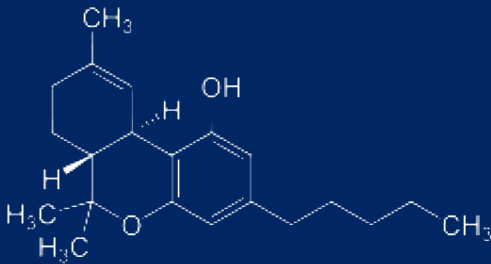


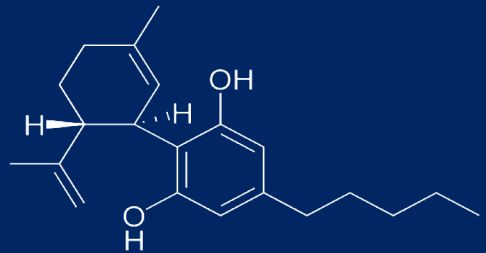
EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance



THC



CBD



EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-697-2394-4

Depósito Legal: M-11681-2017

Edita:

Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad
Complutense de Madrid

Imprime:

Reprografía Digital y Servicios CEMA,S.L.

C/ Resina, 13-15, nave 2-5 Madrid 28021.

Todos los derechos reservados. Este libro no podrá ser reproducido por ningún medio, ni total ni parcialmente, sin el previo permiso escrito del coordinador y del editor.

Prólogo

Cada vez aparecen más publicaciones científicas que describen los efectos positivos de los cannabinoides en modelos animales desarrollados para el estudio de determinadas enfermedades. En algunos casos, incluso hay ensayos clínicos que refuerzan su posible utilización en el tratamiento médico. Pero para que estos compuestos puedan ser prescritos necesitan cumplir una serie de requisitos que avalen su eficacia y seguridad a la hora de proceder a su administración. Premisa que muy pocos de ellos cumplen en estos momentos

Algunos pacientes, en los que el tratamiento que reciben ha fracasado, la búsqueda de terapias alternativas les lleva a la utilización de preparaciones procedentes del cannabis. Para ello suelen recurrir a fuentes de información alternativas como Internet, que en algunas ocasiones no son lo suficientemente fiables. Además, el que no se conozca con precisión la composición de los preparados utilizados dificulta la reproducibilidad de los resultados buscados. El uso de pesticidas y otros agentes químicos para el cultivo de la planta, o de disolventes orgánicos para la extracción de sus principios activos puede ser peligroso para la persona que lo toma y más en aquellas ocasiones en las que su estado de salud está siendo alterado por la enfermedad.

También hay que tener en cuenta que su uso incontrolado, o su utilización en combinación con los fármacos que le hayan sido prescritos al paciente puede crear problemas adicionales, en aquellos casos en los que aparezcan interacciones entre los preparados cannábicos y los medicamentos estándar consumidos.

Es innegable la existencia en estos momentos de una ingente cantidad de información sobre las posibles aplicaciones

terapéuticas de los cannabinoides. Pero, en algunos casos, las expectativas creadas desbordan la frontera de lo estrictamente científico o clínico.

Por lo tanto, nos encontramos ante un tema de evidente actualidad en el que se hace necesario conocer con exactitud las propiedades medicinales de estos compuestos y los posibles riesgos asociados a su administración incontrolada.

Este es el motivo que nos ha llevado a presentar en este libro el estado actual de la investigación sobre aquellas patologías en las que aparece implicado el sistema endocannabinoide y para cuya curación podrían utilizarse los cannabinoides. Para su realización se ha contado con la colaboración de expertos en el tema, que han actuado con plena libertad a la hora de exponer sus opiniones personales sobre el mismo.

Solo nos queda por decir que el libro que vais a leer, ha sido escrito con la esperanza de que sea olvidado lo más pronto posible. La frase puede parecer desconcertante, pero esta basada en que los autores somos conscientes de las limitaciones de nuestros conocimientos sobre el tema y que el rápido avance de la Ciencia modificará mañana mismo lo que pensábamos que era cierto ayer.

Nuestro deseo es que este libro sea reescrito cada día, para que siga siendo útil a las personas interesadas en su lectura. En este empeño tenemos que participar todos. Los lectores están llamados a colaborar en las modificaciones de su contenido, para tratar de conseguir su constante actualización.

Para lograrlo, se irán incorporando periódicamente al texto los mensajes recibidos sobre aquellos datos que sean erróneos o que no hayan sido recogidos en el libro. Solo ponemos dos condiciones, que estén bien documentados y que no estén dirigidos a crear polémicas sino a resolver problemas. Ello lo ira convirtiendo en un libro colectivo, capaz de cumplir los objetivos planteados al inicio de su escritura.

Cannabinoides y sistema endocannabinoide

1

M.R. Pazos Rodríguez y P. Grandes Moreno

1.1. Introducción

El Sistema Endocannabinoide o Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) se define como un complejo sistema endógeno de señalización que está ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos e interviene en múltiples vías metabólicas regulando de forma versátil la fisiología celular. Este sistema está constituido por los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides, las enzimas responsables de la síntesis e inactivación de los mismos y las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides, así como los sistemas de transporte (Lu y Mackie, 2016).

Los cannabinoides endógenos son lípidos de señalización considerados moléculas promiscuas, ya que activan no sólo los típicos receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂, ambos acoplados a proteínas G, sino que también actúan sobre otros receptores, como el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1, *transient receptor potential channel*), los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs, *peroxisome proliferator-activated receptors*), la subunidad $\alpha 1$ del receptor de glicina y la subunidad $\beta 2$ del receptor GABA-A entre otros (Katona y Freund, 2012). La amplia distribución de sus numerosos componentes y las características particulares del SCE determinan que la regulación fisiológica que ejerce, así como la farmacología cannabinoide, sean muy complejas. El modo de acción de los endocannabinoides es paracrino y autocrino, posiblemente también endocrino; y debido a su naturaleza lipídica son capaces de difundir y atravesar membranas; de ellos, los principales y mejor estudiados son la *N*-araquidonil etanolamina o

anandamida (AEA) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), aunque también se han descubierto diversas con propiedades similares.

