

CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

Cannabis:
historia de una planta encantadora

Nuria Acero

Catedrática de Fisiología Vegetal

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre 2023



CEU | *Ediciones*

Cannabis:
historia de una planta encantadora

Nuria Acero

Catedrática de Fisiología Vegetal

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre de 2023

Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo

Cannabis: historia de una planta encantadora

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© Nuria Acero, 2023

© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2023

CEU Ediciones

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30

Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es

www.ceuediciones.es

Maquetación: Pedro Coronado Jiménez (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-34157-2023

Excelentísima y Magnífica Rectora de la Universidad CEU San Pablo
Excelentísimos Vicerrectores
Ilmo. Decano de la Facultad de Farmacia
Ilmos. Decanos, Vicedecanos y Secretarios Académicos
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Queridos profesores, queridos alumnos, Srs. y Sras.

Quiero empezar, como no puede ser de otro modo, agradeciendo sinceramente al equipo decanal el que hayan pensado en mi para pronunciar esta conferencia en el día de la festividad de la Patrona de nuestra Facultad de Farmacia: La Inmaculada Concepción. Supone para mi todo un **HONOR**, con mayúsculas, sin embargo, desde el momento en que el Sr. Decano me encomendó esta tarea me preocupa no ser capaz de transmitir la ilusión con la que he preparado esta ponencia, ni la pasión que en mi despiertan las plantas medicinales, y en consecuencia, aburrirles durante mi intervención. Espero y deseo que no sea así.

Por otro lado, tras el acto de Inauguración del curso, y después de escuchar la magnífica lección magistral del profesor Luis Fernando Alguacil sobre el «*Opio, opiáceos y opioides*», me asaltó otra inquietud. Para ese momento, yo ya había elegido el título de mi exposición, y temo que el público en general, y nuestra Rectora en particular, empiecen a sospechar que algún problema con las sustancias de abuso subyace entre los profesores de esta Facultad.

Como sabéis los que me conocéis, soy profesora de Farmacognosia, disciplina a la que dedico mi labor docente e investigadora. A lo largo de los años he aprendido que las características botánicas y fitoquímicas de las plantas, así como sus usos tradicionales, nos permiten conocer su pasado, lo que sin duda ayuda a comprender su presente, y a plantear mejor su futuro. He elegido una planta controvertida y de actualidad sobre la cual, intentaré resumir su historia y describir su utilización actual, para comprender tanto su potencial farmacológico, como los riesgos para la salud que entraña el consumo de esta planta.

Características botánicas

Cannabis sativa es una planta de la Familia de las Cannabáceas, a la que también pertenece el lúpulo que se emplea en la elaboración de la cerveza.

Se trata de una planta anual que, dependiendo de la variedad, y de las condiciones de cultivo, puede alcanzar entre 1 y 6 m de altura. Presenta tallos erectos y ramificados, en ocasiones huecos. Cabe destacar la presencia de una gran cantidad de fibras en estos tallos, puesto que suponen uno de los principales intereses de esta planta a lo largo de la historia.



Figura 1. *Cannabis sativa* L. Detalle de sus tallos, flores (femenina y masculina) y hojas.

Las hojas, conocidas por todos, tienen entre 7 y 11 folíolos aserrados y lanceolados en la parte inferior de la planta, y únicamente 3 en las hojas de la parte superior. Una de las características más notables del *Cannabis* es que se trata de una especie dioica. Es decir, que las flores femeninas y las masculinas se encuentran en plantas distintas. En ambos casos las flores se agrupan en inflorescencias bastante compactas dispuestas en las axilas de las hojas. Sin entrar en mucho detalle, las flores masculinas son de color verde pálido-amarillento, con 5 tépalos y 5 estambres, mientras que las flores femeninas, muy poco vistosas, se encuentran protegidas por unas hojas especiales, llamadas brácteas, que parecen estar cubiertas de rocío. Este aspecto de las inflorescencias femeninas es fácilmente interpretable cuando las observamos bajo la lupa, ya que podremos distinguir en ellas una gran cantidad de pelos. Dichos pelos pueden clasificarse en dos grupos:

- No Glandulares o Tectores: pelos unicelulares que acaban en punta. Aquellos situados en el haz de la hoja (cara superior), tienen una base ancha con un cristal de carbonato cálcico en su interior, motivo por el que se

denominan cistolitos; mientras que en el envés (cara inferior de la hoja), carecen de base tan ancha, y del cristal, pero son mucho más largos,

- **Glandulares:** pelos pluricelulares implicados en la síntesis, acúmulo y secreción de diversas sustancias. Son muy abundantes en las brácteas de las flores femeninas, y en las hojas que se disponen cerca de estas inflorescencias. Existen varios tipos, pero los más interesantes son aquellos con pie y cabeza pluricelulares, ya que contienen la mayor parte de los cannabinoides, que constituyen los principios activos más importantes de la planta.

Ahora podemos comprender por qué las plantas masculinas no se utilizan ni en terapéutica, ni con fines recreativos, ya que sus flores no poseen brácteas ricas en pelos glandulares y, por tanto, su contenido en cannabinoides es mucho menor.

Composición química

Los compuestos más relevantes son los **fitocannabinoides**. Se conocen más de 60, siendo los más abundantes los que aparecen en la diapositiva, ácido **tetrahidrocannabinólico**, **cannabidiólico** o **cannabigerólico**. Este tipo de compuestos se sintetizan y acumulan en la planta en forma de ácidos. Posteriormente durante el proceso de secado o, sobre todo, por calentamiento intenso, como por ejemplo al fumarlo u hornearlo, estos ácidos se descarboxilan y pasan a las formas neutras **tetarhidrocannabinol** (THC), o **cannabidiol** (CBD), que no existían en la planta fresca, y que son las que presentan actividad farmacológica y psicotrópica. Esta última actividad, es debida principalmente al contenido en THC. En este sentido, a lo largo de los años la planta se ha ido seleccionando precisamente por su concentración en THCA, dando lugar a variedades 200 veces más psicoactivas que las originales. Contrariamente, también se han seleccionado plantas por su bajo contenido en esta sustancia, como veremos posteriormente.

