

El Consumo de Cannabis frente al de Tabaco

Ismael Galve Roperh
Dpto de Bioquímica y Biología Molecular I
Universidad Complutense Madrid
igr@quim.ucm.es

1- Aspectos básicos de los Cannabinoides

2- Interacciones entre el Consumo de Cannabis y Tabaco

aspectos toxicológicos

aspectos neurobiológicos

3- Algunas Conclusiones



LA MARIHUANA *Cannabis sativa*

Conocida y empleada desde tiempos milenarios

Culturas de India, China, Oriente (2.000 aC)



Tipo de consumo:

- Religioso

Ritos mágicos, creencias espirituales

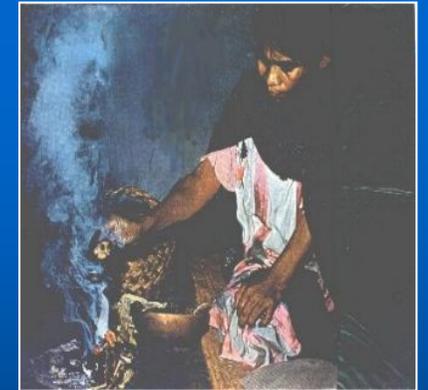
- Recreativo

Uso lúdico

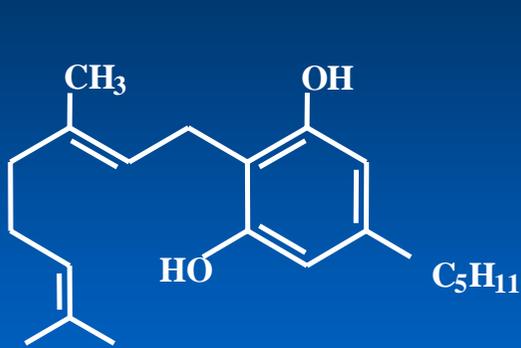
- Curativo

Propiedades
Psicoactivas e
intoxicantes

Propiedades Terapéuticas



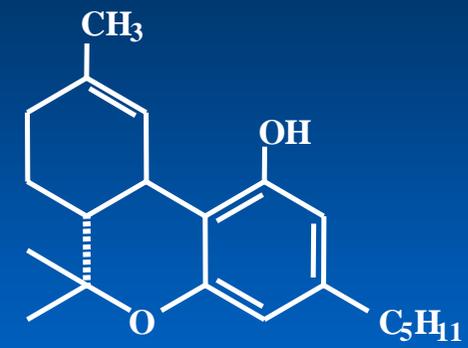
Los fitocannabinoides ... (más de 60 CNBs diferentes, variabilidad en sus efectos)



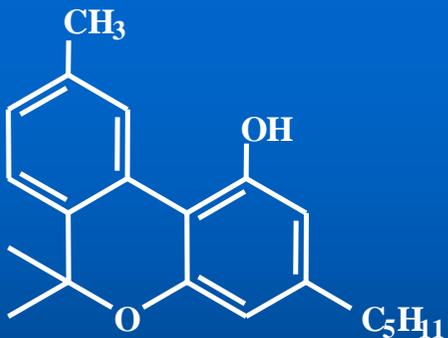
cannabigerol (CBG)
(Gaoni and Mechoulam, 1964)



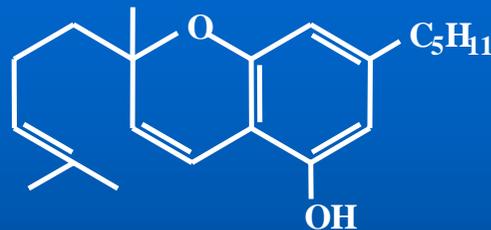
cannabidiol (CBD)
(Mechoulam and Shvo, 1963)



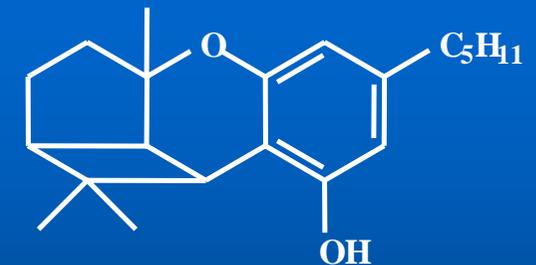
Δ⁹-tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC)
(Gaoni and Mechoulam, 1964)



cannabinol (CBN)
(Adams et al., 1940)



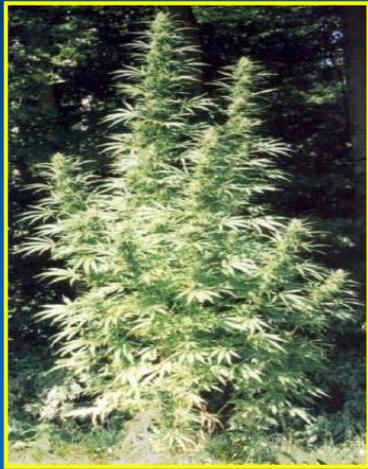
cannabichromene (CBC)
(Claussen et al., 1966;
Mechoulam and Gaoni, 1966)



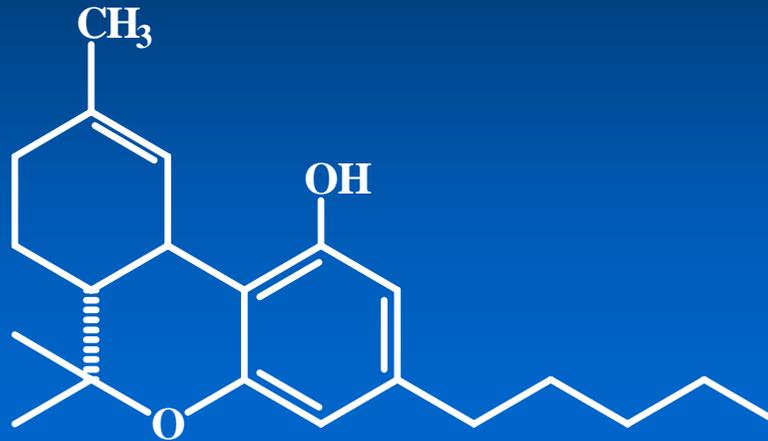
cannabicyclol (CBL)
(Crombie et al., 1968)

Cannabinoides vegetales

Actúan mimetizando moléculas endógenas ...