Como consecuencia de esta complejidad y la extensa localización de los elementos que conforman el SCE en el organismo, la señalización endocannabinoide está integrada en redes de modulación de la fisiología general del organismo; regula procesos en todos los estadios de la vida (prenatal, pubertad, adolescencia, adulto, vejez); tiene una amplia distribución tisular, celular y subcelular (Macarrone y cols., 2015; Ligresti y cols., 2016) por lo que participa en numerosos procesos fisiológicos centrales y periféricos de vital importancia, tales como el apetito y la ingesta, la sensación de dolor, el estado de ánimo, la transmisión sináptica, la neuroprotección, la nocicepción, el control motor, la memoria y el aprendizaje, el miedo, el desarrollo neuronal, la inflamación, la liberación y acción hormonal, la sensibilidad a la insulina, la función cardiovascular, respiratoria y reproductiva, la modulación del sistema inmune; la formación ósea, el metabolismo energético y adiposo; las funciones celulares, como la arquitectura celular, la proliferación, la motilidad, la adhesión y la apoptosis (Ligresti y cols., 2016).

Por otra parte, los cannabinoides exógenos como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y los cannabinoides sintéticos, causan sus efectos biológicos a través de la interacción con los receptores cannabinoides. Por tanto, bajo el término “cannabinoide” se agrupan numerosas moléculas con estructuras químicas diferentes, pero que tienen en común la capacidad de actuar sobre los elementos constituyentes del SCE (Di Marzo y Pisticelli, 2015).

1.2. Endocannabinoides

Los agonistas endógenos de los receptores de cannabinoides conforman una amplia familia que tienen en común que son sintetizados a demanda y se liberan inmediatamente al exterior celular. Los endocannabinoides son compuestos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados de los cuales los más importantes son los dos derivados del ácido araquidónico, la AEA y el 2-AG (*Figura 1.1*), que pertenecen al grupo de las *N*-

aciletanolaminas (NAEs) y de los 2-monoacilgliceroles (MAGs), respectivamente. A pesar de las semejanzas en su estructura química, ambos ligandos son sintetizados y degradados por diferentes vías enzimáticas conformando una maquinaria mucho más compleja que la de los clásicos neurotransmisores (Fezza y cols., 2014). Además, las tres enzimas responsables de su biosíntesis, fosfolipasa D selectiva de N-acil-fosfatidil-etanolamina (NAPE-PLD) y diacilglicerol lipasas (DAGL) α y β , (para AEA y 2-AG, respectivamente), y de su inactivación hidrolítica (amidohidrolasa de ácidos grasos, FAAH, *fatty acid amide hydrolase*; y la monoacilglicerol lipasa, MGL; entre otras), determinan que la implicación fisiológica y fisiopatológica de ambos endocannabinoides sea distinta.

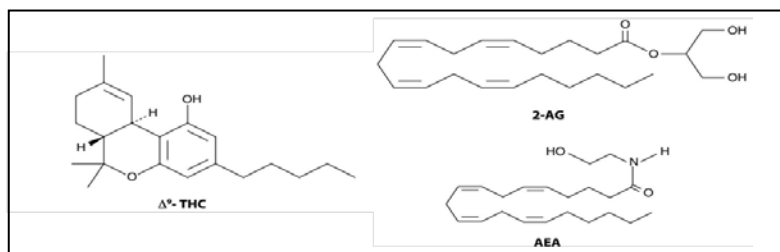


Figura 1.1. Estructura química del Δ^9 -THC, la AEA y 2-AG

La concentración de AEA en el cerebro es muy baja y, en general, es más manifiesta en regiones cerebrales con una elevada densidad de receptores de cannabinoides, como el hipocampo, la corteza cerebral o el estriado. Sin embargo, esta correlación no es exacta en todos los casos ya que otras regiones, como el tálamo o el tronco del encéfalo, poseen pocos receptores y, sin embargo, contienen mucha AEA (Felder y cols., 1998). La concentración de 2-AG en el cerebro es mayor que la de AEA existiendo una buena correlación entre el número de receptores cannabinoides y la concentración de 2-AG en las distintas regiones en las que ha sido estudiado (Sugiura y cols., 2006). En cuanto a su actividad farmacológica, el 2-AG se une a los receptores de cannabinoides CB_1 y CB_2 con una afinidad similar y los activa con una eficacia parecida; está implicado en la señalización retrógrada dependiente de CB_1 y es un importante metabolito intermediario en la síntesis de lípidos; por ejemplo, sirviendo de suministrador de ácido ara-

quidónico para la síntesis de prostaglandinas (Fezza y cols., 2014).

Por el contrario, la AEA tiene menor afinidad por el receptor CB₂ (débil agonista parcial/antagonista) que por CB₁ (agonista parcial), presentando una baja eficacia sobre ambos receptores y sólo en determinadas circunstancias causa la inhibición presináptica de la liberación de los neurotransmisores GABA y glutamato en el cerebro. La AEA también activa el canal catiónico TRPV1 no selectivo, integrante de la familia de los canales transitorios de receptores potenciales (TRP) activados por calor nocivo (>42°C), pH bajo (<6,0) y la capsaicina, componente activo del chili picante. También hay evidencias obtenidas *in vitro* de que la AEA antagoniza el canal TRP de melastatina tipo 8 (TRPM8), el cual es responsable de la sensación de frío inducida por el mentol y por temperaturas inferiores a 25°C. Por su parte, el canal de frío TRP tipo 1 de anquirina (TRPA1) activado por el aceite de mostaza, sólo es sensible a altas concentraciones de AEA (Pertwee, 2015). Asimismo, el 2-AG también activa TRPV1 aunque necesita concentraciones más elevadas que la AEA para producir el mismo efecto.