El contenido en estos compuestos varía con el genotipo, la edad, la temperatura, horas de luz, nutrientes, características del suelo, y otras condiciones de cultivo.

Además, estos pelos contienen otro tipo de principios activos: **mono y sesquiterpenos**, como limoneno, linalool, mirceno, etc. que confieren olor y sabor a la planta. Esto hace que los consumidores prefieran una u otra variedad por su

contenido en este tipo de compuestos, pero no sólo por sus propiedades organolépticas, si no, en el caso del *Cannabis* medicinal, porque estas sustancias también presentan actividad farmacológica que actúa de forma sinérgica junto con los cannabinoides.

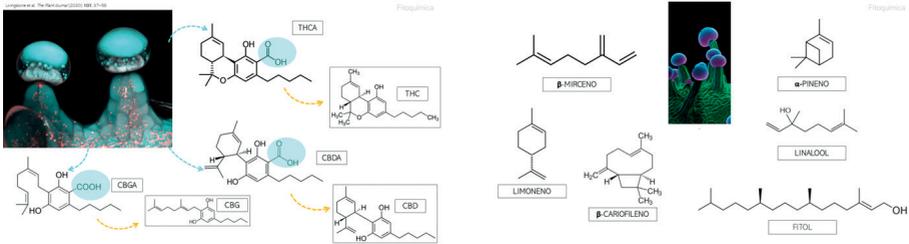


Figura 2. Cannabinoides más abundantes (Foto: Livingstone *et al.* *The Plant Journal* (2020) 101, 37–56) y otros terpenos presentes en *C. sativa*.

Taxonomía

La clasificación taxonómica del cáñamo ha estado, y está, sujeta a una gran controversia desde el siglo XVIII. Actualmente, la mayoría de los autores aceptan que existe sólo una especie *C. sativa* y **3 variedades**: *sativa*, *indica* y *ruderalis*. La variedad *ruderalis* no se cultiva, y es la que menor contenido en cannabinoides presenta.

Las otras dos variedades pueden reconocerse casi a simple vista ya que las hojas de *C. sativa* var. *sativa* son de color verde más claro, y foliolos más estrechos. *C. sativa* var. *indica*, además de ser más oscura, puede tener matices púrpuras en su madurez, o ser casi completamente púrpura.

Atendiendo a su contenido en THCA y CBDA se puede hacer una **clasificación química**, más interesante tal vez desde un punto de vista farmacológico, distinguiéndose tres tipos distintos de *Cannabis*:

- **Tipo droga**: con concentraciones de THCA por encima del 0,3 %, y bajos niveles de CBDA.

- **Tipo intermedio:** con concentraciones medias de ambos cannabinoides.
- **Tipo fibra:** sin apenas THCA, y alta concentración de CBDA.

Distribución geográfica

Se trata de una especie, nativa de las zonas coloreadas en verde (**Sur de la antigua URSS; Oriente medio:** Irán, Pakistán, Afganistán; y **Asia central:** Uzbekistán, Kazajistán, Kirguizistán, Tayikistán, Turkmenistán). De aquí se extenderá a China e India, y desde allí, a África. De África y Oriente Medio a Europa; y de Europa y África a América. Finalmente podemos observar que es una planta altamente extendida que crece en regiones frías, y también tropicales, y desde zonas marítimas, a alta montaña.

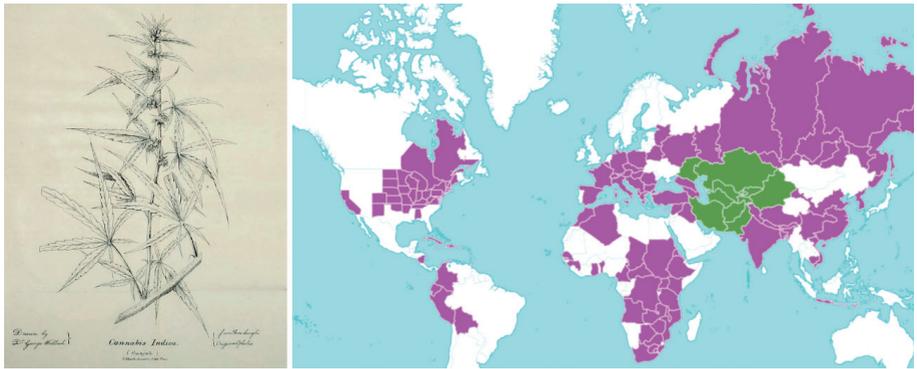


Figura 3. Distribución geográfica de *Cannabis sativa*. En verde las zonas de donde es originaria la planta. En morado zonas a las que se ha extendido.

Historia

Los primeros restos que atestiguan el uso de esta planta datan de finales del de la Edad de Hielo, hace aproximadamente 10000 años y, como es normal, aparecen cerca de las zonas de donde es originaria la planta. Fue una de las primeras plantas que cultivó el hombre, en un principio como fuente de alimento, especialmente por el aceite extraído de sus semillas, que aún hoy se utiliza en Nepal con fines culinarios. Pero, además, también suponía una fuente de fibra para la elaboración de cuerdas y distintas manufacturas textiles. En la actualidad siguen utilizándose para fabricar, por ejemplo, redes de pesca. Las propiedades psicoactivas se cree que fueron descubiertas de forma accidental al arrojar la planta al fuego, o sobre piedras calientes, y aspirar el humo. En ese momento, dado su efecto, probablemente empieza a relacionarse con espíritus, y a formar parte de ceremonias religiosas. Se han encontrado enterramientos con braseros con restos de *Cannabis*, o con tallos de esta planta sobre el pecho del difunto.

