

Mini-revisión

# Adulteración del cannabis con tabaco, cálamó y otros compuestos colinérgicos

**John M. McPartland**

Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la Universidad de Vermont, Burlington, Vermont, Estados Unidos

## Resumen

En determinados círculos existe la costumbre de añadir al cannabis agentes colinérgicos con la intención de realzar el efecto cannabimimético o reducir los eventos adversos. El incremento de los efectos cannabimiméticos por el tabaco (o la nicotina) ha sido corroborado por estudios de mecánica in vitro, experimentos de comportamiento animal, informes anecdóticos de pacientes y un ensayo clínico. El mecanismo puede ser farmacocinéticos o farmacodinámicos. Esta tendencia de adulterar el cannabis con tabaco tiene problemas, consecuencia de los efectos adversos de éste, por lo que se sugieren distintas soluciones. La literatura gris también informa de mezclas de cannabis con la raíz de la planta cálamó, con la intención de reducir los eventos indeseables del cannabis. Por lo menos un componente de dicha raíz (la beta azarona) bloquea la acetilcolinesterasa (AChE). Contrariamente a lo esperado, el bloqueo de la AChE disminuye el efecto cannabimimético. Es evidente la necesidad de continuar con las investigaciones.

**Palabras claves:** cannabis, endocannabinoide, *Nicotiana tabacum*, *Acorus calamus*, receptor acetilcolina nicotínico, receptor AChE muscarínico, acetilcolinesterasa

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Dirección del autor:** John McPartland, [mcpruitt@verizon.net](mailto:mcpruitt@verizon.net)

## Introducción

El mercado negro del cannabis (marihuana, hachís) tiene una accidentada historia de contaminación y adulteración. La primera suele ser consecuencia de hongos, bacterias y residuos de plaguicidas. Contaminación y adulteración se diferencian en la intencionalidad. La segunda es un acto voluntario. El cannabis puede ser adulterado con otros compuestos psicoactivos, principalmente por dos razones: el adulterante puede mejorar la eficacia del cannabis de baja calidad, o puede mitigar sus efectos secundarios.

En este artículo comentamos una serie de casos de McPartland et al. [1], quien describió la adulteración del cannabis con una serie de compuestos que comparten un rasgo común: son moduladores colinérgicos. Esta tendencia no es nueva. En la India, el cannabis ha sido adulterado durante años con los colinérgicos datura (*Datura metal*), beleño (*Hyoscyamus niger*) y nuez

de betel (*Areca catechu*), y posteriormente se mezcló con tabaco (*Nicotiana tabacum*) tan pronto como los portugueses lo importaron a la India desde Brasil [2]. Los agentes colinérgicos pueden actuar sustituyendo a la acetilcolina endógena (ACh) a nivel de los receptores acetilcolina nicotínicos (nAChRs) y de los ACh muscarínicos (mAChRs), o bloqueando la enzima que degrada la ACh, la acetilcolinesterasa (AChE). Este artículo se centrará en dos compuestos colinérgicos: el omnipresente tabaco y el enigmático cálamó (*Acorus calamus*).

## El tabaco y la nicotina

La serie de casos de McPartland et al. [1] no fue la primera que informaba de que el tabaco aumenta los efectos "cannabimiméticos" del cannabis. El prohibicionista inglés Whitelaw Ainslie [3] afirmó que el tabaco mejora la intoxicación por cannabis. Desde una

perspectiva diferente, O'Shaughnessy [4] señaló que la datura, otra planta colinérgica, aumentó los efectos del cannabis. Fishbein [5] describió cómo en 1900 ciertos pacientes "sumergían" cigarrillos de tabaco en los extractos líquidos de cannabis disponible en las farmacias. Una reciente comparación entre el cannabis que consumen enfermos para el dolor crónico y el consumido de forma lúdica reveló una mayor tasa de adulteración con tabaco por parte de los primeros [6]. Un análisis independiente del  $\chi^2$  cuadrado de los datos muestra que la tasa más elevada de pacientes con dolor crónico se acercó a la significación estadística ( $p = 0,14$ ).