Se han descrito otros miembros de la familia de las NAEs, como la *N*-palmitoiletanolamina (PEA) con propiedades antiinflamatorias y la *N*-oleoiletanolamina (OEA) con propiedades supresoras del apetito, que comparten con los principales endocannabinoides muchas de las rutas de degradación, potenciando el efecto de los mismos a través de la inhibición competitiva de su hidrólisis o de la modulación alostérica de la unión de los endocannabinoides al receptor (Iannotti y cols., 2016). La actividad biológica de estas NAEs implica la activación de TRPV1 y PPAR α así como de CB₁. La OEA, PEA y 2-oleoilglicerol (2-OG) también activan el receptor GPR119 que se expresa sobre todo en páncreas humano y de rata; asimismo, OEA y PEA actúan sobre GPR55 a altas concentraciones. PEA carece de efectos sobre los receptores CB₁ del sistema nervioso central (SNC), por lo que tiene un interesante potencial de cara al desarrollo de nuevas terapias; de hecho, se emplea en el tratamiento del dolor neuropático y pélvico. La *N*-estearoiletanolamina (SEA) es otra NAE que controla el crecimiento celular, es antiinflamatorio, inmunomodulador, anti-noceptivo y reduce el apetito. Se han identificado recientemente

nuevos lípidos de cadenas de ácidos grasos, como el *N*-araquidonoilglicina (NArGly) y el *N*-araquidonoilserina (NArS). El primero sólo difiere de la AEA en la oxidación del carbono β ; es un ligando de GPR18 de alta afinidad, agonista parcial del receptor GPR92, potente inhibidor de la FAAH *in vitro* y ejerce un efecto neuroprotector a través de CB₂ y TRPV1 (Pertwee 2015).

Se han identificado otros compuestos ω -6 (n-6) de ácidos grasos, entre los que se encuentran *N*-dihomo- γ -linolenoiletanolamina (agonista débil de receptores de cannabinoides que se halla en diferentes tejidos y fluidos biológicos); 2-araquidonilglicerol éter (noladin éter; agonista de CB₁ y muy débil de CB₂ que afecta a la recaptación de AEA), *N*-araquidonildopamina (NADA) y el análogo *N*-oleildopamina que son agonistas de TRPV1 y PPAR γ ; *O*-araquidoniletanolamina (virodamina; *in vitro*: agonista parcial de CB₁ y agonista de CB₂; *in vivo*: antagonista de CB₁ e inhibidor débil de la recaptación de AEA). Además, noladin éter y virodamina interaccionan, al igual que la AEA, con PPAR α y el receptor huérfano GPR55.

Por otra parte, dos etanolaminas de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (n-3) son importantes metabólicamente: *N*-eicosapentaenoiletanolamina (EPEA) y *N*-docosahexaenoiletanolamina (DHEA). Estos dos compuestos también se consideran agonistas de los receptores de cannabinoides y PPAR γ , aunque su farmacología y relevancia biológica no ha sido aún estudiada en detalle (Pertwee 2015). Existen más compuestos estructuralmente relacionados con los endocannabinoides, como el *N*-acil del ácido palmítico y los derivados *N*- y *O*-acil del ácido oleico, que se hallan en mayor cantidad que la AEA y carecen de afinidad por los receptores de cannabinoides, a pesar de ser metabolizados por las mismas enzimas de síntesis y degradación que los endocannabinoides más comunes (Fezza y cols., 2014; Iannotti y cols., 2016).

1.3. Biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoide

Al igual que muchas otras moléculas bioactivas, la actividad de los endocannabinoides está controlada por sus niveles endógenos y, por tanto, por el balance entre los mecanismos de biosíntesis y degradación. Los endocannabinoides no se al-

macenan en vesículas clásicas, sino que se sintetizan y liberan “a demanda” por medio de la activación de receptores unidos a proteínas G (GPCR) o por despolarización celular (Katona y Freund, 2012). Sin embargo, estudios más recientes apuntan a un escenario más complejo ya que, por ejemplo, la AEA podría almacenarse en gotas lipídicas (adiposomas) y unirse a transportadores intracelulares (Iannotti y cols., 2016). Las rutas de síntesis y las vías catabólicas de la AEA y el 2-AG son de interés científico desde hace tiempo; a pesar de todo, su conocimiento sigue siendo incompleto. El número creciente de enzimas identificadas implicadas en la biosíntesis de AEA y NAEs, sugiere que el tono endógeno de AEA está sometido a una compleja red de reacciones enzimáticas (Figura 1.2). La N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NArPE) y los diacilgliceroles (DAG) junto con el ácido araquidónico actúan como los principales precursores biosintéticos de la AEA y el 2-AG, respectivamente (Fezza y cols., 2014).

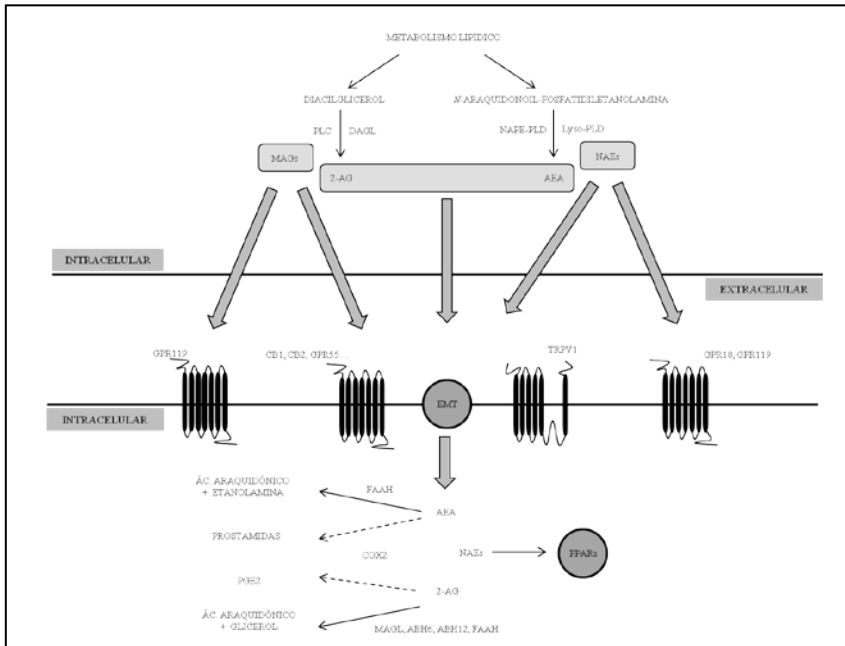


Figura 1.2. Biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides (Adaptada de Fernández-Ruiz, 2012 y Di Marzo y cols., 2015)

La producción de NArPE, que sirve como depósito de almacenamiento de la AEA, tiene lugar por la transferencia de ácido araquidónico desde la posición sn-1 de los fosfolípidos al átomo de nitrógeno de la fosfatidiletanolamina; por su parte, los precursores DAG necesarios para la síntesis de 2-AG derivan sobre todo de la hidrólisis del fosfatidilinositol catalizada por la fosfolipasa C y, en algunas células, por la hidrólisis del ácido fosfatídico. Las enzimas de biosíntesis de ambos endocannabinoides son: las DAG lipasas denominadas DAGL- α y DAGL- β selectivas para sn-1 y responsables de la biosíntesis de 2-AG en células y tejidos. La isoforma DAGL α es responsable de la producción de la mayor parte de 2-AG que interviene en la plasticidad sináptica del SNC adulto; la DAGL β sintetiza 2-AG en ciertas circunstancias y tiene un papel importante en la generación de 2-AG durante la respuesta inmune (Di Marzo y cols., 2015). La enzima NAPE-PLD, implicada en la síntesis de AEA, está muy conservada en la escala filogenética y cataliza la hidrólisis de NAPE presente en la membrana celular.

