el movimiento hippy. En ese momento, se produjo un aumento considerable de su consumo, principalmente entre los estudiantes universitarios, que lo utilizaron por sus propiedades recreativas y no por sus valores médicos. El consumo del cannabis ha seguido creciendo a ambos lados del Atlántico especialmente entre la población juvenil (Peters y Nahas, 1999).

1.4. Situación actual.

Durante las primeras décadas del presente siglo, aunque comenzó a declinar su uso médico, siguieron apareciendo artículos de investigación sobre las propiedades curativas de los cannabinoides. La disminución de sus aplicaciones farmacológicas pudo deberse a que, al no haberse conseguido el aislamiento de los componentes del cannabis, había que usar preparaciones de la planta cruda o de sus extractos. Una de las consecuencias de la utilización de este tipo de preparados era el que no siempre se podían obtener resultados clínicos reproducibles, dada la amplia variabilidad de su composición química, así como a su fácil deterioro. Además, en muchos países el cannabis ha sido asociado desde un punto legal a los opiáceos, por lo que su uso ha sido controlado. Esto ha dificultado su obtención incluso para fines médicos. Todo ello llevó a la desaparición paulatina de la utilización terapéutica de los cannabinoides, pese a que los opiáceos continuaron siendo ampliamente utilizados por sus aplicaciones médicas (Mechoulam, 1986).

El interés por los cannabinoides reapareció entre 1940 y 1950. Aunque no se conocía

el principio activo presente en la planta, se sintetizaron una serie de compuestos con actividad cannabinomimética, que fueron investigados en animales y en la clínica. El más probado fue el $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC hexilo (pirahexil o sinhexil). Posteriormente se ha sabido que este compuesto solo se diferencia del THC en un doble enlace entre 6a y 10a y en tener n-hexilo en la cadena lateral en vez de n-pentilo. Se observó que el pirahexil era beneficioso en el tratamiento de los síntomas de la abstinencia al alcohol y aunque con menor eficacia en el de los síntomas relacionados con el consumo de opiáceos (Thompson y Proctor, 1953). En el campo de la Psicoterapia, su administración, tanto a sujetos normales como a pacientes deprimidos, indicó que este compuesto era un potente euforizante, con mayor eficacia en la neurosis que en la psicosis (Stockings, 1947). Estos resultados no pudieron ser confirmados posteriormente cuando se utilizaron dosis más bajas (Parker y Wrigley, 1950).

Las acciones antiepilépticas del $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -THC dimetilheptil (DMHP) fueron estudiadas en varios niños, obteniéndose resultados positivos en algunos casos. El DMHP se diferencia del sinhexil en que su cadena lateral es dimetilheptilo en vez de n-hexilo (Davies y Ramsey, 1949). Estos datos fueron cuestionados posteriormente por otros investigadores (Feeny, Spiker y Weiss, 1976). El abandono de la investigación en humanos pudo deberse a estos resultados contradictorios, así como a los significativos efectos indeseables producidos por ambos compuestos (Hollister, Richards y Gillespie, 1968, Sidell y col 1973).

El primer cannabinoide aislado de la *Cannabis sativa* fue el cannabinol (CBN) (Wood, Spivey y Easterfield, 1899). Pero su estructura no fue correctamente caracterizada hasta varios años después (Adams, Baker y Wearn, 1940a). El cannabidiol (CBD) fue aislado algunos años más tarde (Adams, Hunt y Clar, 1940b), y fue caracterizado posteriormente por Mechoulam y Shvo (1963). Los estudios realizados con ambos compuestos indicaron que ninguno de ellos podía ser el responsa-

ble principal de los efectos alucinógenos del cannabis.

El Δ^9 -THC, que es el principal componente psicoactivo del cannabis fue caracterizado en la década de los sesenta (Gaoni y Mechoulam, 1964). Este descubrimiento abrió las puertas a la investigación científica de las propiedades biológicas y médicas de la marihuana y sirvió para el desarrollo de derivados con capacidad terapéutica, en los que se trató de separar las propiedades farmacológicas de los efectos psicoactivos.