El primer dato de *Cannabis* como planta medicinal procede de **China**, en la que se considera la primera farmacopea China que data del **2700 a. C.** Se trata de «*El clásico de las raíces y hierbas del Divino Granjero*» que recopila las plantas utilizadas por Shen Nung una deidad China, cuya leyenda cuenta que tenía el abdomen transparente, por lo que podía comprobar los efectos de las plantas a través de su cuerpo. Recomienda su uso para el tratamiento de la malaria, el beri-beri, estreñimiento y/o problemas intestinales, amenorrea (dolencias femeninas), gota... Conocían ya su efecto psicoactivo pues avisan de que en exceso *se ven demonios*.

Por otro lado, el aceite es utilizado en afecciones dermatológicas. Hoy sabemos que dado su contenido en ácido γ -linoleico su uso estaría justificado para el tratamiento de eczemas y psoriasis por vía tópica, y por vía oral en el caso de afecciones inflamatorias como la artritis.

Podemos observar en la imagen el ideograma chino de *Cannabis* y su evolución. Representa dos plantas (referencia a su carácter dioico) secándose bajo una cubierta. Puede verse la similitud en el secadero de cáñamo que aparece en el sello de Borneo.



Figura 4. Sheng Nung 2700 a. C. *Clásico de las raíces y hierbas del Divino Granjero*. Ideograma chino *Cannabis*.

Si en la medicina tradicional China esta planta presenta una gran relevancia, en la **India** su uso adquiere otra dimensión. Es importante en la medicina ayurvédica (medicina tradicional de la India), pero también es considerada una planta sagrada, de hecho, según la leyenda Buda se alimentó exclusivamente de semillas de *Cannabis* durante sus 6 años de ascetismo. Se trata de un instrumento espiritual que se arrojaba al fuego para vencer a demonios, como fuente de felicidad y alegría y para facilitar la meditación.

Las actividades farmacológicas que se le atribuían a la planta, y sus usos medicinales son numerosas, y se irán repitiendo a lo largo de la historia, hasta que finalmente, algunas, no todas, quedarán demostradas desde un punto de vista científico. Sin embargo, no debemos olvidar que nos estamos refiriendo al 1500-1200 a. C.

Otras culturas de la antigüedad también se cree que utilizaban esta planta, aunque evidentemente, estas afirmaciones están sujetas a interpretaciones. Según algunos expertos, los **asirios** utilizaron la planta en ceremonias religiosas, intoxicándose con ella, es decir, a altas dosis. Sin embargo, también la emplean en terapéutica y, además, administrándola por distintas vías: en baños terapéuticos para el tratamiento de la artritis, en ungüentos y por vía oral como analgésico o como remedio para la depresión, y las semillas para aliviar dolencias femeninas.

Con respecto al antiguo **Egipto**, tampoco hay unanimidad en cuanto al uso de esta planta por esta cultura. Algunos autores piensan que la Diosa Sheshat se representa en ocasiones con una hoja de *Cannabis* en su cabeza, y que en los

jeroglíficos y papiros se refieren a ella como *shemshemet* (smsm,t). De ser así, fue utilizada en los partos, para reducir el dolor y las hemorragias, en dolencias femeninas, para el tratamiento de hinchazones e inflamaciones externas, piedras en el riñón, mejora del estado de ánimo, y por primera vez para el tratamiento de los ojos. Se administra, por ejemplo, en forma de emplastos sobre zonas doloridas o inflamadas, y también mediante inhalaciones.

Existen también descripciones sobre el uso del cáñamo por parte de **Griegos** y **Romanos**. No hay duda de su uso para elaborar cuerdas, velas para barcos, y productos textiles. Sin embargo, parece que adquirieron costumbre de su uso recreativo, y también en ceremonias religiosos, a través de los escitas. En este sentido, en Roma algunos aristócratas acababan sus comidas con postres a base de *Cannabis*. Por otro lado, la medicina de griegos y romanos buscaba efectos casi inmediatos, y para ello buscaban y adquirían plantas procedentes de Asia, Oriente Medio y África. Personajes importantes de la historia de la medicina y la farmacia, como Plinio el Viejo, Dioscórides, o Galeno prescribían *Cannabis* como analgésico, especialmente para el dolor de oídos causado por insectos y gusanos en las orejas, y para abrir el apetito.

En la **Edad Media**, una planta procedente de Oriente no es bienvenida en el mundo cristiano, y menos con fines recreativos o religiosos, aunque tampoco medicinales. Sólo la utilizan los médicos musulmanes como Avicena, en dolencias como la gota, infecciones, o dolores de cabeza, y por primera vez para el tratamiento de la epilepsia. Describen como algunas personas, pese a responder muy bien al tratamiento, ya nunca pueden dejar la planta después de ser tratados con ella. Es decir, que ya detallan la aparición de adicción tras su consumo continuado durante un periodo de tiempo determinado.

En Europa comienza a cultivarse en amplias plantaciones, pero con fines textiles. Comienza la fabricación de papel con fibra de *Cannabis* en Europa, de hecho, la primera fábrica se sitúa en Xàtiva en 1150. Bastante más tarde, el papa Inocencio VIII prohíbe en el s. xv la brujería que se lleva a cabo con esta planta, cuyos rituales habían llegado a Europa gracias a viajeros, capitanes de barcos, aventureros, o comerciantes que viajan por África e India, y también a través de escritos como *Las mil y una noches*, donde ya se empieza a relacionar la planta con personas de baja condición social (pequeños campesinos, jornaleros, siervos urbanos, y otras personas de clase baja). En *Los viajes de Marco Polo* o el *Libro*

de las *Maravillas del Mundo de Marco Polo* se relata la historia del «*Viejo de la montaña y los asesinos*». El señor de una fortaleza incitaba el consumo de hachís entre sus soldados, haciéndoles creer, mientras permanecían bajo sus efectos, que estaban en el paraíso. A continuación, les enviaba a matar a sus adversarios, prometiéndoles que volverían a ese paraíso, incluso si morían en el intento. A los adictos al hachís se les conocía como *hassasins*, y esta palabra es etimológicamente el origen de la palabra asesino.