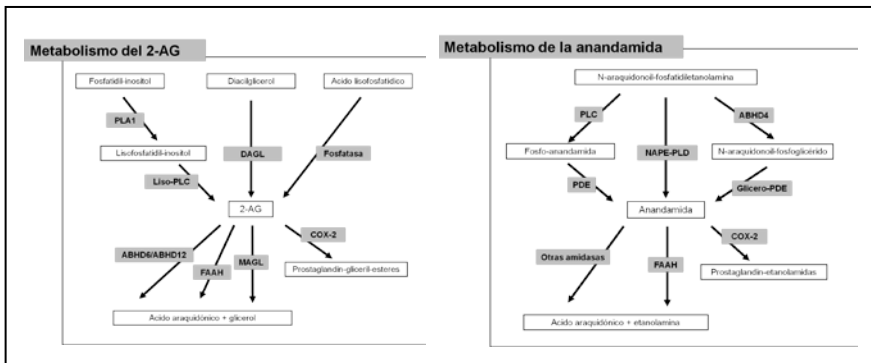


Figura 1.3. Principales rutas metabólicas del 2-AG y la AEA (Fernández-Ruiz, 2012)

La vida media de la AEA es muy corta ya que es rápidamente recaptada por un transportador de alta afinidad (AMT, *anandamide membrane transporter*) aún no caracterizado molecularmente, que está tanto en neuronas como en células gliales (Di Marzo y cols., 2015). Se han propuesto mecanismos alternativos de transporte, como la difusión pasiva controlada por FAAH, el secuestro intracelular, la formación de complejos anandamida-colesterol, o la endocitosis por caveolas. El 2-AG

tras ser liberado puede ser recaptado por el AMT y posteriormente degradado. Asimismo, se desconocen al día de hoy los mecanismos por los que los endocannabinoides alcanzan sus sitios de acción (receptores en la membrana de la terminal axónica, nuclear o mitocondrial). Algunos autores han propuesto un proceso específico por el que los endocannabinoides, según la dirección de su gradiente de concentración a través de la membrana plasmática, podrían ser captados por las células una vez que han activado los receptores o liberados por las mismas tras la biosíntesis de endocannabinoides. Tanto la AEA como el 2-AG son inactivados esencialmente por hidrólisis enzimática de sus amidas y sus uniones éster (*Figura 1.3*). Las enzimas responsables de estas reacciones son la FAAH para la AEA, y la MAGL para el 2-AG. FAAH es una serina-hidrolasa unida a membranas intracelulares que cataliza la hidrólisis de la AEA dando lugar a dos componentes fundamentales: el ácido araquidónico y la etanolamina (Fezza y cols., 2014). FAAH también degrada múltiples amidas de ácidos grasos, como PEA y OEA; ello tiene importantes implicaciones terapéuticas y experimentales, ya que la inhibición de FAAH aumenta los niveles de estas etanolaminas con acciones de amplio espectro independientes de los receptores de cannabinoides. Hay dos hidrolasas más que intervienen en la degradación de la AEA: la isoforma FAAH-2, y la *N*-aciletanolamina cisteína-amidohidrolasa lisosomal (NAAA).

Por su parte, la MAGL es una serina-hidrolasa que posee una tríada catalítica muy conservada en diferentes especies; convierte el 2-AG en ácidos grasos libres (ácido araquidónico) y glicerol. Hay otras dos serina-hidrolasas implicadas en la hidrólisis de 2-AG: el dominio 6 (ABHD6) y el dominio 12 (ABHD12) de α/β -hidrolasa (Fezza y cols., 2014). ABHD6 tiene acción antiinflamatoria y un importante papel funcional fuera del SNC, lo que limita su uso en el tratamiento de trastornos que afectan al cerebro. Por su parte, la pérdida por mutación de la función de ABHD12 causa en humanos el síndrome neurodegenerativo PHARC o neuropatía periférica tipo Fiskerstrand (polineuropatía, sordera, ataxia, retinosis pigmentaria y cataratas), de carácter autosómico recesivo.

Por otro lado, tanto la AEA como el 2-AG son catabolizados por lipooxigenasas y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), siendo además la AEA diana del citocromo P450. Se ha visto que los

productos de la degradación por lipooxigenasas de la AEA (hidroxianandamidas) son ligandos de los receptores CB₁, CB₂, PPARs y TRPV1, y también pueden interactuar con enzimas del sistema endocannabinoide. La degradación de AEA a través de la oxidación de COX-2 genera prostamidas cuyas acciones biológicas son independientes de los receptores de cannabinoides (Iannotti y cols., 2016). COX-2 además muestra preferencia por AEA sobre otras aciletanolaminas, por lo que la inhibición de COX-2 ofrece una vía más selectiva de aumento de AEA que la inhibición de FAAH. Asimismo, la prostaglandina E₂-glicerol éster generada por COX-2 potencia la transmisión y plasticidad sinápticas y produce hiperalgesia (Katona y Freund, 2012).

