

Temática: ¿Cuáles son los efectos de la marihuana en la salud?

Efectos de la marihuana sobre el sistema inmunológico: el caso de las hepatitis virales y VIH.

Dr Octavio Campollo Rivas

Profesor investigador titular

Centro de Estudios de alcoholismo y adicciones

CUCS, Universidad de Guadalajara; Consejo estatal contra las adicciones de Jalisco (CECAJ).

RESUMEN

Los diferentes tipos de cannabinoides tienen efectos sobre el sistema inmunológico dependiendo tanto del tipo del cannabinoide como del uso y dosis utilizada. Los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados equívocos en el sentido de que existen diferencias de los resultados dependiendo de varios factores como: tipo de investigación (básica o experimental y clínica), dosis utilizada, tiempo de uso y, particularmente, el tipo de cannabinoide estudiado.

Una de las preguntas que se ha hecho nuestro grupo de investigación es sobre cual es el efecto del uso de la marihuana en personas que se encuentran infectadas por virus como los de la hepatitis por un lado, y por otro lado, que efecto tiene el uso de la marihuana en pacientes que presentan el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis (coinfección). La información preliminar con la que contamos, proveniente de estudios epidemiológicos que hemos realizado en pacientes adictos a drogas y en pacientes coinfectados

con virus VIH y virus de la hepatitis muestran resultados equívocos. Se plantea la necesidad de investigar específicamente como afecta el uso de la marihuana en personas que están infectadas por el VIH y/o los virus de la hepatitis.

Introducción

Los diferentes tipos de cannabinoides tienen efectos sobre el sistema inmunológico dependiendo tanto del tipo del cannabinoide como del uso y dosis utilizada. Los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados equívocos en el sentido de que existen diferencias de los resultados dependiendo de varios factores como: tipo de investigación (básica o experimental y clínica), dosis utilizada, tiempo de uso y, particularmente, el tipo de cannabinoide estudiado.

Una de las preguntas que se ha hecho nuestro grupo de investigación es sobre cual es el efecto del uso de la marihuana en personas que se encuentran infectadas por virus como los de la hepatitis por un lado, y por otro lado, que efecto tiene el uso de la marihuana en pacientes que presentan el virus del VIH y el virus de la hepatitis (coinfección). Hasta el momento, no hay una respuesta clara a esta pregunta pero debería investigarse ya que existe un número significativo de pacientes con VIH positivo y también porque es ya conocido que los usuarios de drogas o sustancias tienen conductas de alto riesgo con mayor frecuencia que la población general por lo cual tienen a su vez mayor riesgo de contraer virus de las hepatitis.

EFFECTOS DE LOS CANNABINOIDES SOBRE EL SISTEMA INMUNOLOGICO

Fisiología

Se sabe que las células del sistema inmune cuentan con receptores de cannabinoides, particularmente del tipo CB2 el cual comparte 44 % de homología con el receptor CB1 y se expresa 10 a 100 veces mas que este último (Arévalo-Martín). Su expresión es mayor en los linfocitos B, las células asesinas naturales (NK), los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos T CD8 y T CD4 (Gallegue, Arevalo-M). Debido a ello los endocannabinoides (cannabinoides de origen endógeno) tienen efectos inmunomoduladores en la mayoría de las células inmunes. Algunos efectos inhibitorios se traducen en la supresión de la actividad celular (Klein), inhibición de la producción de TNF alfa, IL-6, e IL-8. En términos generales la activación del sistema endocannabinoide tiende a limitar la actividad del sistema inmune al disminuir la liberación de citocinas proinflamatorias, la actividad de los neutrófilos y la replicación de linfocitos T y B (De la fuente). Los endocannabinoides disminuyen la proliferación de linfocitos pero en concentraciones muy bajas aumentan su replicación (Lee).

Estudios experimentales

Los agonistas del CB2 disminuyen la adhesión de leucocitos y éstos como la hidrolasa amida disminuyen las interleucinas y factores proinflamatorios y favorecen los factores antiinflamatorios en los astrocitos (Saito).