A estas alturas de la historia ya se puede observar una clara división entre regiones que cultivan cáñamo tipo fibra, con fines textiles, que son las zonas coloreadas en azul, y aquellas en rosa, donde probablemente se cultivaba el *Cannabis* tipo droga, y donde esta planta se destina a su uso en medicina tradicional, y distintos tipos de rituales.

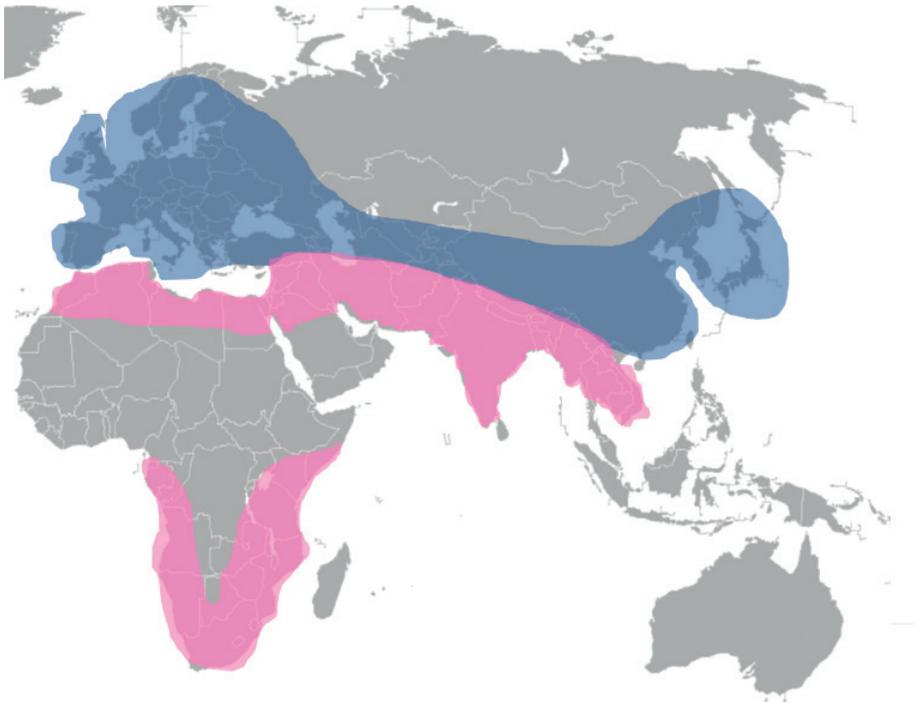


Figura 5. Las zonas coloreadas en azul cultivaban Cannabis tipo fibra y las coloreadas en rosa tipo droga en la edad moderna.

En África se conoce desde el s. xv probablemente introducido por comerciantes de Oriente Medio, que, a su vez, están relacionados con la India y China a través de rutas comerciales como la de la seda. Se utiliza en ceremonias religiosas, y desde un punto de vista médico en trastornos similares a los vistos hasta ahora: malaria, asma, ayuda al parto, disentería, septicemias, ántrax...

Desde Europa se extiende su uso a América. Tras el viaje de Colón, las colonias españolas en el sur, y las inglesas y francesas en el norte, llevan la planta al Nuevo Continente para utilizarlo con fines textiles. La demanda en todo el mundo ha incrementado, y las Casas Reales instan a sus colonias a cultivar el cáñamo. Sólo se utiliza para la obtención de fibras, no tiene uso medicinal. Sin embargo, en la segunda mitad del s. xvi la llegada de esclavos africanos, sobre todo procedentes de Angola a Brasil, llevan semillas de otras variedades más psicoactivas, que empiezan a utilizarse en rituales, y para tratar el dolor menstrual y el de muelas. Con el tiempo desde Brasil se extenderá a otras zonas de Sur y Centroamérica, y finalmente llegará al sur de EE. UU. (Luisiana, Texas...), dónde ya se relaciona el *Cannabis* con gente de color.

La introducción del *Cannabis* en la medicina occidental tiene lugar a mediados del s. xix a través de dos personajes que aplicarán el método científico para estudiar las propiedades farmacológicas, y toxicológicas de la planta.

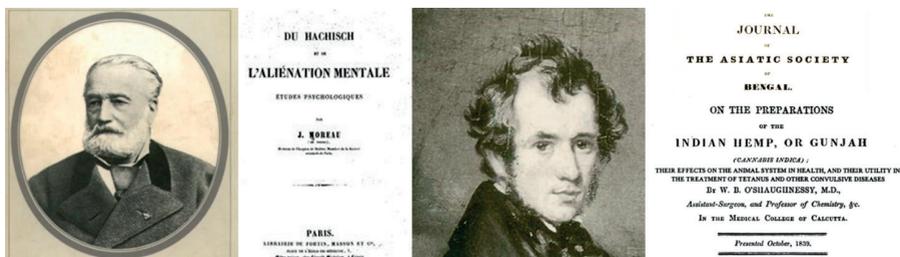


Figura 6. Los trabajos de J-J. Moreau y W. B. O'Shaughnessy introducen el *Cannabis* en la medicina occidental.