1.4. Receptores de cannabinoides

El principal responsable de las propiedades psicoactivas del *Cannabis* es el THC que fue aislado por Gaoni y Mechoulam en el año 1964. Hubo que esperar más de dos décadas hasta que se descubriera que los principios activos de la marihuana ejercen sus efectos psicotrópicos a través de la activación de una serie de receptores de membrana presentes en las células nerviosas. El primer receptor específico del THC, denominado receptor de cannabinoides tipo 1 o CB₁, fue identificado y posteriormente clonado tras el cribado de afinidad por THC de varios receptores huérfanos unidos a proteínas G que habían sido caracterizados previamente (Mechoulam, 2016). El segundo receptor cannabinoide, denominado CB₂, identificado por la técnica de clonación por homología, resultó ser bastante diferente de CB₁ tanto en la secuencia de aminoácidos como en su distribución en tejidos de mamífero. Ambos receptores poseen siete dominios transmembrana, un dominio amino-terminal extracelular y un dominio carboxilo-terminal intracelular. El receptor CB₁ contiene 472-473 aminoácidos organizados en una secuencia altamente conservada entre distintas especies. El receptor CB₂ presenta una homología global del 44% (68% en las regiones transmembrana) con el receptor CB₁. Existen otros receptores de cannabinoides, por ejemplo, el receptor huérfano GPR55 acoplado a proteínas G está presente en diversos tejidos y órganos humanos y de rata, incluido el cere-

bro, con una homología de secuencia con CB₁ y CB₂ inferior al 20% (Iannotti y cols., 2016). También hay evidencias de un receptor endocannabinoide vascular distinto de GPR55, CB₁ y CB₂.

1.5. Aproximaciones farmacológicas

Los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ están acoplados a proteínas G principalmente de tipo inhibidor Gi/o, a través de cuyas subunidades α inhiben la adenilato ciclasa, lo que da lugar a un descenso de los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) intracelular. Los cannabinoides también estimulan la ruta de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) involucrada en la regulación de fenómenos proliferativos y de diferenciación (Iannotti y cols., 2016). Los acontecimientos intracelulares típicos mediados por las proteínas Gi/o unidas a la activación del receptor CB₁ causan la inhibición de la mayoría de los canales de calcio dependientes de voltaje, entre ellos los tipos P/Q, N y L, así como el aumento de la conductancia al potasio. Ambos fenómenos contribuyen a la reducción de la excitabilidad neuronal y la supresión de la liberación de neurotransmisor. La activación del receptor CB₁ inhibe por tanto la liberación de GABA o glutamato e inhibe también la liberación de neuropéptidos por las terminales nerviosas (Katona y Freund, 2012). Existen evidencias de la capacidad de algunos agonistas de CB₁ de estimular directamente en algunos tipos celulares a) la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) por fosfolipasa C- β , con la consecuente liberación de inositol-1,4,5-fosfato (IP₃) y movilización de calcio intracelular del retículo endoplásmico rugoso, a través de mecanismos mediados por Gq/11 o Gi/o; b) la modulación de la cascada de señalización de la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K) por medio de Gi/o, de naturaleza positiva o negativa dependiendo del tipo celular, afectando de este modo a la vía de señalización Akt/proteína quinasa B.

Por otra parte, el receptor CB₁ recientemente identificado en mitocondrias señala a través de la activación de las proteínas G α i causando la inhibición de la adenilato ciclasa soluble, con la consecuente inhibición de la proteína quinasa A (PKA) y fosforilación dependiente de subunidades específicas

del sistema de transporte mitocondrial de electrones, lo que conlleva a un descenso de la respiración celular (Hebert-Chatelain y cols., 2016; Mendizabal-Zubiaga y cols., 2016). Estos receptores CB₁ mitocondriales regulan los procesos de memoria a través de la modulación del metabolismo energético mitocondrial estableciendo una conexión directa entre la actividad mitocondrial y la formación de memoria (Hebert-Chatelain y cols., 2016). Otros efectos de la señalización intracelular descritos para los receptores CB₁ y CB₂ son la liberación de óxido nítrico y la activación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), así como el aumento de la liberación de ceramida por CB₂ (Pertwee 2015).

1.6. Distribución de los receptores de cannabinoides

1.6.1. Receptor CB₁

El receptor CB₁ se localiza en órganos periféricos y en el SNC (Figura 1.4), siendo el receptor acoplado a proteínas G más abundante del cerebro.

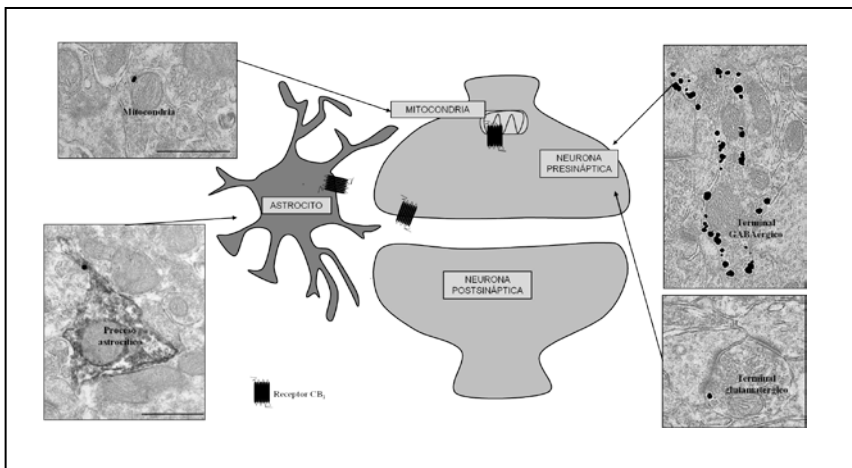


Figura 1.4. Distribución subcelular del receptor CB₁ en el SNC (Ana Gutiérrez, 2016)

La mayor densidad del receptor se encuentra en los ganglios basales (sustancia negra, globo pálido, estriado, núcleo entopeduncular), cerebelo e hipocampo; la densidad es más moderada en las capas I y IV de la corteza cerebral, y escasa en el hipotálamo, tronco del encéfalo y médula espinal (Tsou y *cols.*, 1998). La mayoría de los receptores de CB₁ se encuentran en las terminales axónicas y en los segmentos preterminales del axón, siempre fuera de la zona activa de la sinapsis. La expresión de CB₁ es especialmente manifiesta en las terminales de las interneuronas corticales e hipocámpales colecistoquinina positivas, siendo menor en neuronas glutamatérgicas y en células gliales (Katona y Freund, 2012; Lu y Mackie., 2016). Los receptores CB₁ también son muy abundantes en las neuronas espinosas de medio tamaño del estriado dorsal y ventral, en particular en los axones de la vía directa en el globo pálido. En el cerebelo, CB₁ se localiza en las fibras paralelas de las células granulares, las fibras trepadoras olivocerebelosas y en las células en cesto. En general, la distribución del receptor CB₁ está estrechamente ligada a los efectos farmacológicos que producen los cannabinoides (Katona y Freund, 2012; Lu y Mackie., 2016; Mechoulam, 2016). Por ejemplo, la gran densidad de este receptor en los ganglios basales se correlaciona con el efecto de los cannabinoides sobre la actividad locomotora, y en áreas hipocámpales y corticales sobre el aprendizaje, la memoria y su efecto anticonvulsivo.