Cannabis sativa



Δ^9 -tetrahydrocannabinol
(Δ^9 -THC)



anandamide

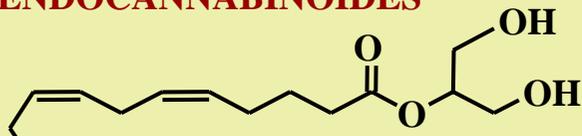


2-arachidonoyl glycerol
(2-AG)

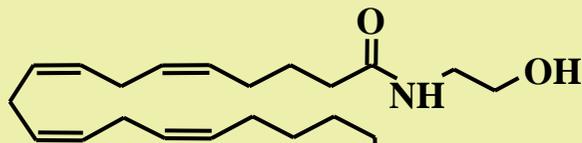
El Sistema Endocannabinoide

Es un sistema neuromodulador
Ligandos, Receptores CB₁ presinápticos, sistema señalización

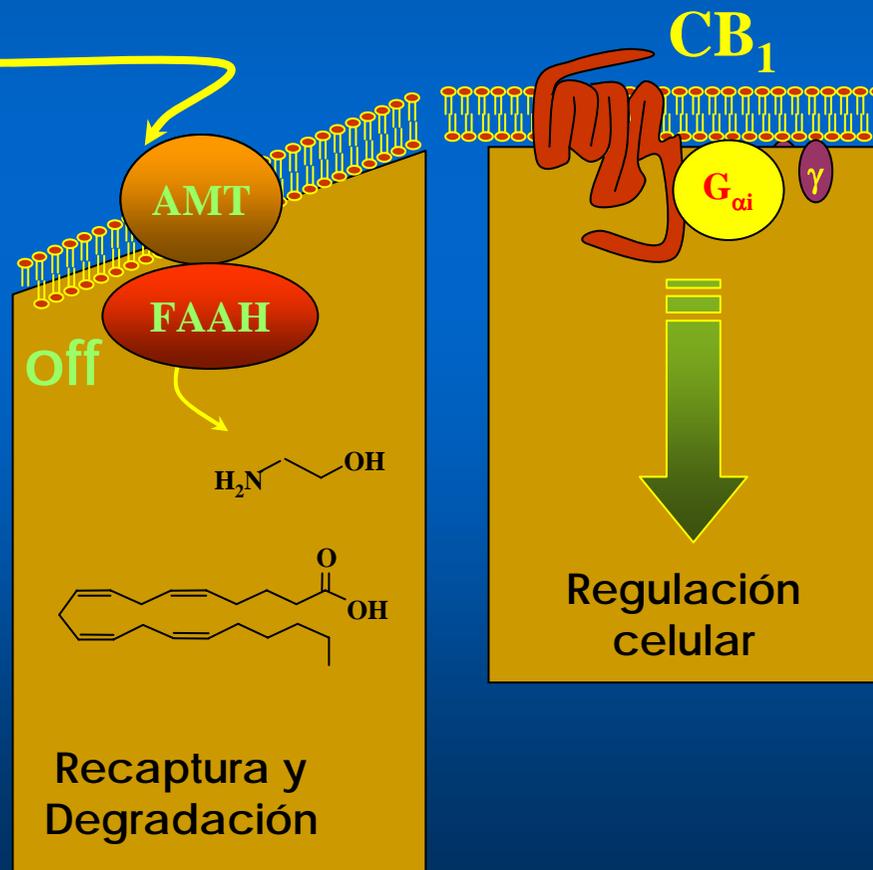
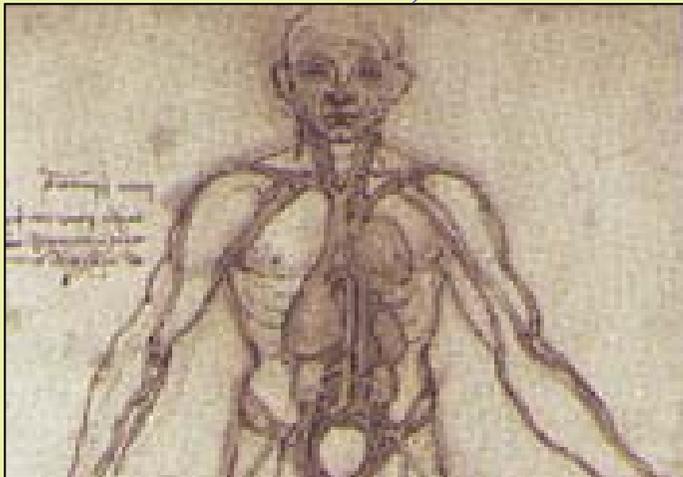
ENDOCANNABINOIDES



2-AG (Derivado de AG)



Anandamida (molécula de la felicidad, sánscrito)



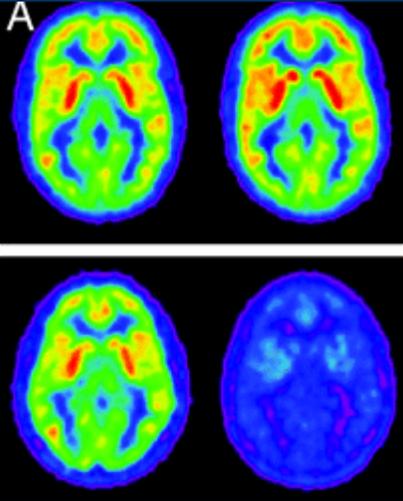
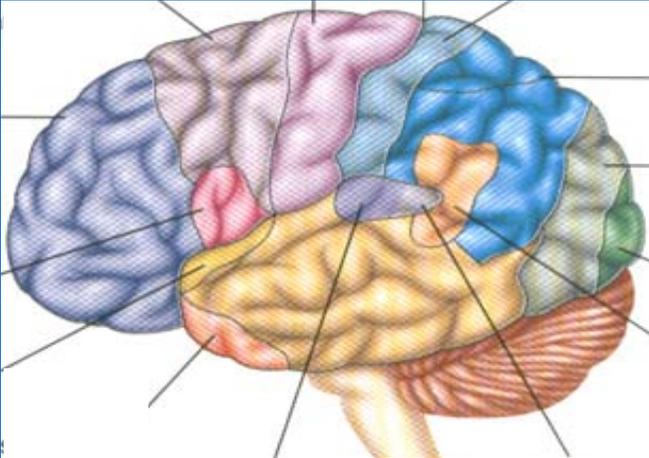
REGULAN LA COMUNICACIÓN NEURONAL

Regiones del cerebro con expresión de CB1
Uno de los receptores celulares más abundantes