El primero, **Jaque-Joseph Moreau** fue asistente médico en un asilo en Francia. El uso del *Cannabis* en Francia había aumentado tras la expedición de Napoleón a

Egipto (1798-1801), pese a que Napoleón lo prohibió expresamente puesto que no permitía a sus tropas realizar su trabajo correctamente. Tras la conquista francesa de Argelia (1830-1847), incrementó aún más. Se consumía en círculos intelectuales principalmente en forma de una especie de extracto espeso elaborado con hojas y flores de *Cannabis*, miel, pistachos, mantequilla, naranja, etc (*dawamesk*). Durante un viaje a Malta, Turquía y Egipto, Moreau conoce el uso del hachís, y le sorprenden sus efectos. Considera la posibilidad de utilizarlo para el tratamiento de enfermos mentales y depresivos. Crea el *Club de los Hashishins* (1844-1849) que se reúne en el Hotel Pimodan de París, situado en una isla cerca de Notre Dame. El Club está constituido por grandes personajes de la época, como: Théophile Gautier, Victor Hugo, Eugene Delacroix, Charles Baudelaire, Honore Balzac, o Alejandro Dumas. Sus integrantes consumen periódicamente hachís, y Moreau, al que por este trabajo se le considera el primer **psicofarmacólogo**, recoge descripciones precisas de los tipos de preparación y administración, su efecto sobre las facultades intelectuales, y los efectos a dosis crecientes. Describe como produce sentimiento de felicidad, excitación, disociación de ideas, lesión de afectos e impulsos irresistibles, errónea percepción del tiempo y el espacio, hipersensibilidad auditiva, ideas fijas, delirios, ilusiones, alucinaciones...

Por otro lado, el hecho de que la India fuese colonia inglesa conlleva a que el *Cannabis* se empiece a conocer mejor en Europa, especialmente en Inglaterra. El *Cannabis* en la India se consume tradicionalmente en tres formas:

- **Bhang:** menos activo y más aceptado tanto por la sociedad India, como por la Inglesa en general. Consiste en una mezcla de flores femeninas y hojas de *Cannabis* con leche, miel, especias y te.
- **Ganja:** flores femeninas.
- **Charas:** resina. Se tarta de la forma más activa, y la menos aceptada, relacionada con estamentos bajos.

William O'Shaughnessy es un médico irlandés que se une a la Compañía Británica de las Indias Orientales y viaja hasta Calcuta. Allí observa el potencial médico de esta planta, muy popular en la medicina tradicional India, como ya se ha comentado. Realiza experimentos con distintos animales, y comprueba como la misma concentración conduce a distintos efectos en cada uno de ellos, y como éstos desaparecen gradualmente con el tiempo. Empieza a probarlo en humanos, tanto niños como adultos, consiguiendo reducir el dolor y la relajación

muscular (tratamiento del tétanos y de hidrofobia en casos de rabia). Lleva a cabo el **primer ensayo clínico** con esta planta en el hospital de Calcuta, concluyendo que *Cannabis* es útil para calmar y aliviar el dolor, sofocar espasmos musculares, reducir vómitos (es la primera vez que se habla de su efecto antiemético), diarreas, o convulsiones. Por tanto, la utiliza para tratar: cólera, reumatismos, rabia, tétanos, y convulsiones.

En la literatura Occidental no había referencias sobre esta planta por lo que el artículo que publica en el *Journal of the Asiatic Society of Bengal* en 1839, tendrá un gran impacto. En él además de todos los datos obtenidos en sus ensayos, indica que la planta alivia síntomas, pero no cura, y que el uso de dosis inadecuadas causa delirio. Al volver a Inglaterra trata pacientes ingleses, y observa que en Inglaterra necesita menores dosis que en la India, puesto que la población no está habituada al consumo de Bhang.

Moreau y O'Shaughnessy introducen el *Cannabis* en la medicina Occidental, gracias a sus estudios sobre el efecto psicoactivo y terapéutico de la planta, su uso se extiende desde Inglaterra y Francia a toda Europa y a Norte América, entre otras cosas porque no hay muchas opciones terapéuticas para una gran cantidad de enfermedades.

A partir de la segunda mitad del s. XIX empiezan a publicarse numerosos artículos sobre el valor terapéutico del *Cannabis* en EE. UU. y Europa. 100 artículos entre 1840 y 1900, lo cual es muchísimo para aquella época. A finales del s. XIX tiene lugar el clímax terapéutico y varios laboratorios, como Lilly, Merck, Parke Davis o Bristol-Mayers, comercializan un gran número de productos elaborados con *Cannabis*, lo que evidencia la aceptación de esta planta. Tinturas, píldoras, extractos o cigarrillos, puesto que la planta tiene actividad broncodilatadora, y en aquella época, sorprendentemente, se trataba el asma con cigarrillos elaborados con *Cannabis* u otras plantas antiasmáticas. Se utiliza en tres áreas:

- Hipnótico y sedante (insomnio, Parkinson, *Delirium tremens*, obsesiones, asma, tétanos rabia, espasmos o bronquitis).
- Analgésico (neuralgias, gastralgias, reumatismos...).
- Otros (orexigénico, digestión, diarrea...).