El receptor CB₁ está presente a nivel periférico en el bazo y las amígdalas, corazón, próstata, útero, ovario y, a nivel presináptico, en terminales nerviosas simpáticas. Otras localizaciones periféricas del receptor CB₁ son el tejido adiposo, músculo, hígado, tracto gastrointestinal y páncreas (Macarrone y *cols.*, 2016). A nivel subcelular, el receptor CB₁ se localiza en mitocondrias del músculo estriado, cuya activación por THC reduce la respiración mitocondrial al igual que en el cerebro (Mendizabal-Zubiaga y *cols.*, 2016). Por ello, la intervención sobre el receptor CB₁ en el músculo estriado podría tener consecuencias metabólicas muy importantes todavía por explorar.

1.6.2. Receptor CB₂

El receptor CB₂ fue descrito por primera vez en bazo (Munro y cols., 1993) y durante muchos años se creyó que estaba localizado exclusivamente en células y tejidos periféricos relacionados con el sistema inmune, como el propio bazo, las amígdalas y en distintas células del sistema inmune (linfocitos B, aunque también en monocitos y linfocitos T) (Galiègue y cols., 1995). El receptor CB₂ también se expresa en células de otros tejidos y órganos periféricos como corazón, endotelio, hueso, hígado y páncreas. Sin embargo, algunos estudios publicados sobre la localización de CB₂ en el SNC son controvertidos (para refs.: Lu y Mackie., 2016). Los niveles de expresión de CB₂ en tejido nervioso son mucho más bajos que los de CB₁ donde se distribuye en células gliales principalmente, sobre todo en células de la microglía tras una respuesta neuroinflamatoria (Benito y cols., 2008; Di Marzo y cols., 2015; Lu y Mackie., 2016). De tal modo, CB₂ es un receptor altamente inducible, aumentando unas 100 veces después de una lesión tisular o durante un proceso inflamatorio.

Algunos autores han descrito la presencia de CB₂ en subpoblaciones neuronales muy concretas, como progenitores neurales, neuronas de corteza cerebral, hipocampo, globo pálido, áreas límbicas y mesencefálicas (Lanciego y cols., 2010; Zhang y cols., 2016). En cualquier caso, no se ha observado que su activación produzca efectos psicoactivos y parece ser el responsable de las propiedades inmunomoduladoras de la marihuana.

1.7. Fitocannabinoides

Las variedades de la planta *Cannabis* contienen aproximadamente 400 compuestos químicos diferentes, de los que más de 90 son fitocannabinoides que constituyen un grupo de componentes terpenofenólicos C₂₁ o C₂₂ (por las formas carboxiladas) clasificados en diez subclases, algunos de los cuales son productos de su degradación metabólica. Los fitocannabinoides más abundantes son el ácido delta-9-tetrahydrocannabinólico (THCA), el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido cannabinólico (CBNA), seguidos por el ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido cannabícroménico (CBCA) y el ácido cannabinodiólico (CBNDA). El THCA es el principal cannabinoide, el CBDA es el predomi-

nante en las fibras y el CBCA es más abundante en las plantas jóvenes (Andre y cols., 2016).

El THC, agonista parcial de ambos receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂, actúa además sobre otras dianas moleculares, ejerciendo un potente efecto antiinflamatorio, antineoplásico, analgésico, relajante muscular, antioxidativo neuronal y antiespasmódico. Sin embargo, los efectos adversos del THC (ansiedad, depresión, déficits colinérgicos, pérdida de memoria, inmunodepresión, entre otros) son bien conocidos. El cannabidiol (CBD) es un producto derivado del CBDA que posee una gran variedad de propiedades farmacológicas (ansiolíticas, antieméticas, antirreumáticas, antipsicóticas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antifúngicas y antibacterianas) que le confieren un gran potencial terapéutico (Di Marzo y Pisticelli, 2015); además, reduce los efectos indeseables de THC. El cannabícromeno (CBC) también posee notorias propiedades antiinflamatorias, sedativas, analgésicas, antibacterianas y antifúngicas. Asimismo, CBC es un potente inhibidor de la recaptación de AEA.

Por su parte, el cannabínol (CBN) derivado del CBNA es un producto de la degradación de THC con una afinidad dos veces menor por CB₁ y tres veces mayor por CB₂ respecto a THC. Los cannabinoides no psicotrópicos CBD, y con menos potencia la tetrahidrocannabivarina (THCV), el cannabigerol (CBG), la cannabigerovarina (CBGV) y la cannabidivarina (CBDV) activan y desensibilizan el TRPV1 humano, a la vez que CBD, CBDV, THCV, CBG y THC antagonizan el TRPM8 de rata. Este antagonismo también es ejercido por las formas ácidas de los cannabinoides. Además, todos estos compuestos y el CBC activan y desensibilizan el TRPA1 de la rata. Los cannabinoides derivados de la planta no sólo activan (THC) o antagonizan (THCV) los receptores CB₁ y CB₂, sino que también modifican indirectamente la actividad del sistema endocannabinoide (Di Marzo y Pisticelli, 2015). Por ejemplo, la mayoría de los cannabinoides no ácidos inhiben débilmente la recaptación de AEA, y CBD *in vivo*, al igual que otros compuestos de la planta, es un inhibidor moderado de la hidrólisis por FAAH de la AEA.