En 1972, el Congreso de los Estados Unidos creó el "National Institute on Drug Abuse" (NIDA) para la prevención y el tratamiento de las drogas de abuso. Uno de sus objetivos fue el desarrollo de un programa de investigación sobre las propiedades médicas y biológicas de la marihuana. Con ello, se abrió una nueva etapa en el conocimiento de los cannabinoides.

BIBLIOGRAFIA

- Adams R., Baker B.R., Wearn R.B. (1940a). Structure of cannabinol III. Synthesis of cannabinol, 1-hydroxy-3-n-amylo-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran. *J. Am. Chem. Soc.* **62**:2204-2207.
- Adams R., Hunt M., Clar J.H. (1940b). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J. Am. Chem. Soc.* **62**:196-200.
- Aulde J. (1890) Studies in therapeutics- Cannabis sativa. *Ther. Gaz.* **14**:523-529.
- Benet S. (1975) Early diffusion and folk uses of hemp, in Cannabis and Culture, Rubin V, Ed. Mouton, The Hague.
- Brockbank W. (1954) Ancient therapeutic Arts W. Heinemann Medical Books, London.
- Brunner T.F. (1973) Marijuana in ancient Greece and Rome?. The literary evidence. *Bull. Hist. Med.* **47**:344-8
- Camp W.H. (1936) The antiquity of hemp as an economic plant *J. NY Bot. Gard* **37**:110-4.
- Campbell J.M. (1893) en Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893-1894. Central Government Printing Office, Simia: parte del cual aparece imprimido por Thomas Jefferson Publishing. Silver Spring, Md. (1969).
- Campbell J.M., Thompson R. (1949) A dictionary of Assyrian Botany. The British Academy, London.
- Chopra I.C., Chopra R.N. (1957) The use of cannabis drugs in India. *Bull. Narc.* **9**:4-29.
- Davies J. P., Ramsey H.H. (1949) Antiepileptic action of marihuana active substances. *Fed. Proc.* **8**:284-5
- Durant W. (1942) The story of Civilization, Vol I, Simon and Schuster. New York.
- Eckler C.R., Miller F.A. (1912). A study of American grown Cannabis in comparison with samples from various other sources. *Am. J. Pharm.* **84**:488-95.
- Eliade M. (1964) Shamanism. Archaic techniques of ecstasis. Routledge & Kegan Paul, London.
- Evans F.J. (1997). The medicinal chemistry of cannabis: O'Shaughnessy's legacy. *Pharmaceutical Sciences* **3**:533-7.
- Feeny D.M., Spiker M., Weiss G.K. (1976). Marihuana and epilepsy: Activation of symptoms by Δ^9 -THC. En The therapeutic potential of marihuana. Cohen S., Stillman R.C., eds.. New York. Plenum, pgs. 343-367.
- Fröhmüller (1860) Cannabis indica J. *Materia Medica* **2**:474-482.
- Gaoni Y, Mechoulam R. (1964) Isolation, structure, elucidation and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **86**:1646-7.
- Godwin H. (1967) Pollen analytic evidence for the cultivation of cannabis in England. *Rev. Palaeobot. Palynol.* **4**:71-80.
- Harrison R.H. (1966) Healing herbs of the Bible, E.J. Brill. Leiden
- Herodoto. Libro IV Herodotus. *Historiae IV. The Persian Wars*, traducido por G. Rawlison (1942) Modern Library. New York.
- Hildegard de Bingen. (1533) *Physica*, J. Schott, Strasburg, recogido de un manuscrito escrito en 1150 y citado por Anderson F.J. (1977) *History of the herbals*, Columbia University Press, New York.
- Hollister L.D., Richards R.K., Gillespie H.K. (1968) Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexil in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **9**:783-791.
- Kabelic J., Krejci S., Santavy F. (1960) Cannabis as a medicament. *Bull. Narc.* **12**:5-14.