Corteza e Hipocampo
Aprendizaje, Memoria y comportamiento

Control de las emociones
Circuitos neuronales de recompensa

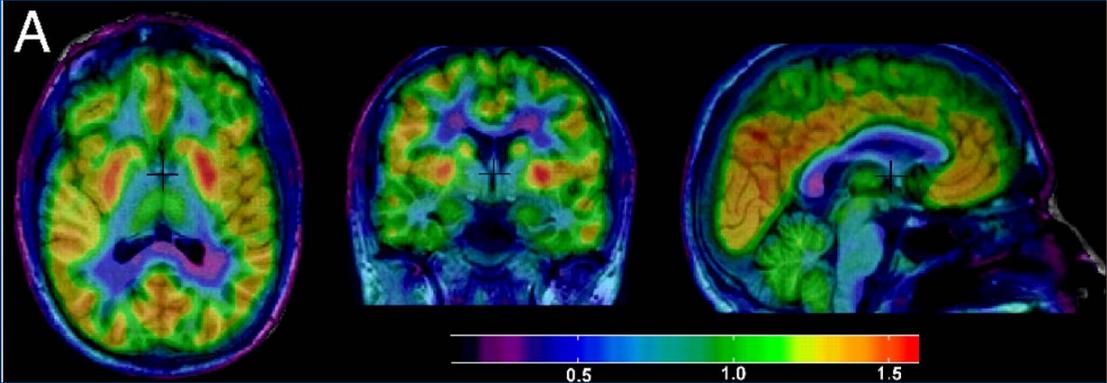
Cortex motor



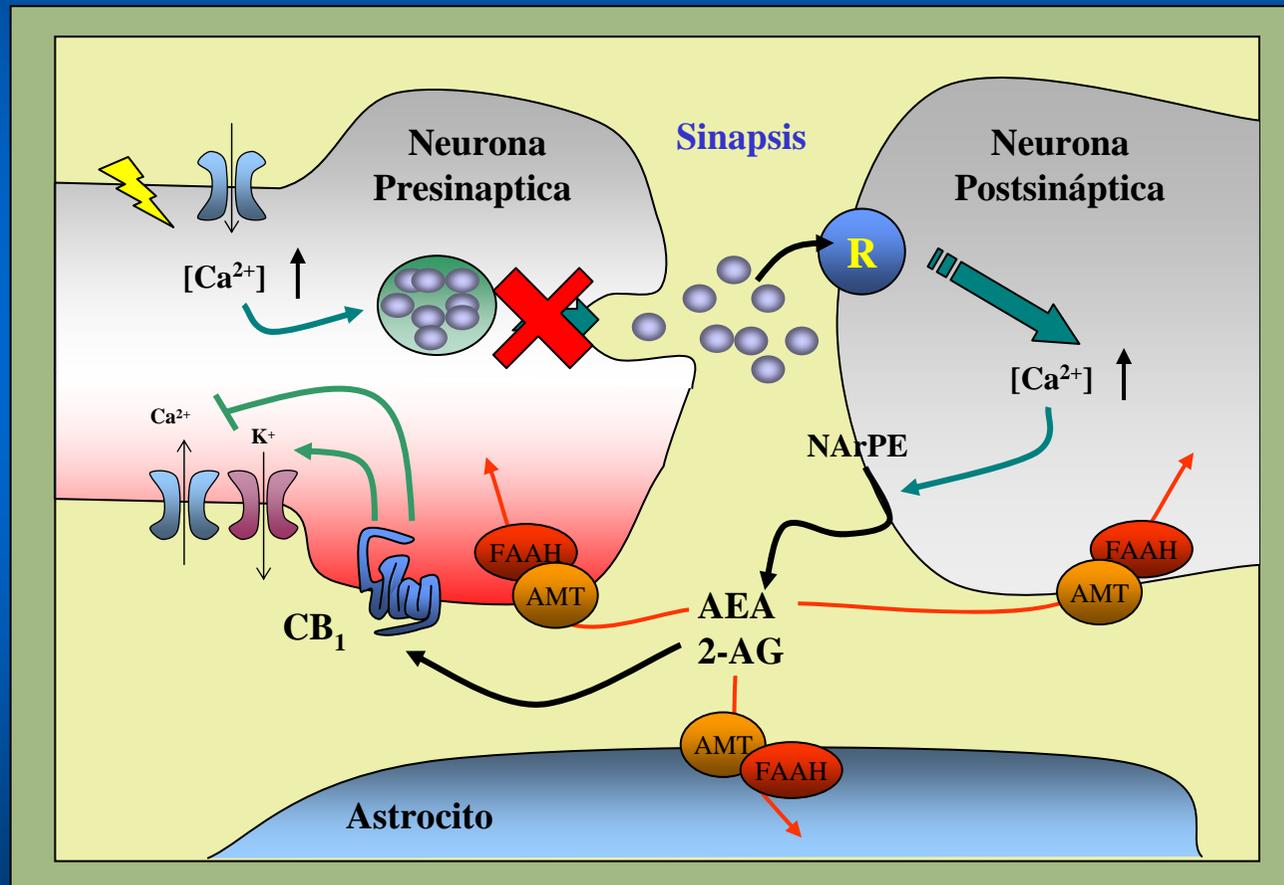
Información Sensorial
(nocicepción)

Cerebelo y ganglios basales

Coordinación movimiento



FUNCION NEUROMODULADORA DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE



Neuromoduladores atípicos: generación a partir de precursores en membranas biológicas

2- Interacciones entre el consumo de cannabis y tabaco

Aspectos toxicológicos/orgánicos: Trastornos respiratorios, cáncer ...

Sustancias en humo derivadas de la combustión de los componentes del cigarro/porro, papel, ...

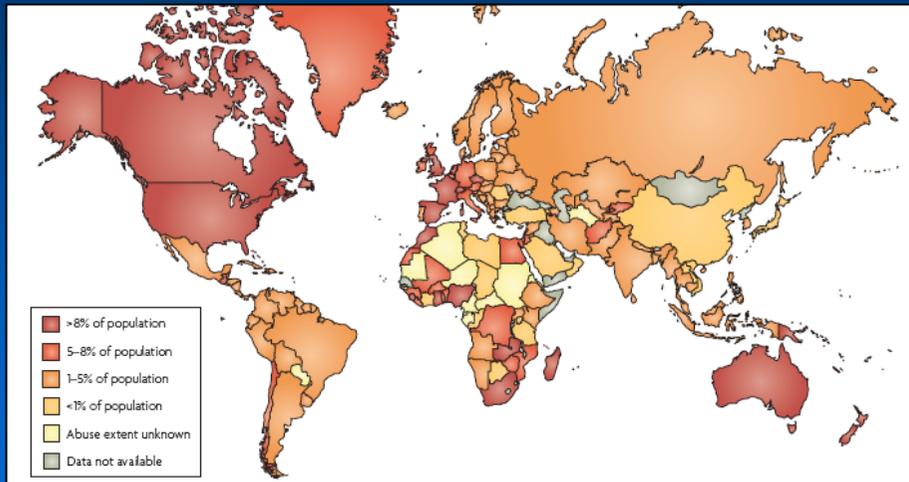
Aspectos Psicológicos: Dependencia, ansiedad, ...

Nicotina, cannabinoides

¿Es más o menos nocivo fumar marihuana que tabaco?