1.8. Cannabinoides sintéticos

Los primeros cannabinoides sintéticos se desarrollaron en los años 70 con el fin de explorar las vías cannabinnérgicas

endógenas. Pfizer generó el CP 55,940 y en los 80 y 90 aparecieron otros compuestos químicos (HU-210 y WIN 55,212) en el contexto de la investigación terapéutica (Mechoulam, 2016). De hecho, es importante recordar que algunos de estos cannabinoides sintéticos, como la nabilona y el dronabinol, tienen utilidad médica por sus propiedades antieméticas para paliar las náuseas y los vómitos causados por los tratamientos quimioterápicos, o por sus propiedades orexigénicas en casos de anorexia causada por inmunodeficiencias. Actualmente existen más de 120 cannabinoides sintéticos, de los cuales sólo unos pocos están relacionados estructuralmente con el THC; la mayoría pertenecen al grupo de los indoles y presentan diferentes grados de afinidad por CB₁ y CB₂, pero con efectos farmacológicos más potentes que los del THC (Mechoulam, 2016).

Bibliografía

- Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016, 7:19.
- Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E y cols. Cannabinoid CB₂ receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol.* 2008, **153**(2):277-285.
- Di Marzo V, Pisticelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.* 2015, **12**(4):692-698.
- Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci.* 2015, **16**(1):30-42.
- Felder CC, Nielsen A, Briley EM, Palkovits M y cols. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett.* 1996, **393**(2-3):231-235.
- Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol.* 2012, **54**(10):613-628.
- Fezza F, Bari M, Florio R, Talamonti E y cols. Endocannabinoids, related compounds and their metabolic routes. *Molecules.* 2014, 24; **19**(11):17078-17106.
- Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D y cols. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995, **232**(1):54-61.

- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964, **86**(8):1646-1647.
- Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L y cols. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature.* 2016, **539**(7630):555-559.
- Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2012, **35**:529-558.
- Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L y cols. Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of *Macaca fascicularis*. *J Psychopharmacol.* 2011, **25**(1):97-104.
- Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res.* 2016, **62**:107-128.
- Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev.* 2016, **96**(4):1593-1659.
- Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016, **79**(7):516-525.
- Macarrone M, Bab I, Biró T, Cabral GA y cols. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 2015, **36**(5):277-296.
- Mendizabal-Zubiaga J, Melser S, Bénard G, Ramos A y cols. Cannabinoid CB₁ receptors are localized in striated muscle mitochondria and regulate mitochondrial respiration. *Front Physiol.* 2016, **7**:476.
- Mechoulam R. Cannabis - the Israeli perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016, **27**(3):181-187.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993, **365**(6441):61-65.
- Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; **231**:1-37.
- Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res.* 2006, **45**(5):405-446.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB₁ receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998, **83**(2):393-411.

Zhang HY, Gao M, Shen H, Bi GH y *co/s*. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol.* 2016. doi: 10.1111/adb.12367. [Epub ahead of print]

Preparaciones de cannabis utilizados con fines terapéuticos

2

C. Sánchez

2.1. Introducción

Aunque el uso médico del cannabis se remonta al tercer milenio antes de Cristo, su utilización con fines terapéuticos en el siglo XXI está tremendamente restringida, tanto geográficamente como en lo que se refiere a aplicaciones médicas concretas. En España, por ejemplo, el único medicamento cannábico aprobado y cubierto por la Seguridad Social es Sativex® (ver más adelante), para tratar la espasticidad asociada a esclerosis múltiple, y sólo en pacientes que no han respondido a otras terapias. Por otro lado, cada vez disponemos de más información que respalda científicamente los usos medicinales históricos de los preparados de cannabis, y que señala hacia nuevas aplicaciones. Todo ello, unido a la facilidad de acceso a la información disponible, ha hecho que multitud de pacientes se haya aproximado a estos preparados buscando soluciones que otros medicamentos no les ha dado. Este fenómeno está además creciendo de manera exponencial, ya que los testimonios de pacientes que dicen haber mejorado al incorporar el cannabis a sus terapias son cada vez más abundantes, y tienen una difusión enorme a través de redes sociales y medios de comunicación asociados a las nuevas tecnologías. En la mayor parte de los casos, estos preparados son de calidad y composición desconocida, pero su elevado perfil de seguridad y la necesidad urgente de tratar patologías severas en las que la medicina alopática ha sido ineficiente, han hecho que el uso de estos productos se haya disparado en los últimos años. Ni los médicos, ni los pacientes ni los investigadores básicos creemos que estas preparaciones no controladas sean la mejor solución para tratar enfermedades crónicas y graves, pero hasta que los me-

dicamentos estandarizados y asequibles lleguen a los pacientes, estos están recurriendo a lo que tienen a su alcance.

2.2. Constituyentes del cannabis con actividad terapéutica

Aunque el número de compuestos químicos presentes en la planta *Cannabis sativa* L. es difícil de precisar, se estima que ronda los 500. De entre ellos, algo más de un centenar se incluye dentro de la familia de los cannabinoides (ElSohly y Waseem, 2014). El número exacto es dinámico y ha ido variando en función de la definición del término “cannabinoide” y las limitaciones técnicas de aislamiento e identificación. Los más estudiados desde el punto de vista de sus aplicaciones terapéuticas son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), aunque otros fitocannabinoides están comenzando a mostrar, al menos en estudios preclínicos, efectos con potencial interés médico (Ligresti y cols., 2016). Entre las propiedades terapéuticas del THC clínicamente probadas destacan la supresión de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapias, la estimulación del apetito o la inhibición del dolor, la espasticidad y la ansiedad. Sin embargo, el potencial terapéutico de este cannabinoide es mucho más amplio a juzgar por la evidencia preclínica que apunta a que este compuesto podría ser también neuroprotector, antitumoral o antiinflamatorio, entre otros (Ligresti y cols., 2016). Por su parte, el CBD ha demostrado tener efectos antipsicóticos, ansiolíticos y anticonvulsivantes en pacientes y propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antieméticas, antitumorales y neuroprotectoras, por mencionar algunas, en modelos preclínicos (Ligresti y cols., 2016, Hess y cols., 2016).

Además de cannabinoides, *C. sativa* produce otras familias de compuestos químicos con potencial terapéutico, destacando entre ellas la de los terpenoides, compuestos volátiles responsables de las propiedades organolépticas del cannabis (McPartland y cols., 2014). El estudio de estos compuestos está muy poco desarrollado, pero algunos de ellos también han demostrado tener propiedades interesantes desde el punto de vista médico (Russo, 2016). Junto a los más de 100 cannabinoides y más de 100 terpenoides, aparecen en la planta otras familias de compuestos (flavonoides, alcaloides, fitosteroles,

etc.) cuyo potencial terapéutico no ha sido prácticamente estudiado ((McPartland y cols., 2014).