La tendencia poblacional en relación con la mezcla de cannabis y tabaco parece estar cambiando. En algunos países europeos, como Alemania, puede que cada vez haya menos individuos añadiendo tabaco al cannabis y que se esté sustituyendo el consumo de hachís por el de marihuana en bruto (F. Grotenhermen, com. Commun., 2008). Actualmente en Inglaterra hasta el 80% del cannabis se mezcla con tabaco [7]. En los últimos 15 años en los EE.UU. el tabaco ha ganado reputación entre los jóvenes de zonas urbanas por mejorar el "colocón" del cannabis [8]. Esta creencia, y la práctica de mezclar tabaco con cannabis, ha crecido hasta convertirse en un nuevo fenómeno cultural. En una reciente encuesta realizada entre universitarios de EE.UU. el 40'5% admitió mezclar el cannabis con tabaco y el 18'9% dijo que fumaban tabaco para mantener y prolongar los efectos del cannabis [9]. Este hecho, que se ha comprobado en estudios con animales, demuestra que la nicotina aumenta la discriminación del tetrahidrocannabinol (THC) [10] y que mejora algunos de los efectos del THC y de los cannabinoides sintéticos [11-17]. En definitiva, unos pocos estudios afirman que no hay interacciones, o que estas son negativas (p. e. [18]). Un ensayo clínico en humanos concluyó con que la nicotina mejora el "colocón" del cannabis en todos los sujetos, causando mayor estimulación en el sexo masculino y mayor sedación en el femenino [19].

### Farmacocinética del tabaco

Los elementos subyacentes de este fenómeno siguen siendo desconocidos. La literatura está llena de estudios acerca de la mecánica de los efectos del cannabis sobre el tabaco, pero son escasos los que lo analizan a la inversa. Varios autores han propuesto un mecanismo farmacocinético, compuesto por las cuatro fases características de absorción, distribución, biotransformación y eliminación [20].

1. La absorción del THC puede ser mejorada mediante mezclando tabaco al hachís. El tabaco ayuda al hachís a permanecer encendido, sirve como relleno y suaviza la inhalación de hachís de mala calidad [21]. Van der Kooy et al. documentaron una mejoría de la eficacia de la combustión (cantidad de THC liberada por gramo de cannabis, medido en una máquina de fumar) [22], llegando a la conclusión de que la mezcla de cannabis

y tabaco al 50% podría dar lugar a una inhalación de una cantidad de THC similar al de un cigarrillo 100% de cannabis.

2. La distribución del THC en sangre y cerebro puede verse alterada por ciertos componentes del tabaco (nicotina e hidrocarburos aromáticos policíclicos) por competición por la albúmina y las lipoproteínas del plasma. Además, determinados componentes del tabaco pueden alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica [1].

3. El mecanismo de biotransformación fue propuesto por Starks [24], quien sugirió que el tabaco transforma el cannabidiol en THC, lo que parece poco probable. Dos enzimas del citocromo P450, la CYP2C9 y la CYP3A4, biotransforman el THC en el metabolito activo 11-OH-THC y en el metabolito inactivo THC-COOH [20]. La nicotina no puede alterar estas enzimas (la CYP2B6 es la principal enzima que metaboliza la nicotina), pero otros componentes del tabaco sí podrían hacerlo. En apoyo de esta hipótesis, fumar un porro con un contenido en THC de 29 mg al que se le ha añadido tabaco produce un pico del ratio THC-COOH / 11-OH-THC de 3'4 (datos a partir de [23]), mientras que fumar un porro con aproximadamente la misma cantidad de THC pero sin tabaco da lugar a uno del 6'4 (datos a partir de [25]) - casi el doble de la cantidad de metabolito inactivo.

4. La eliminación del THC a través de heces y orina podría verse afectada por el tabaco, por un mecanismo desconocido.

### Farmacodinámica del tabaco

En lugar de la farmacocinética, McPartland et al. [1] propusieron que el tabaco altera la farmacodinámica del THC (es decir, objetivos y mecanismo de acción). Valjent et al. [12] sostuvieron que los efectos de la nicotina y THC no se limitan a un efecto aditivo, sino que propusieron una interacción sinérgica entre los sistemas endocannabinoide y nicotínico. Los efectos sinérgicos se ponen de manifiesto en los estudios donde son administrados simultáneamente la nicotina y los cannabinoides, mientras que la sensibilización de los efectos se observa al administrar una dosis previa de nicotina y comprobar cómo se alteran los efectos de los cannabinoides suministrados después. Fruto de la sinergia entre estos sistemas incluyen:

- regulación al alza de receptores y ligandos;
- interacción y dimerización a nivel de receptores;
- liberación de terceros neurotransmisores, tales como el óxido nítrico;
- interconexión a la baja de la transducción de las señales.