La mayoría de las veces el consumo es conjunto, dificultad para discriminar efectos diferenciales por separado

Algunos datos sobre el consumo de Cannabis



El consumo global de CNBs

Desde mayor al 8% de la población hasta áreas geográficas menor al 1%

Factores culturales

Legislativos

Proximidad producción

Datos de prevalencia 15-64

A lo largo de su vida **25 % (g)**

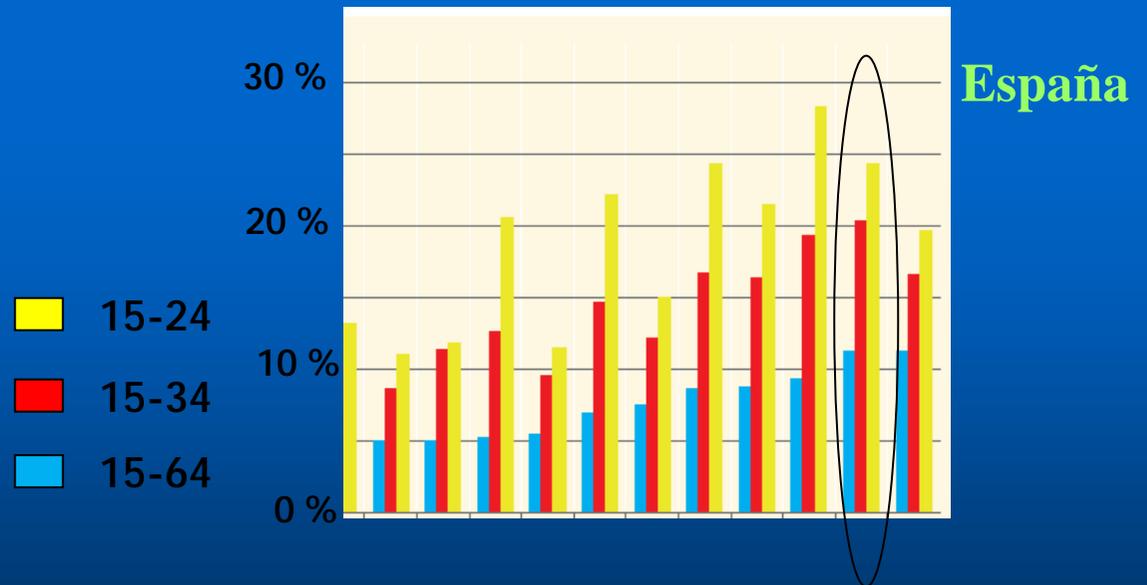
Ultimo año **11 % (E)**

Ultimo mes **9 % (E)**

Tasa de continuación

- El 30 % de los consumidores en el ultimo año

- El 18 % en el ultimo mes



El consumo en población juvenil (15-24) es mayor

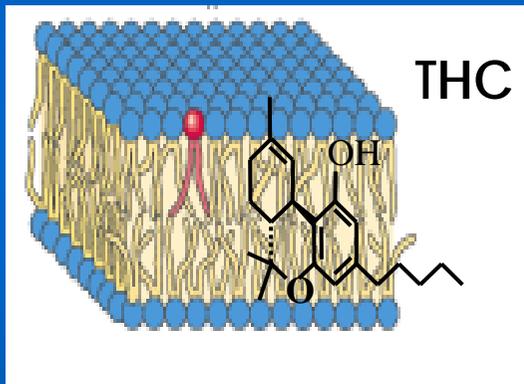
Cannabinoides: Acceso al organismo

THC p.e. 200° C

vehiculización humo a los pulmones - capilares sanguíneos - transporte a corazón y distribución a los tejidos

proceso rápido vs vía oral (min vs h)

Almacenamiento y metabolismo

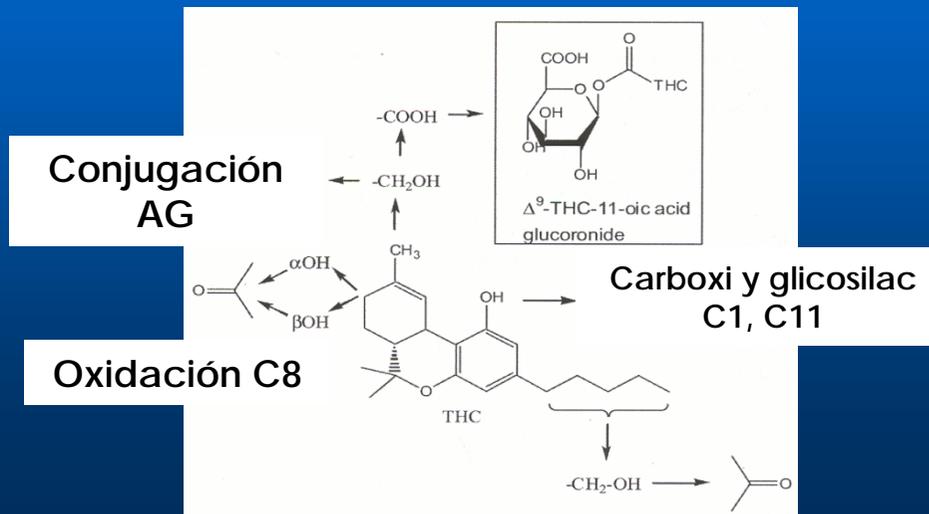


Los cannabinoides son lipofílicos:

Elevado tiempo de permanencia y acumulación en tejidos adiposos ej. Cerebro

Asociada a dificultad de demostrar procesos de dependencia

Detoxificación THC

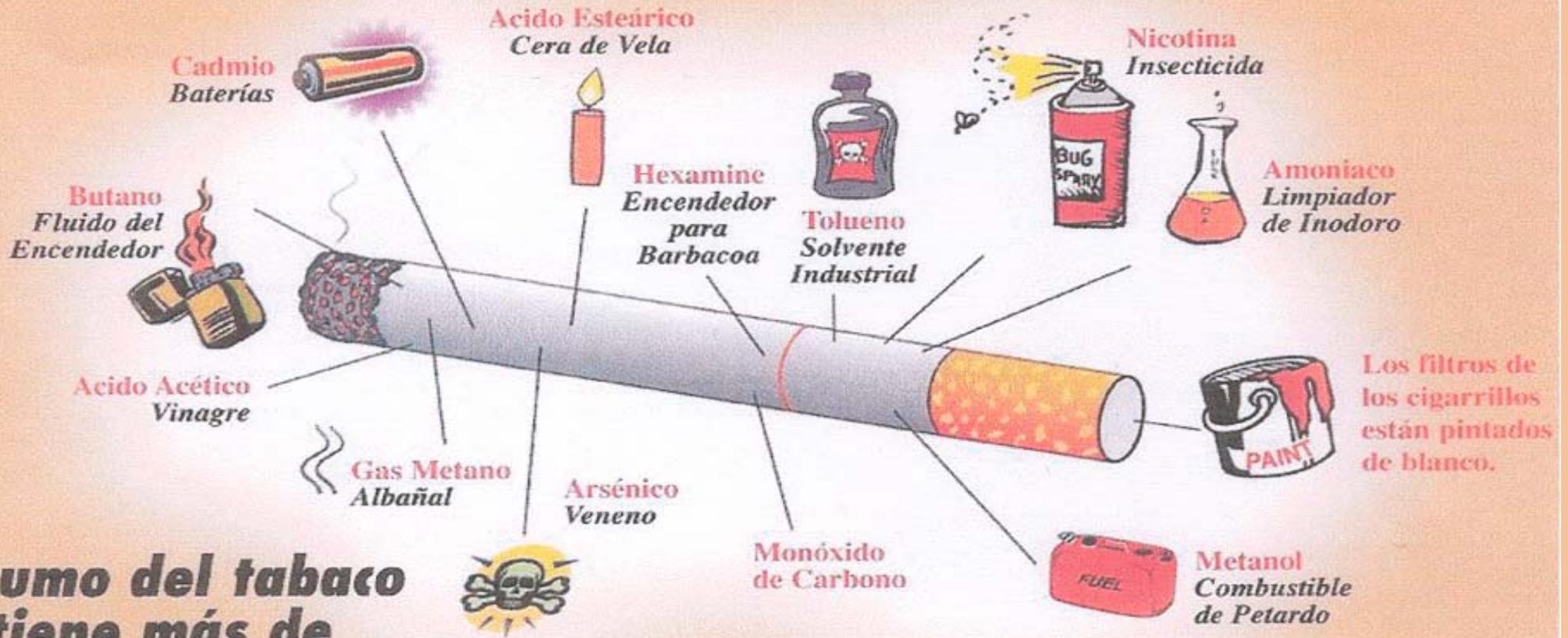


9 Carboxi THC
11-OH THC

Aspectos toxicológicos/orgánicos...