En cuanto a los macrófagos, que son las células encargadas de fagocitar, destruir y procesar elementos extraños, se ha encontrado en macrófagos peritoneales y líneas celulares en cultivo una disminución en su función al disminuir la quimiotaxis, la fagocitosis, la expresión de mediadores inflamatorios, la capacidad de citólisis y la presentación de antígenos (Arevalo-M)

En relación a la activación de los receptores CB2 en el sistema inmune se ha encontrado que las dosis de cannabinoides efectivas para suprimir la actividad inmune son 10 veces mayores a las concentraciones que presentan los fumadores de marihuana (Arevalo-M).

Las citocinas son proteínas solubles producidas en diferentes células inmunológicas que juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune. El tetrahidrocannabinol (THC) aumenta la movilización de las citocinas IL-1, IL-6 y TNF alfa. No obstante la adición de THC a macrófagos in vitro disminuyó la producción de TNF alfa. El THC disminuye la producción de citocinas asociadas al fenotipo Th1 como son el IFN gamma y la IL-12 y aumenta la producción de citocinas asociadas al fenotipo Th2 como la IL-4. Por lo tanto los cannabinoides aumentarían la inmunidad celular y disminuirían la inmunidad humoral. Sin embargo, esta situación podría ser positiva en alteraciones autoinmunes como puede ser el caso de algunas enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central tales como la esclerosis múltiple (Arevalo-M).

Estudios clínicos

En sujetos fumadores de marihuana se ha encontrado una disminución de la capacidad proliferativa de los linfocitos y un aumento en el porcentaje de linfocitos T CD4 aunque sin una alteración en la función inmunológica (Arévalo-M). Aparte se ha observado una disminución en los anticuerpos específicamente del tipo IgG y aumento en la IgD e IgE (Arevalo-M, Keen) .Por otro lado en fumadores de hachís se encuentra una alteración a la respuesta de inmunización con eritrocitos de carnero (Arevalo-M).

Los cannabinoides y el hígado

Existen muy pocos estudios tanto básicos y sobre todo clínicos sobre el efecto de los cannabinoides en el hígado. En el caso del padecimiento conocido como *esteatosis hepática* en donde existe una infiltración de grasa en el hígado no está claro que papel pueden tener pero sí hay que tomar en cuenta que en pacientes con obesidad, que es un problema de salud en México, es frecuente encontrar la esteatosis hepática. Como es sabido, el sistema endocannabinoide en el ser humano participa en la regulación del metabolismo energético (de la Fuente) por un lado. Por otro lado, el hígado contiene receptores de cannabinoides tipo CB1, al igual que los adipocitos. Los endocannabinoides activan los receptores CB1 de hepatocitos en cultivo lo cual a su vez regula a la baja la producción de adiponectina la cual produce sensibilidad a la insulina. Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, diabetes

mellitus de tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria. No hay estudios más avanzados al respecto en usuarios de marihuana pero es imperante llevarlos a cabo por la prevalencia de la obesidad en nuestro país.

Por otro lado, el hígado es abundante en las llamadas células estelares que tienen un origen inmunológico y participan en los procesos de inflamación y reparación del hígado. Dichas células expresan ambos receptores CB1 y CB2 cuya acción parece ser paradójica. Aparte, la activación de los receptores CB2 disminuye la síntesis de tejido fibroso. En el caso de las hepatitis virales, en un estudio de 270 pacientes con hepatitis c crónica, los que fumaban marihuana diario presentaban mayor riesgo de presentar fibrosis (Zamora). En caso de confirmar lo anterior debería evitarse el uso de la marihuana en esa enfermedad. No obstante, no es posible en este momento dilucidar con exactitud los efectos a largo plazo del uso de la marihuana o de sus principales componentes en los diferentes padecimientos que afectan al hígado y por ello es muy importante investigar los efectos que puede producir el uso de marihuana con fines recreativos sobre los diferentes padecimientos que afectan dicho órgano.