La nicotina puede regular a la baja la densidad de receptores cannabinoides del cerebro, por lo que el individuo aumenta su sensibilización a los efectos de los cannabinoides [26, 27]. La nicotina puede aumentar los niveles de los ligandos endocannabinoide (AEA y 2-

AG) en algunas regiones del cerebro [28, 29]. Los endocannabinoides son sustitutos del THC en estudios de discriminación de drogas en animales [29, 30]. Dada la capacidad de los receptores cannabinoide (CB1) para interactuar con otros receptores [31, 32], es tentador especular que CB1 y nAChR forman un heterodímero. Se ha demostrado que la combinación de drogas cannabinoideas y nicotínicas libera terceros neurotransmisores (por ejemplo, el óxido nítrico) y, posiblemente, afectan a la baja a los mecanismos del segundo mensajero [12, 18]. La interacción del cannabis, los endocannabinoides y la nicotina, sin duda, varía según la especie, el sexo, la edad, la región y el cerebro. Los múltiples efectos de la nicotina pueden ser debidos a la heterogeneidad de las subunidades que componen los nAChR y al polimorfismo expresado en la población general de un único nucleótido (SNPs). Esta heterogeneidad se complica con la regulación a la baja por parte de los nAChR, el tráfico de agonista y la modulación de la síntesis endógena de ACh por los agentes colinérgicos exógenos [33].

### Inhibición de la acetilcolinesterasa

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima que cataboliza la ACh. Los agentes que bloquean la AChE (anti-AChE) aumentan la ACh sináptica y, por tanto, mejoran la señalización nAChR. El bloqueo AChE también aumenta la señalización de los receptores ACh muscarínicos (mAChRs). Ocho estudios *in vitro* demostraron que los agonistas mAChR, como la ACh, la pilocarpina, el carbacol y la oxotremorina, aumentan efectivamente la liberación endocannabinoide y la consiguiente señalización CB1 (véase revisión en [1]). Los estudios en animales han demostrado que la pilocarpina y la oxotremorina incrementan los efectos del THC [10, 34].

Sobre la base de las pruebas de que los agonistas nAChR y mAChR incrementan los efectos de los cannabinoideas, podemos predecir que los compuestos anti-AChE actúan de forma similar. Pero aparentemente no lo hacen. En estudios con animales, la fisostigmina (anti-AChE, así como una mezcla de agonistas nAChR y mAChR y un agonista nAChR alostérico) enigmáticamente disminuyeron la discriminación [35], la sedación [36] y el déficit de memoria provocado por el THC [37, 38]. Según un informe clínico, la fisostigmina aminoró el "colocón", la taquicardia, el enrojecimiento de los ojos y la sequedad de boca causada por el THC, aunque el paciente experimentó una mayor sedación [39].

La raíz de cáalamo (*Acorus calamus*) contiene beta-azarona, un compuesto anti-AChE [40]. Informes de la literatura gris afirman que el cáalamo disminuye el efecto cannabimimético (p. e. [41]). Añadir una "pizca" de cáalamo seco en polvo a una pipa de cannabis proporciona "claridad mental y mejoría de la memoria" [42, 43]. En la antigua India ya era práctica añadir cáalamo al cannabis; según textos médicos ayurvédicos,

el cáalamo "balancea" y "neutraliza los efectos secundarios tóxicos" del cannabis [44]. El uso ayurvédico del cáalamo como sedante contradice al que hacían los indios Cree de Norteamérica como estimulante, discrepancia que puede deberse a las diferencias farmacológicas entre el cáalamo ayurvédico de Asia y el de América. [45].