¿Qué contiene un cigarrillo?

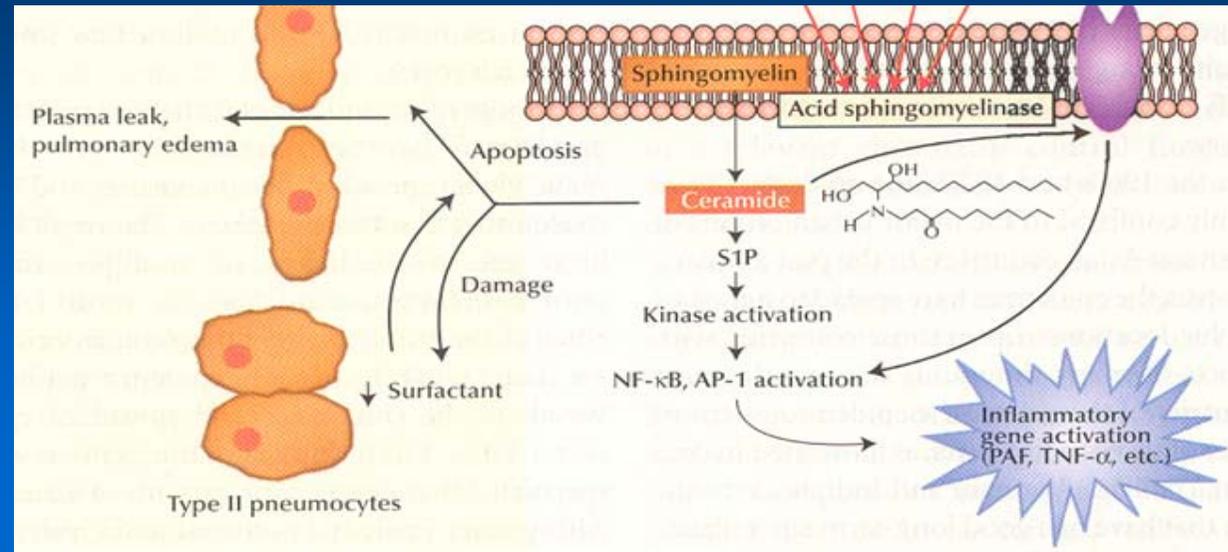
Estos son sólo unos de los pocos químicos encontrados en el humo del cigarrillo:



El humo del tabaco contiene más de 4,000 químicos.

Daño pulmonar

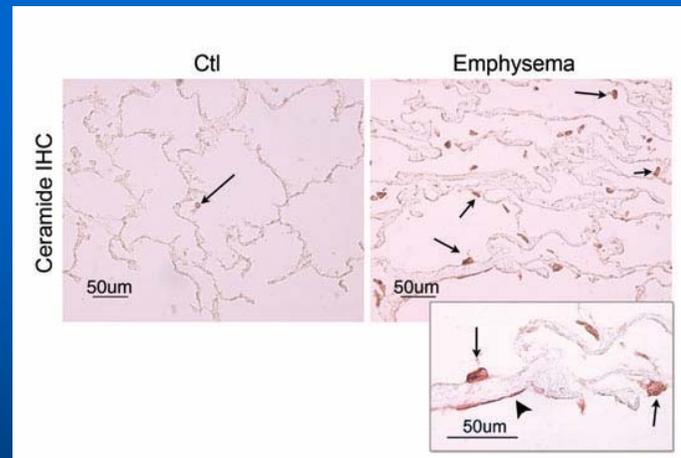
Isoprostanos, TNF, PAF



Activación neutrófilos
Linfocitos CD8+

Activación Proteasas
Elastasas, catepsinas, MMP

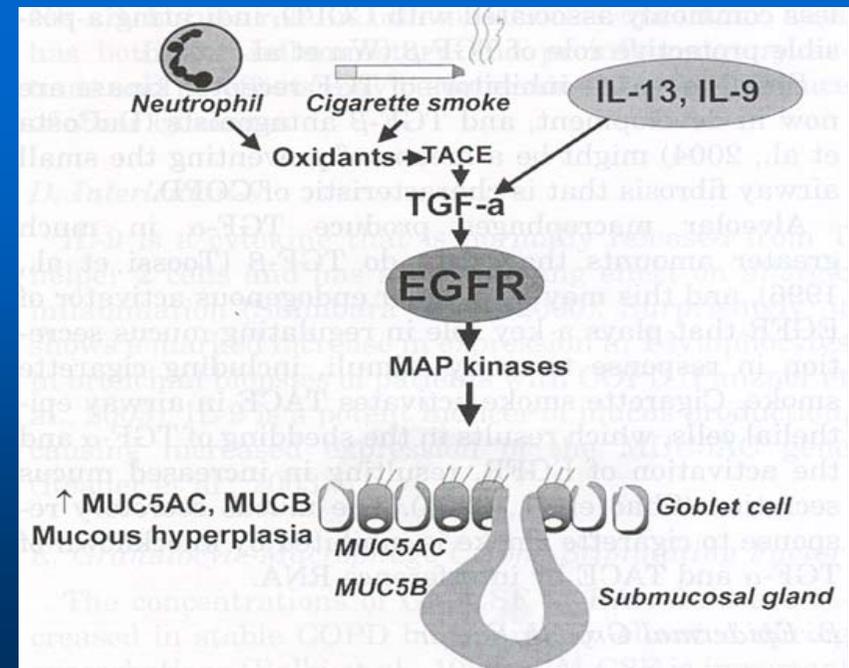
Secreción mucosa
Enfisema
Degeneración celular
Destrucción paredes alveolares



Radicales libres (O_2^* , H_2O_2 , OH , $ONOO^*$)
TNF, IL-8
Factores quimiotrayentes
TGB beta (proliferación fibroblastos, fibrosis)

Efectos macroscópicos

- Inflamación vías aéreas
- Metaplasia de células escamosas
- Obstrucción de las vías aéreas (bronquitis)
- Pérdida microvellosidades epiteliales, proliferación células mucosas
- **Efectos metabólicos :**
 - Estrés oxidativo
 - Desacoplamiento energético mitocondrial
 - Supresión vías apoptóticas



Algunos de los efectos moleculares del THC

- Regulación Expresión marcadores como:
- Enzimas asociadas a estrés oxidativo crónico (Metalotioneina, hemoxigenasa 2)
- Genes supervivencia/muerte celular
- CYP1A1 (detoxificación hidrocarburos aromáticos policíclicos)
- Inducción ciclooxygenasa COX-2
- Regulación genes respuesta inflamatoria (L1A, COX-2)

¿Existen sin embargo mecanismos antagónicos?