Sin embargo, la mala conservación y la distinta procedencia de los lotes empleados en la elaboración de estos medicamentos impiden que los laboratorios consigan reproducir una curva dosis-respuesta bien establecida. Este problema junto con la aparición de nuevos analgésicos de obtención química como la aspirina, la morfina y la aguja hipodérmica para su administración, vacunas para infecciones como el tétanos, narcóticos y sedantes químicos como los barbitúricos, hacen que decaiga su uso terapéutico. Por otro lado, el papel comienza a elaborarse a partir de madera, la ropa con algodón y los cabos con acero. Por todo ello, en torno a 1930 el uso medicinal, y no medicinal del *Cannabis* cae, y también su cultivo. Sin embargo, su consumo recreativo aumenta y con él, su importancia social. Esto empieza a preocupar a las autoridades en EE. UU. que ponen en marcha una campaña de desprestigio contra el *Cannabis*. Producen películas en las que se responsabiliza al consumo de marihuana de que los jóvenes caigan en vidas libidinosas y carentes de principios. Relacionan la planta con gente de color, en una sociedad claramente racista, o con inmigrantes ilegales de baja clase social. Así mismo, para reducir su consumo y cultivo, se introducen **impuestos** para el cultivo, comercialización y uso industrial o médico de la planta: *Marihuana Tax Act*, (1 dólar por onza para usos medicinales o industriales, y 100 para otros usos). Aumenta su precio, la burocracia asociada a su utilización, y el riesgo de ir a prisión con penas extremadamente altas. Finalmente se prohíbe su uso y cultivo en 1937. Sin embargo, en 1942, se lanza la campaña *Hemp for Victory* que vuelve a solicitar su cultivo para ayudar a la fabricación de cuerdas y paracaídas que se necesitan en la 2.^a guerra mundial. Finalizada la guerra se vuelve a prohibir su cultivo.



Figura 7. Cartel de la película *The Devil's weed* (También conocida como «Ella debería haber dicho que no»), timbre del impuesto sobre la marihuana, cartel promocional de la campaña *Hemp for Victory* (Cáñamo para la Victoria, 1942).

En 1899 se aísla en CBN, posteriormente el CBD y finalmente, en 1964 Gaomi y Mechoulam aíslan el THC, responsable de gran parte de la farmacología de la planta. Mucho más tarde, entre 1990 y 1993 se describen y clonan los receptores cannabinoides, y finalmente el sistema endocannabinoide y como este sistema controla y regula un gran número de funciones en nuestro organismo. En este sistema participan sustancias producidas por nuestro organismo, los endocannabinoides, con una actividad muy similar a los cannabinoides del *Cannabis*. El planteamiento de los científicos en ese momento es claro: si los endocannabinoides controlan determinadas funciones, los fitocannabinoides podrán utilizarse para tratar alteraciones de las mismas. El interés por la planta crece considerablemente. Al incrementar su interés científico, su aplicación terapéutica se vuelve a cuestionar. Incrementa significativamente el número de publicaciones, y por tanto, el de estudios científicos sobre la planta. Se demuestra su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, vómitos, dolor neuropático (no así en otros tipos de dolor), asma, insomnio, espasmos, glaucoma, o anorexia. Pero también se empiezan a conocer los efectos negativos asociados a su consumo como: deficiencias cognitivas en jóvenes, afectación de la memoria a corto plazo, del aprendizaje, y del desarrollo a largo plazo y, sobre todo, riesgo de sufrir psicosis, como esquizofrenia, en sujetos vulnerables, especialmente jóvenes y embarazadas.

Uso actual

Por todo ello, el uso y aceptación del *Cannabis* como tratamiento médico sigue siendo controvertido. Sin embargo, muchas personas sólo encuentran alivio para sus dolores, o su espasticidad en esta planta. Es el caso de Charlotte Fijj, una niña con síndrome de Dravet, un tipo de epilepsia muy agresivo. Las 300 crisis semanales que padecía no le dejaban hablar, comer o caminar. Sus padres habían probado todos los tratamientos médicos posibles sin obtener ningún resultado realmente alentador, hasta que decidieron tratarla con el aceite derivado de una planta con bajas proporciones de THC y altas de CBD. El efecto fue visible en poco tiempo, pasando de padecer 300 crisis a la semana, a sólo tres en un periodo de ocho meses. La historia de Charlotte impulsó el estudio del tratamiento de la epilepsia con CBD. En la actualidad está comercializado **Epidiolex** (100 mg/mL) un medicamento a base de CBD utilizado principalmente para el tratamiento de convulsiones y epilepsia en niños. Existe otro medicamento a base

de cannabinoides aprobado en España, es el **Sativex** (2,7/2,5 mg en 100 µL) con proporción 1:1 de THC:CBD, indicado para la espasticidad y dolor en pacientes con Esclerosis Múltiple, y de forma excepcional, se aprueba su *uso compasivo* para el tratamiento de distintos tipos de dolor a través de las unidades del dolor hospitalarias. El elevado precio de este medicamento impide que su uso vaya a desviarse a fines lúdicos.

En EE. UU. están aprobados también **Dronabinol** (THC sintético) y **Nabilona**, (derivado sintético del THC), indicados para el alivio de náuseas y la pérdida de apetito en pacientes bajo tratamiento quimioterápico, o con SIDA.

Por otro lado, el mercado está invadido por productos a base de CBD, sobre todo de uso tópico, para el tratamiento de diversas afecciones (antiinflamatorio, espasmos y contracturas musculares...).

En aquellos países o estados que permiten el uso del *Cannabis* medicinal, éste se emplea en numerosas indicaciones, pero la más frecuente es el dolor. Lo primero que debemos destacar a este respecto, es que el *Cannabis* medicinal tiene en torno al 10 % de THC, y el recreativo más de un 37 %. Se ha observado que las plantas con altos contenidos de THC no son adecuadas para tratar el dolor. Los efectos secundarios son muy elevados, y los pacientes perciben alivio de dolor a bajas dosis de THC, incluso los consumidores habituales de *Cannabis*. El uso de la planta, y no de sus componentes aislados, nos permite aprovechar el efecto sinérgico de sus diferentes principios activos.

***Cannabis* flos:** plantas crecidas en condiciones controladas de invernadero y cuyos niveles de THC, CBD y otros terpenos han sido comprobados (Bediol® 6,3 % THC: 8 % CBD).