### Conclusiones

Los estudios en animales [17] y el anecdotario humano [1] indican que añadir tabaco al cannabis aumenta los beneficios terapéuticos de éste. Los médicos deben desaconsejar dicha práctica. El uso del cannabis por sí solo conlleva riesgos, pero al añadirle tabaco aumenta enormemente los efectos adversos. La mezcla de cannabis y tabaco puede ser considerado como una "puerta de entrada" a la dependencia de este, provocando una inversión de la secuencia típica de inicio en el consumo de estas sustancias [46]. Proporcionar a los pacientes un cannabis de mejor calidad podría servir como alternativa a la adulteración; un suministro legalizado y regularizado podría solucionar el problema. Los cultivadores de Cannabis autorizados podrían modular el efecto colinérgico del propio Cannabis; la planta produce de forma natural muchas sustancias anti-AChE, entre las que se encuentran el óxido limoneno, el  $\alpha$ -terpineno, el  $\gamma$ -terpineno, el terpinen-4-ol, el carvacrol, la l-carvona, la d-carvona, la 1,8-cineola, el p-cimeno, el fencono, el pulegono y el pulegone-1,2-epóxido [47-50].

### Declaración de conflicto de intereses

El autor desempeñó con anterioridad el cargo de consultor de GW Pharmaceuticals ([www.gwpharm.com/](http://www.gwpharm.com/)).

### Referencias

1. McPartland JM, Blanchon D, Musty RE. Cannabis adulterated by cholinergic agents: a systematic review framed by a case series. *Addict Biol* 2008;13(3-4):411-5.
2. Rheede HA. *Kalengi-cansjava and Tsjerucansjava. Hortus Malabaricus* 1690;10:119-20.
3. Ainslie W. *Materia indica, or, some account of those articles which are employed by the Hindoos*. Vol. 2. London: Longman Rees Orme Brown & Green, 1826.
4. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*); Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal* 1838-1840:71-102, 421-61.
5. Fishbein M. Effects of cannabis. *JAMA* 1933; 100:601.
6. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer

- pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003; 102:211-6.
7. Atha MJ. Cannabis use in Britain. Independent Drug Monitoring Unit web site 2004.
  8. Soldz S, Huysen DJ, Dorsey E. The cigar as a drug delivery device: youth use of blunts. *Addiction* 2003;98:1379-86.
  9. Tullis LH, DuPont R, Frost-Pineda K, Gold MS. Marijuana and tobacco: a major connection? *J Addict Dis* 2003;22:51-62.
  10. Solinas M, Scherma M, Tanda G, Wertheim CE, Fratta W, Goldberg SR. Nicotinic facilitation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) discrimination involves endogenous anandamide. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:1127-34.
  11. Pryor GT, Larsen FF, Husain S, Braude MC. Interactions of delta9-tetrahydrocannabinol with d-amphetamine, cocaine, and nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;8:295-318.
  12. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002;135:564-78.
  13. Balerio GN, Aso E, Maldonado R. Role of the cannabinoid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:504-13.
  14. Le Foll B, Wiggins M, Goldberg SR. Nicotine pre-exposure does not potentiate the locomotor or rewarding effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in rats. *Behav Pharmacol* 2006;17:195-9.
  15. Marco EM, Llorente R, Moreno E, Biscaia JM, Guaza C, Viveros MP. Adolescent exposure to nicotine modifies acute functional responses to cannabinoid agonists in rats. *Behav Brain Res* 2006;172:46-53.
  16. Jafari MR, Golmohammadi S, Ghiasvand F, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Influence of nicotinic receptor modulators on CB2 cannabinoid receptor agonist (JWH133)-induced antinociception in mice. *Behav Pharmacol* 2007;18:691-7.
  17. Jafari MR, Ghiasvand F, Golmohammadi S, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Influence of central nicotinic receptors on arachidonylcyclopropylamide (ACPA)-induced antinociception in mice. *Int J Neurosci* 2008;118:531-43.
  18. Smith AD, Dar MS. Behavioral cross-tolerance between repeated intracerebellar nicotine and acute {Delta}9-THC-induced cerebellar ataxia: role of cerebellar nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:243-53.
  19. Penetar DM, Kouri EM, Gross MM, McCarthy EM, Rhee CK, Peters EN, Lukas SE. Transdermal nicotine alters some of marijuana's effects in male and female volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:211-23.
  20. Grotenhermen F. Clinical pharmacokinetics of cannabinoids. *J Cannabis Ther* 2003;3(1):3-51.
  21. Clarke RC. *Hashish!* Los Angeles: Red Eye Press 1998.
  22. van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol* 2008; [Epub ahead of print].
  23. Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, Leenders ME, Meulenbelt J. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;201(2): 171-81.
  24. Starks M. *Marijuana Potency*. Berkeley, CA: And/Or Press, 1977.
  25. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;16:276-82.
  26. Izenwasser S. Differential effects of psychoactive drugs in adolescents and adults. *Crit Rev Neurobiol* 2005;17:51-67.
  27. Marco EM, Granstrem O, Moreno E, Llorente R, Adriani W, Laviola G, Viveros MP. Subchronic nicotine exposure in adolescence induces long-term effects on hippocampal and striatal cannabinoid-CB1 and mu-opioid receptors in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;557:37-43.
  28. Gonzalez S, Cascio MG, Fernandez-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002;954:73-81.
  29. Solinas M, Scherma M, Tanda G, Wertheim CE, Fratta W, Goldberg SR. Nicotinic facilitation of delta9-tetrahydrocannabinol discrimination involves endogenous anandamide. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:1127-34.
  30. Wiley JL, LaVecchia KL, Karp NE, Kulasegram S, Mahadevan A, Razdan RK, Martin BR. A comparison of the discriminative stimulus effects of delta(9)-tetrahydrocannabinol and O-1812, a potent and metabolically stable anandamide analog, in rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 2004; 12:173-9.
  31. Kearn CS, Blake-Palmer K, Daniel E, Mackie K, Glass M. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: a mechanism for receptor cross-talk? *Mol Pharmacol* 2005;67:1697-704.
  32. Ferre S, Goldberg SR, Lluís C, Franco R. Looking for the role of cannabinoid receptor heteromers in striatal function. *Neuropharmacology*. 2008 Jul 19. [Epub ahead of print]