Nicotina

Producción ROS
Promueve la angiogenesis (VEGF)

THC

Efectos antiinflamatorios (Respuesta tipo Th2)
Inmunosupresión ? (+ infecciones pulmonares ?)
Inhibición oxidasas función mixta CYP
Efecto antioxidante (no relevante)
Inhibición de la angiogénesis

El THC por si mismo no es carcinógeno, el humo lo es tanto el del tabaco como el combinado con CNBs

Mayor riesgo de cáncer se atribuye a:

Cannabis más carcinógenos (fase particulada) que en tabaco

Benzopireno (1/3+, interfiere con p53)

Naftaleno (2x)

CNBs menor contenido en fenol (0.5x), cresol (0.5x), isopreno, y cloruro vinilo

Fase gaseosa:

Cantidades similares de CO y CO₂, amoníaco, cianuro, acroleína, acetonitrilo, benceno, tolueno, dimetil y metiletilnitrosaminas

Metabolitos específicos: nitrosornicotina; 9 Carboxi/ 11-OH THC

1 porro aprox equivalente a 3-5 cigarros

(Independientemente del contenido en THC):

Inhalación más profunda y prolongada

Más volumen, duración, CO (formación carboxiHB en sangre)

Mayor cantidad de partículas inhaladas

Menor número caladas y más espaciadas

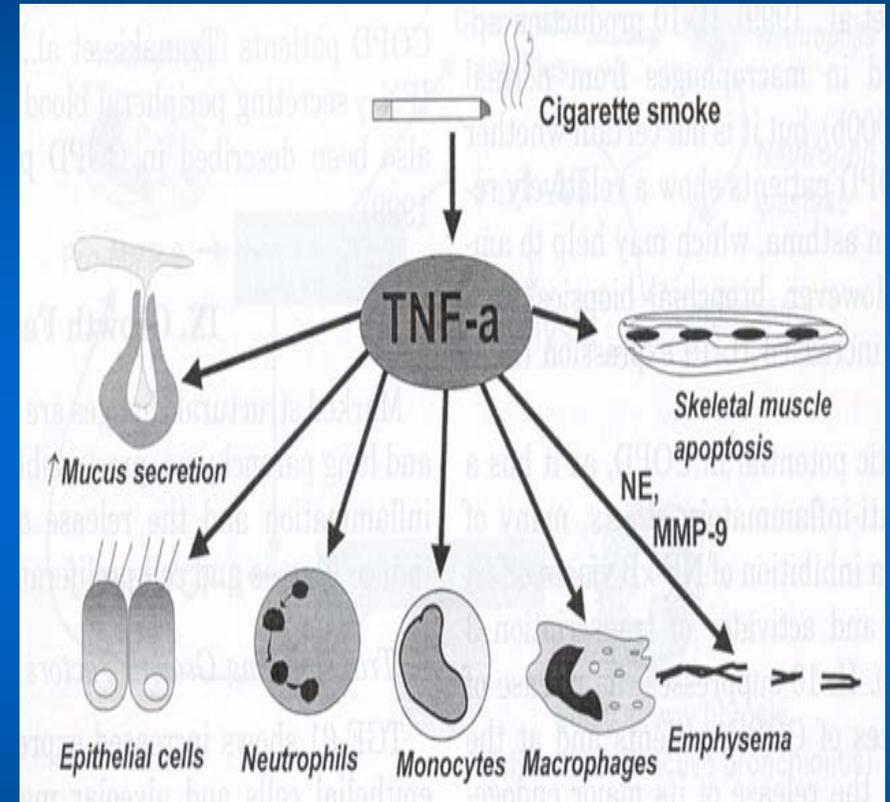
Evidencias epidemiológicas ? Datos discrepantes no evidencian mayor incidencia

CNBs acción paliativa síntomas

CNBs vs Tabaco

Síntomas pulmonares negativos agudos y crónicos como: tos, bronquitis, esputos, ronquera

- **Mayoría de los efectos son comunes,** pero podrían ser mayores en los que fuman cannabis frente a los que no lo hacen



- **Los CNBs pueden ejercer efecto broncodilatador (agudo)** el consumo fumado lo anularía al potenciar el asma dosis útiles psicoactivas

2- Interacciones entre el consumo de cannabis y tabaco aspectos neurobiológicos

Efecto neuromodulador, CB1 presente en circuitos neuronales de recompensa
Factor clave es edad de inicio consumo, plasticidad cerebral

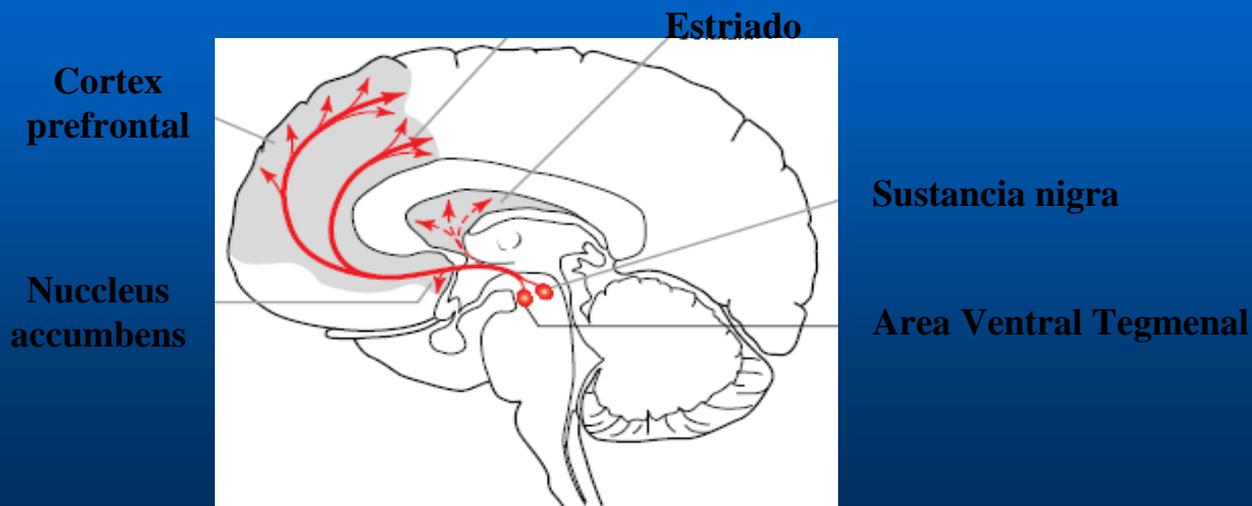
El sistema eCB participa en los circuitos de recompensa

Interacción entre el sistema eCB y los mecanismos de dependencia a drogas
(nicotina, alcohol, y opioides)

- Dependientes de dopamina (área ventral tegmental, VTA)
- Independientes de DA

El sistema corticolímbico dopaminérgico es clave en los aspectos motivacionales y de recompensa