Marihuana medicinal: *Cannabis* no estandarizado, que crece en campo, a cielo abierto, y es recetado por un médico con licencia para ello. Por lo tanto, la dosificación es complicada para lograr un efecto seguro y eficaz frente a una dolencia, por ejemplo el dolor. Normalmente estas plantas se destinan a la obtención de principios activos para la elaboración de medicamentos. En España no está permitido su uso, pero si el cultivo y producción para determinadas empresas.

***Cannabis* ilegal:** muchos pacientes en la actualidad recurren a esta planta desesperados por la falta de efectividad de otros tratamientos. Además, los efectos secundarios del *Cannabis*, en muchas ocasiones no son percibidos como negativos por parte de los pacientes, ya que les ayuda a **comer, dormir, reír... en definitiva, a vivir**. Sin embargo, en los países en los que no es legal su uso medicinal, deben conseguirlo en el mercado negro, con el riesgo de que contengan metales pesados, herbicidas, y además, sin poder elegir la composición deseada. A esto se le suma el problema legal.

Recordemos que en terapéutica nunca se recomienda su uso fumado para evitar la inhalación de compuestos tóxicos derivados de la combustión. La vía de administración de la planta de *Cannabis* es la **inhalación**, pero mediante vaporizadores como Volcano o Mightimedic aprobados por sistemas de sanidad en la UE.

La **biotecnología** resulta una gran aliada para el uso de esta planta en terapéutica, ya que ha conseguido modificar plantas que producen proporciones concretas de los distintos tipos de cannabinoides y de otros componentes; bacterias que sintetizan cannabinoides para facilitar su producción industrial; o levaduras capaces de sintetizar cannabinoides más solubles, lo que podría facilitar su administración en determinados casos.



Figura 8. La biotecnología es una ayuda inestimable para el desarrollo de nuevos medicamentos a base de cannabinoides y de plantas de *Cannabis* de uso medicinal.

En la actualidad se estudian nuevas **terapias génicas** ligadas al sistema endocannabinoide impulsadas por el caso de Joanne Cameron, una mujer de 75 años que vive en Escocia, y cuyos niveles de ansiedad, estrés, o dolor son mucho menores de lo que es habitual. Esto es consecuencia de una mutación, que se traduce en que Joanne presenta niveles de anandamida (endocannabinoide) más elevados de lo normal, puesto que la degrada en menor medida que otras personas sin esta mutación. El resultado es una menor percepción del dolor, hasta el punto de advertir una quemadura en la cocina, cuando detecta el olor a carne quemada y no antes, o que un accidente de tráfico no le produzca estrés ni ansiedad en absoluto. Su caso, ha incitado a investigadores a tratar de ayudar a millones de personas que viven con dolor crónico y ansiedad, y sólo cuentan con soluciones insuficientes, o fármacos peligrosamente adictivos.

Estamos ante una nueva etapa en el uso de esta planta y sus derivados en terapéutica. Ahora tenemos más información sobre sus componentes y sus mecanismos de acción, sus beneficios y efectos adversos, aunque no debemos olvidar que se requieren más estudios y ensayos clínicos. Esperemos que, en un futuro, la acción conjunta de gobiernos, legisladores, y científicos, permita y garantice un **uso responsable, eficaz y seguro**, de esta planta *encantadora* en terapéutica.

Bibliografía

ADOVASIO, J., SOFFER, O., KLIMA, B. (1996). Upper palaeolithic fibre technology: interlaced woven finds from Pavlov I, Czech Republic, c. 26,000 years ago. *Antiquity* **70**: 526-534.

ALDRICH, M. (1997). History of therapeutic *Cannabis*. En: Mathre, M. L. (Ed.), *Cannabis in medical practice: a legal, historical and pharmacological overview of the therapeutic use of Marijuana*. McFarland & Co., Jefferson, NC, and London, pp. 35-55.

ALLAN, G. M., FINLEY, C. R., TON, J., PERRY, D., RAMJI, J., CRAWFORD, K., LINDBLAD, A. J., KOROWNYK, C., KOLBER, M. R. (2018). Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Canadian Family Physician*, **64**: e78-e94.

ANDERSON, B. R., SCURLOCK, J. (2005). Diagnoses in Assyrian and Babylonian medicine. University of Illinois Press, Champaign, Illinois, EE. UU.

ANDRE, C. M., HAUSMAN, J. F., GUERRIERO, G. (2016). *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7: 19.

ANDRIES, A., FRYSTYK, J., FLYVBJERG, A., STØVING, R. K. (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(1): 18-23.

BILBAO, A., SPANAGEL, R. (2022). Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, 20(1): 259.

BONINI, S. A., PREMOLI, M., TAMBARO, S., KUMAR, A., MACCARINELLI, G., MEMO, M., MASTINU, A. (2018). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227: 300-315.

BONNIE, R. J., WHITEBREAD, C. H. (1974). The Marijuana conviction: A history of Marijuana prohibition in the United States. University Press of Virginia, Charlottesville.

CHARITOS, I. A., GAGLIANO-CANDELA, R., SANTACROCE, L., BOTTALICO, L. (2021). The *Cannabis* spread throughout the continents and its therapeutic use in history. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 21(3): 407-417.

CLARKE, R. C., MERLIN, M. D. (2016). *Cannabis* taxonomy: the 'Sativa' Vs. 'Indica' debate. *HerbalGram*, 110: 44-49.

CROCQ M. A. (2020). History of *Cannabis* and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3): 223-228.

FERNÁNDEZ RUIZ, J., RAMOS ATANCE, J. A. (2023). Bioquímica, farmacología y usos terapéuticos del *Cannabis*. En: Drogodependencias. Colado, M. I., Farré, M., Leza, J. C., Lizasoain, I. (eds). 4.ª Edición. Panamericana. Madrid. pp. 165-182.