33. Viveros MP, Marco EM, File SE. Nicotine and cannabinoids: parallels, contrasts and interactions. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1161-81.
34. Pertwee RG, Ross TM. Drugs which stimulate or facilitate central cholinergic transmission interact synergistically with delta-9-tetrahydrocannabinol to produce marked catalepsy in mice. *Neuropharmacology* 1991;30:67-71.
35. Browne RG, Weissman A. Discriminative stimulus properties of delta 9-tetrahydrocannabinol: mechanistic studies. *J Clin Pharmacol* 1981;21: 227S-34S.
36. Jones BC, Consroe PF, Laird HE, 2nd. The interaction of delta9-tetrahydrocannabinol with cholinomimetic drugs in an agonist-antagonist paradigm. *Eur J Pharmacol* 1976;38:253-9.
37. Braida D, Sala M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats. *Neuroreport* 2000;11:2025-9.
38. Mishima K, Egashira N, Matsumoto Y, Iwasaki K, Fujiwara M. Involvement of reduced acetylcholine release in Delta9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory in the 8-arm radial maze. *Life Sci* 2002;72:397-407.
39. Freemon FR, Rosenblatt JE, MK EL-Y. Interaction of physostigmine and delta-9-tetrahydro-cannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:121-6.
40. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M, Houghton PJ. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity of the essential oil from *Acorus calamus* and its main constituents. *Planta Med* 2007;73:283-5.
41. Batchelder T. Cannabis sativa and the anthropology of pain. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 2004;247/248:156-63.
42. Bittersweet. Proper use of *Acorus calamus*. *Erowid Experience Vaults* (website) 2001: [www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=8800](http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=8800).
43. Christie R. Try calamus root powder with cannabis. *The Hawai'i Cannabis Ministry Forum*, 2003.
44. Lad V. *Textbook of Ayurveda*. Albuquerque, NM: Ayurvedic Press, 2000.
45. Ott J. *Pharmacotheon: Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History* Kennewick, WA: Natural Products Co, 1993.
46. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005;100:1518-25.
47. Gill EW, Paton WDM, Pertwee RG. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of Cannabis. *Nature* 1970;228:134-6.
48. Mechoulam R, Burstein SH. *Marijuana; chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects*. New York: Academic Press, 1973.
49. McPartland JM, Pruitt PL. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med* 1999;5:57-62.
50. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther* 2001;1:103-32.