**Proyecciones
dopaminérgicas de
VTA hacia
telencéfalo**

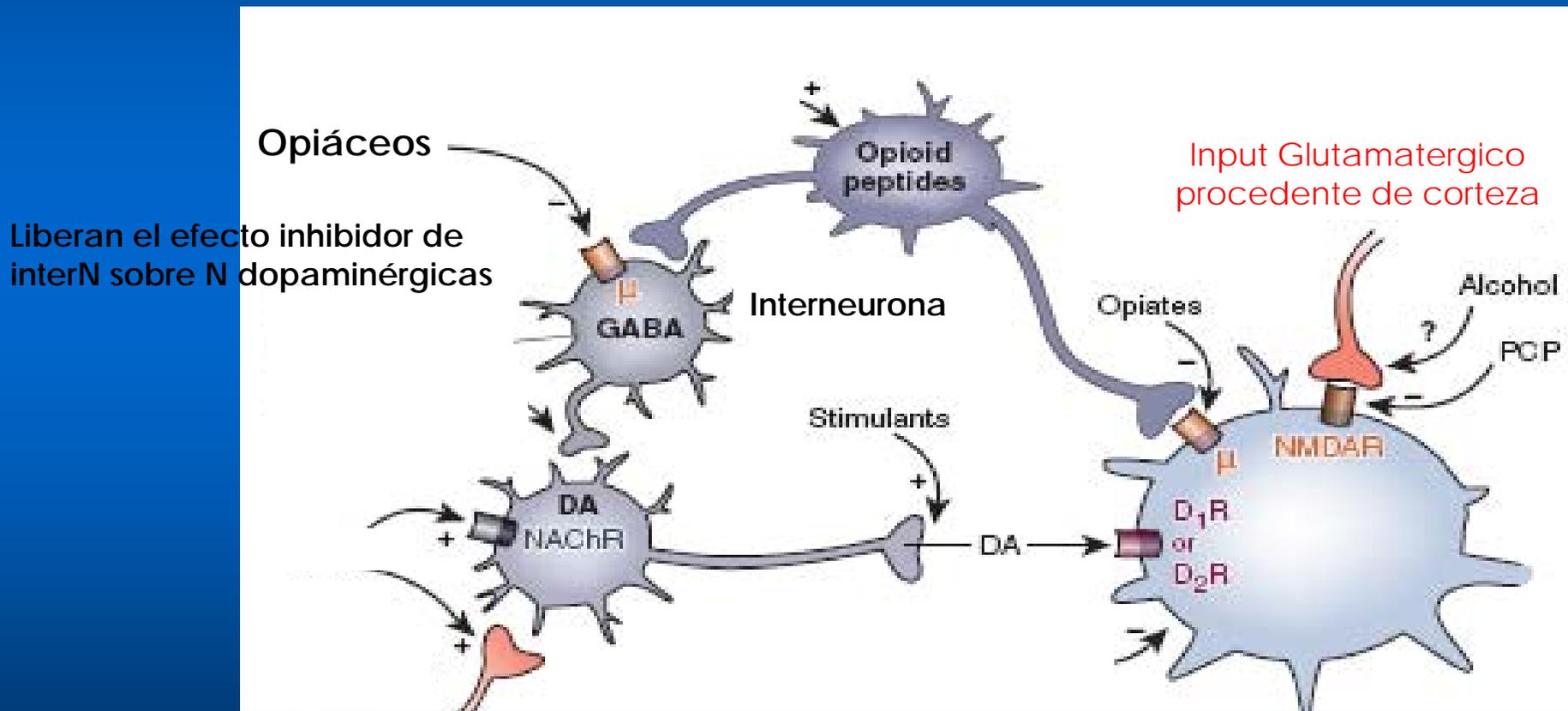


Efectos de drogas en circuitos refuerzo

Mecanismo común es la liberación y aumento de DA en Núcleo accumbens procedente de aferencias de VTA

Area Ventral Tegmental

Nucleo accumbens



Input Glutamatergico procedente de amigdala

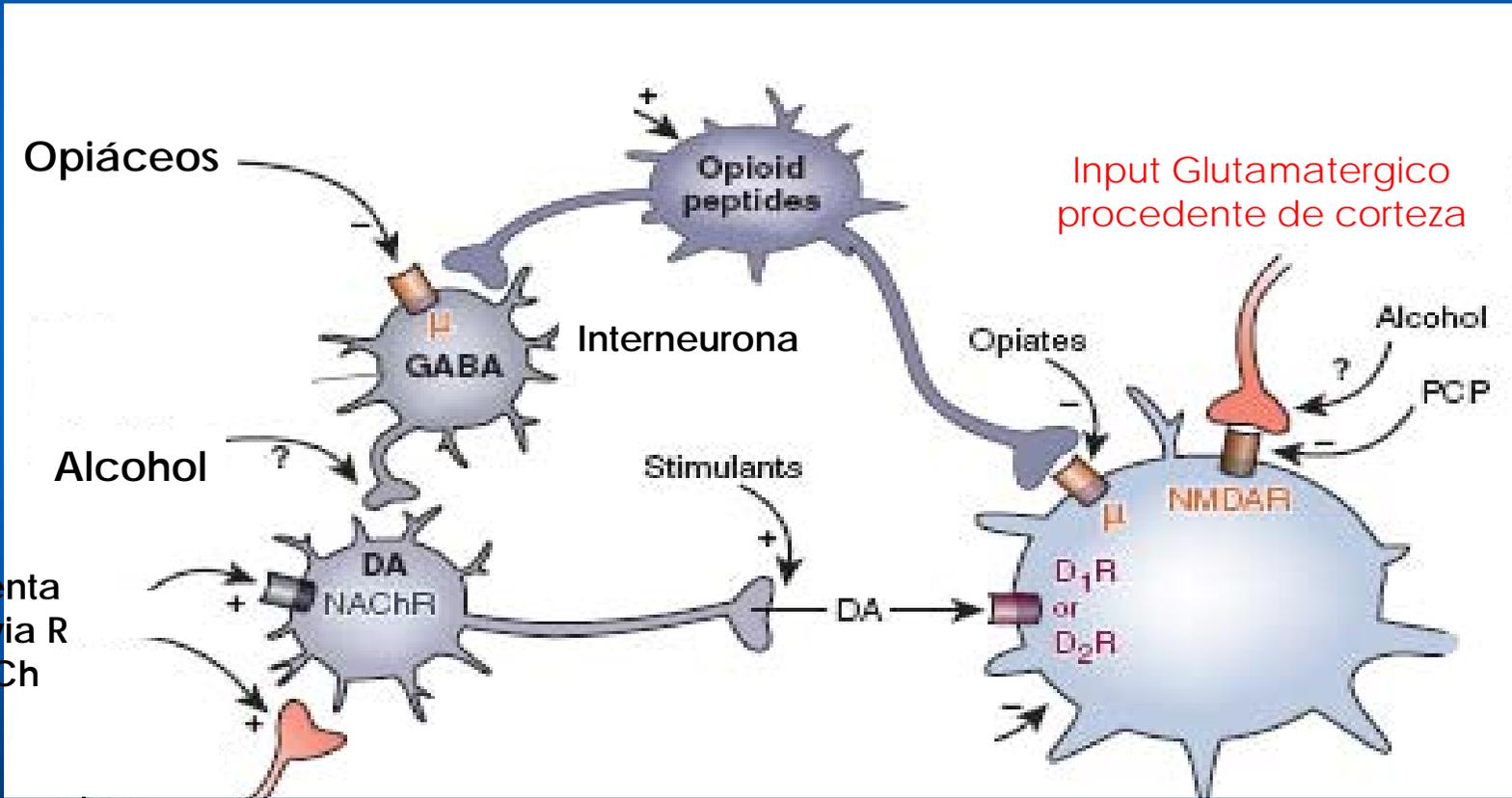
Input Glutamatergico procedente de corteza