FONSECA, M. F., FARRÉ, M., TORRENS, M. (2023). Trastornos relacionados con el consumo de *Cannabis*. En: Drogodependencias. Colado, M. I., Farré, M., Leza, J. C., Lizasoain, I. (eds). 4.ª Edición. Panamericana. Madrid. pp. 183-188.

GAONI, Y., MECHOULAM, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, **86**(8): 1646-1647.

GONZÁLEZ-PINTO, A., LEZA, J. C. (2023). Complicaciones orgánicas y psiquiátricas relacionadas con el consumo de *Cannabis*. En: Drogodependencias. Colado, M. I., Farré, M., Leza, J. C., Lizasoain, I. (eds). 4ª Edición. Panamericana. Madrid. pp. 189-195.

JOHNSON, J. K., COLBY, A. (2023). History of *Cannabis* regulation and medicinal therapeutics: it's complicated. *Clinical Therapeutics*, **45**(6): 521-526.

LIVINGSTON, S. J., QUILICHINI, T. D., BOOTH, J. K., WONG, D. C. J., RENSING, K. H., LAFLAMME-YONKMAN, J., CASTELLARIN, S. D., BOHLMANN, J., PAGE, J. E., SAMUELS, A. L. (2020). *Cannabis* glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant Journal: for Cell and Molecular Biology*, **101**(1): 37-56.

LUO, X., REITER, M. A., D'ESPAUX, L., WONG, J., DENBY, C. M., LECHNER, A., ZHANG, Y., GRZYBOWSKI, A. T., HARTH, S., LIN, W., LEE, H., YU, C., SHIN, J., DENG, K., BENITES, V. T., WANG, G., BAIDOO, E. E. K., CHEN, Y., DEV, I., PETZOLD, C. J., ... KEASLING, J. D. (2019). Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*, **567**(7746): 123-126.

MARTIN, B. R., MECHOULAM, R., RAZDAN, R. K. (1999). Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sciences*, **65**(6-7): 573-595.

MECHOULAM, R. (2017). *Cannabis* and epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, **70**(Pt B): 278-279.

MECHOULAM, R., SPATZ, M., SHOHAMI, E. (2002). Endocannabinoids and neuroprotection. *Science's STKE: signal transduction knowledge environment*, **2002**(129): re5.

MOREAU J. J. (1845). *Du hachisch et de l'aliénation mentale*. Paris, France: Fortin, Masson & Cie.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *The health effects of Cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington, DC: The National Academies Press.

O'SHAUGHNESSY, W. B. (1839). On the preparations of the Indian hemp, or Gunja (*Cannabis Indica*), their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *The Journal of the Asiatic Society of Bengal*, Vol. VIII (93). Calcutta: Bishop's College Press.

PATTON, D. V. (2020). A history of United States *Cannabis* law. *Journal of Law and Health*, 34(1): 1-2.

PISANTI, S., BIFULCO, M. (2019). Medical *Cannabis*: A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of cellular physiology*, 234(6): 8342-8351.

RAMOS ATANCE, J. A. (2016). *Historias del Cannabis*. Catarata. Madrid.

RAMOS ATANCE, J. A.; FERNÁNDEZ RUIZ, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(2): 19-30.

RAMOS, J., CRUZ, V. L., MARTÍNEZ-SALAZAR, J., CAMPILLO, N. E., PÁEZ, J. A. (2011). Dissimilar interaction of CB1/CB2 with lipid bilayers as revealed by molecular dynamics simulation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(9): 3660-3668.

ROMERO, P., PERIS, A., VERGARA, K., MATUS, J. T. (2020). Comprehending and improving cannabis specialized metabolism in the systems biology era. *Plant Science: An International Journal of Experimental Plant Biology*, 298: 110571.

RUSSO E. B. (2007). History of *Cannabis* and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8): 1614-1648.

RUSSO E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7): 1344-1364.

- SCHILLING, S., DOWLING, C. A., SHI, J., RYAN, L., HUNT, D. J. L., O'REILLY, E., PERRY, A. S., KINNANE, O., MCCABE, P. F., MELZER, R. (2021). The Cream of the Crop: Biology, Breeding, and Applications of *Cannabis sativa*. *Annual Plant Reviews online*, **4**(2).
- SCHILLING, S., MELZER, R., MCCABE, P. F. (2020). *Cannabis sativa*. *Current Biology: CB*, **30**(1): R8-R9.
- SUMLER, A. (2021). *Cannabis* in the ancient Greek and Roman world. Lexington Books. Oxford.
- WALLACE, M. S., MARCOTTE, T. D., UMLAUF, A., GOUAUX, B., ATKINSON, J. H. (2015). Efficacy of inhaled *Cannabis* on painful diabetic neuropathy. *The Journal of Pain*, **16**(7): 616-627.
- WHITING, P. F., WOLFE, R. F., DESHPANDE, S., DI NISIO, M., DUFFY, S., HERNANDEZ, A. V., KEURENTJES, J. C., LANG, S., MISSO, K., RYDER, S., SCHMIDLKOFER, S., WESTWOOD, M., KLEIJNEN, J. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **313**(24): 2456-2473.
- WILSEY, B., MARCOTTE, T. D., DEUTSCH, R., ZHAO, H., PRASAD, H., PHAN, A. (2016). An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. *The Journal of Pain*, **17**(9): 982-1000.
- ZIRPEL, B., DEGENHARDT, F., MARTIN, C., KAYSER, O., STEHLE, F. (2017). Engineering yeasts as platform organisms for cannabinoid biosynthesis. *Journal of Biotechnology*, **259**: 204-212.
- ZIRPEL, B., KAYSER, O., STEHLE, F. (2018). Elucidation of structure-function relationship of THCA and CBDA synthase from *Cannabis sativa* L. *Journal of Biotechnology*, **284**: 17-26.
- ZUARDI, A. W. (2006). History of *Cannabis* as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **28**(2): 153-7.