- Li H. L., Lin H. (1974) An archeological and historical account of cannabis in China. *Econ. Bot.* **28**:437-48.
- Maimonides M. (1979) Glossary of drug names, Rosner F. Ed. American Philosophical Society, Philadelphia.
- Mechoulam R., Shvo Y. (1963) Hashish-I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* **19**:2073-2078.
- Mechoulam R. (1986) The pharmacohistory of Cannabis sativa. En *Cannabinoids as therapeutic agents*. Mechoulam R, ed., CRC Press. Boca Raton FL, pgs. 1-19.
- Michel (1880) Propriétés medicinales de Indian hemp. *Montpellier Med.* **45**:103-112
- Moreau J.J. (1973) Hashish and mental illness. Raven Press. New York. Traducción del original publicado en francés en 1845.
- Nahas G.G. (1973) Marihuana deceptive weed. Raven Press. New York, pgs. 1-58.
- Nahas G.G. (1982) Hashish and Islam: 9th to 18th century. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **58**:814-31.
- Nahas G.G. (1985) Hashish and Drug abuse in Egypt during 14th-20th century. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **61**:428-444.
- Notcutt W., Price M., Chapman G. (1997) Clinical experience with nabilone for chronic pain *Pharmaceutical Sciences* **3**:551-555.
- O'Shaughnessy W.B. (1841) Cannabis in the Bengal Dispensatory and Pharmacopoeia, Bishop's College Press, Calcutta.
- O'Shaughnessy W.B. (1842) On the preparation of Indian hemp or gunjah. *Trans. Med. Phys. Soc. Bombay* **8**:421-61.
- Parker C.S., Wrigley F. (1950) Synthetic cannabis preparations in psychiatry, Synhexyl. *J. Ment. Sci.* **96**:276-9.
- Parkinson J. (1640) *The theater of plantes, an universal and compleate herbal*, T. Cotes, London.
- Peters H., Nahas G.G. (1999) A brief history of four millenia (B.C.2000-A.D. 1974). En *Marihuana and Medicine*. Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D.J., Agurell S., eds., Humana Press. Totowa, NJ, pgs. 3-7.
- Rabelais (1944) *The five books of Gargantua and Pantagruel*. Jacques le Clerq (transl) Modern Library Book III, capítulos 49-51 pg 470-82. Randon House, New York.
- Reynolds J.R. (1890) Therapeutic uses and toxic effects of cannabis indica. *Lancet* **1**:637-8.
- Rosenthal F. (1971) *The Herb: Hashish versus medieval Muslim society*. Brill. The Netherlands.
- Rouyer M. (1810) Sur les médicaments usuels des Egyptiens. *Bull. Pharmacie.* **2**:25-32
- Schoffer P. *Der Gart der Gesundheit* (1485), citado por Anderson F.J. *History of the herbals*, Columbia University Press, New York (1977).
- Schulenz H. (1965) *Geschichte der Pharmazie*, George Olms Verlag Hildesheim. Reimpresión del original de 1904.
- Sée G. (1890) Cannabis indica in gastric disorders. *Dtsche. med. Wochenschr.* **60**:60, 679 y 771.
- Sidell F.R., Pless J.E., Neitlich H., Sussman P., Copelan H.W., Sim V.M. (1973) Dimethylheptyl- $\Delta 6\alpha, 10\alpha$ -tetrahydrocannabinol: Effects after parenteral administration to man. *Proc. Soc. Rxp. Biol. Med.* **142**:867-73.
- Stockings G.T. (1947) A new euphoriant for depressive mental states. *Br. Med. J.* **1**:918-22.
- Thompson L.J., Proctor R.C. (1953). The use of Pyrahexyl in the treatment of alcoholic and drug withdrawal conditions *North Caroline Med. J.* **14**:520-3.
- Touw M. (1981) The religious and medicinal uses of cannabis in China, India and Tibet. *J. Psychoactive Drugs* **13**:23-34.
- Von Deines H., Grapow H. (1959) *Grundriss der Medicin der Alten Agypter*. VI. *Worterbuch der Agyptischen Drogennamen*. Akademie Verlag. Berlin.
- Watson R.P. (1938) *En Marihuana America's New Drug Problem*. J.B. Lippincott. Philadelphia 13. Recoge los datos de Ebn-Beitar.
- Wood T.B., Spivey W.T., Easterfield T.H. (1899) Cannabisinol, Part 1. *J. Chem. Soc.* **75**:20-36.