Efectos de drogas en circuitos refuerzo

Mecanismo común es la liberación y aumento de Dopa en Núcleo accumbens procedente de aferencias de VTA

Ventral Tegmental Area

Nucleo accumbens



Nicotina

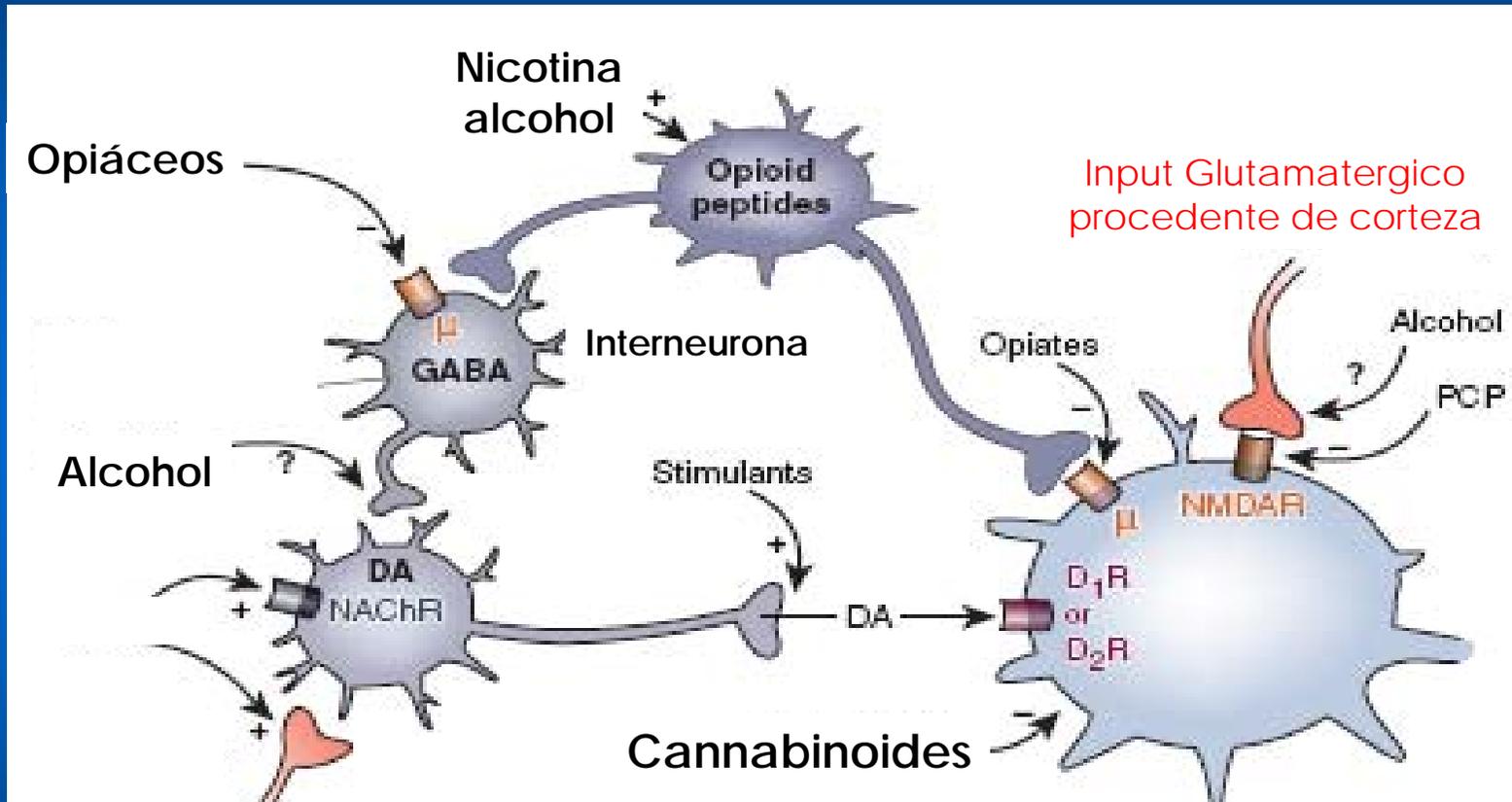
Nicotina, aumenta liberación DA via R Nicotínicos AcCh

Input Glutamatergico procedente de amigdala

Efectos de drogas en circuitos refuerzo

Ventral Tegmental Area

Nucleo accumbens



Los CNBs a través de CB1 provocan un aumento liberación de DA

Input Glutamatergico procedente de amigdala

¿Promueven los CNBs la dependencia de nicotina?

Acomplia®
(Sanofi Aventis)

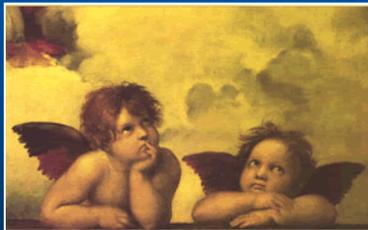


Antagonista de receptor CB1
Aprobado para tratamiento de la obesidad U.E
(síndrome metabólico)
Tabaquismo?
Ensayo clínico STRATUS en curso (Fase II)

Efectos secundarios consumo a largo plazo ?

CONCLUSIONES

- En cuanto al componente químico y sus consecuencias negativas:
El consumo combinado de tabaco y cannabis podría ser más perjudicial
- Otros estudios no encuentran asociación con un mayor riesgo
Tabaco + CNB > Tabaco o CNB por separado
- Las alteración de la neurotransmisión que ejercen los CNBs podrían ser sin embargo un factor reforzante de la capacidad adictiva de la nicotina ?
- Dificultad de demostrar capacidad adictiva de CNBs



¿Ángel o Demonio?

Referencias:

Aldington et al., Thorax (2007)

British Lung Foundation. (2002) A smoking gun? The impact of cannabis smoking ...

Guzmán (2003) Nature Rev Cancer

Hall et al., Lancet Oncology (2005)

Hyman et al., Ann Rev Neurosciences (2006)

Informe Observatorio Europeo (2007)

Maldonado et al., Trends Neurosciences (2006)

Melamede, Harm Reduction J. (2005)

Murray et al., Nature Reviews Neuroscience (2007)

Sarafian y cols Toxicology Letters 158:95-107 (2005)