OBSERVACIONES PRELIMINARES Y PLANTEAMIENTO

En el caso de enfermedades como las hepatitis virales existe un proceso inflamatorio en las células hepáticas que lleva a la destrucción de las mismas con alta producción de fibrina que se manifiesta por

fibrosis y que en un número significativo de casos se hacen crónicas conduciendo a la cirrosis hepática. Por otro lado hay grupos de pacientes como los VIH positivos que por diversos factores incluyendo el uso de drogas y conductas de alto riesgo se infectan con virus de hepatitis a tal grado que en la actualidad la mortalidad de este grupo ya no es tanto por infecciones sistémicas sino por insuficiencia hepática relacionada con las hepatitis. Nuestras observaciones (no publicadas) realizadas en diferentes estudios clínicos en pacientes con hepatitis crónicas, con infección por VIH y con usuarios de drogas (Roman, Panduro, Torres, Campollo) han mostrado evidencia de cambios inflamatorios en el hígado discordantes con la evolución de los pacientes particularmente en los casos que hay antecedentes de uso de drogas y en particular de marihuana. No existe una explicación clara sobre este fenómeno y no se sabe si el efecto de la marihuana en los padecimientos mencionados es pro o anti-inflamatorio. Por ende, se desconoce cuáles pueden ser los efectos del uso de la marihuana en pacientes con ese tipo de enfermedades y por lo tanto es difícil predecir y más aun **prevenir** las consecuencias de su uso. Lo anterior se ha planteado y cuestionado tanto en foros especializados con grupos de expertos en enfermedades del hígado y en foros de adicciones con expertos en efectos de la marihuana y no hay una explicación a las respuestas paradójicas que hemos observado en los grupos de pacientes mencionados a excepción de una publicación en el caso de cirrosis hepática por virus C (Hezode).

CONCLUSION

A pesar de que la mariguana es utilizada por grandes grupos de población en diferentes partes del mundo (Volkow), todavía se desconocen muchos de los posibles efectos de su uso a largo plazo (Di Marzo). Es imperante que se establezcan políticas públicas que protejan a los usuarios de mariguana y prevengan consecuencias que pueden ser fatales como en el caso de la cirrosis hepática en el peor de los casos.

BIBLIOGRAFIA

Arévalo-Martin A, Molina-Holgado E, Guaza C. Acciones de los cannabionoides sobre el sistema inmunitario. En: Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad Española de investigación sobre cannabinoides. Madrid, 2002.

Campollo, O, S Roman, A Panduro, G Hernández, J Cunningham. et al. Non-injection drug use and hepatitis C among drug treatment clients in West central Mexico Drug and Alcohol Depend, 2011; 123: 269– 272

De la Fuente JR. (Coord). Marihuana y salud. Fondo de cultura económica, Academia Nacional de Medicina, UNAM. México, 2015 .

Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. Curr Opin Lipidology 2007; 18:129-140

Gallegue S. et al. European Journal of Biochemistry 1995; 232: 54-61

Klein TW et al. Journal of Leukocyte Biology 2003; 74: 486-493

Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42:63-71.

Keen II L, Pereira D, Latimer W. Self-reported lifetime marijuana use and interleukin-6 levels in middle-aged African-americans. *Drug and Alcohol Depend* 2014; 140:156-150

Lee M, Yang KH, Kaminski NE. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 275: 529-536

Panduro A., Mandonado-G M, Fierro N, Roman S. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America. *Antiviral Therapy* 2013; 18: 475-484

Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5846-53

Saito VM, Rezende RM, Texeira AL. *Current Neuropharmacology* 2012; 10: 159-166

Torres-B R, Bastidas-R B, Maldonado-G, Panduro A, ET al. Occult hepatitis B in mexican patients with HIV, an analysis using nested polymerase chain reaction. *Ann hepatology* 2006; 5:34-40

Volkow N. Baler R, Compton W ET al. Adverse health effects of marihuana use. *N. Engl J Med* 2014; 370:2219-27

Zamora D, Ponciano G, Chávez N, Mendez N. The endocannabinopide system in chronic liver disease. *Annals hepatol* 2005; 4: 248-254