Esta composición tan compleja hace que *C. sativa* sea una farmacia potencial en sí misma, y una fuente de posibles interacciones farmacológicas entre los propios constituyentes de la planta, tanto de naturaleza sinérgica (el efecto de dos compuestos en combinación es mayor que la suma de los efectos individuales) como antagónica (el efecto de la combinación es menor que la suma de los efectos individuales). Distintos estudios han validado esta hipótesis, sugiriendo que los preparados completos de *C. sativa* son mejores herramientas terapéuticas que los cannabinoides aislados, tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad. La interacción entre estos compuestos se denomina efecto “séquito” o “entourage”, término acuñado por primera vez por Raphael Mechoulam en 1998, en un trabajo en el que se describía que la actividad biológica del endocannabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG) era incrementada por otros 2-acilgliceroles que, de forma independiente, no presentaban actividad biológica (Ben-Shabat, 1998).

Más recientemente, se ha extendido el uso de este término para describir, de forma general, la sinergia entre compuestos presentes en el cannabis (Russo y Taming, 2011). El ejemplo mejor documentado de efecto séquito lo constituye la pareja THC-CBD. Por un lado, el CBD aumenta los efectos terapéuticos del THC mejorando su distribución y biodisponibilidad. En este sentido, por ejemplo, dada su naturaleza altamente hidrofóbica, el CBD penetra en las membranas biológicas aumentando su fluidez y con ello la capacidad del THC de penetrar en los tejidos. Además, el CBD inhibe la metabolización del THC en el hígado (mediante la inhibición de varias isoformas del citocromo p450), aumentando así su vida media. Además, el CBD tiene efectos terapéuticos propios, que pueden complementar los del THC. Por ejemplo, es un potente antiinflamatorio, motivo por el cual la inhalación de productos con THC y CBD produce menos irritación de las vías aéreas que la inhalación de THC puro (McPartland y cols., 2014).

Por otro lado, el CBD no sólo potencia los efectos beneficiosos del THC, sino que disminuye sus efectos adversos. Esto se debe en parte a su potente actividad ansiolítica y antipsicótica, y en parte a su capacidad de inhibir el procesamiento metabólico del THC a 11-hidroxi-THC, al que se le atribuyen pro-

piedades psicoactivas mayores que las del THC (McPartland y cols., 2014). Aunque se han realizado muy pocos estudios hasta la fecha con el resto de fitocannabinoides, para algunos de ellos se están empezando a describir efectos potencialmente interesantes desde el punto de vista terapéutico (Ligresti y cols., 2016), lo que podría constituir un argumento más para apostar por preparados completos de la planta frente a compuestos aislados.

El efecto séquito parece deberse también a la interacción funcional entre cannabinoides y componentes no cannabinoides de la planta. Aunque los estudios tanto clínicos como preclínicos al respecto son todavía muy pocos, se conocen propiedades terapéuticas de los terpenos que podrían contribuir a la eficacia de los preparados cannábicos. Por ejemplo, el β -mirceno (presente también en el lúpulo o el mango) es analgésico, antiinflamatorio y antibacteriano y confiere a las variedades de cannabis que lo poseen propiedades sedativas (Russo y Taming, 2011). El α -pineno (presente en la salvia, por ejemplo) además de ser antiinflamatorio, broncodilatador y antibiótico, inhibe a la acetilcolinesterasa, lo que podría contrarrestar los déficits en la memoria a corto plazo inducidos por el THC (Russo y Taming, 2011). El β -cariofileno (presente en la pimienta negra) es analgésico, protector gástrico y antiinflamatorio y tiene la capacidad de activar directamente el sistema endocannabinoide, ya que es un agonista del receptor CB₂ (Russo y Taming, 2011).

Aunque la investigación sigue siendo todavía escasa, existen muchos otros terpenos y cannabinoides que muy probablemente tengan propiedades médicamente interesantes. A la vista de toda esta información, es evidente que *C. sativa* es una herramienta terapéutica mucho más compleja que la inmensa mayoría de los fármacos utilizados en la medicina occidental actual, en la que la idea “una droga, una diana, un efecto biológico” es el leitmotiv. Los preparados completos de cannabis constituyen una aproximación terapéutica diferente, ya que tienen múltiples dianas (y por tanto producen varios efectos positivos a la vez) y mejoran la actividad terapéutica de sus componentes principales. De hecho, esta idea se aproxima mucho mejor a la realidad clínica de los pacientes, en los que las patologías, y muy especialmente las severas, con componentes multifactoriales, se tratan con combinaciones de fármacos.

2.3. Productos utilizados por los usuarios terapéuticos de cannabis

Existe una gran variedad de productos cannábicos que los pacientes usan con fines terapéuticos. Entre ellos están los escasos medicamentos aprobados por las agencias reguladoras norteamericana (Food and Drug Administration, FDA) y europea (European Medicines Agency, EMA): Marinol® (dronabinol) y Cesamet® (nabilona): análogos sintéticos de THC presentados en forma de cápsulas; Sativex® (nabiximols): extracto completo de cannabis con una proporción 1:1 de THC y CBD, presentado en forma de spray de aplicación en la mucosa oral; y Epidiolex®: CBD puro extraído de la planta, presentado en forma de jarabe. El acceso a estas medicinas es extremadamente limitado tanto por motivos clínicos (falta de estudios que analicen eficacia en multitud de patologías), como económicos (los precios son en algunos casos desorbitados) y legales (en la inmensa mayoría de los países del mundo el uso de estos productos no está permitido). Además, estas medicinas tienen limitaciones farmacológicas: una ventana terapéutica muy estrecha en el caso de los compuestos puros; un ratio THC:CBD fijo en el caso del Sativex; y una farmacocinética lenta en todos ellos. Por todas estas razones, los pacientes están recurriendo a preparados alternativos. Los más comúnmente utilizados son las flores secas, los extractos, los aceites y las tinturas. Más recientemente se está extendiendo el uso de cremas, productos comestibles, supositorios y zumos de la planta cruda.

En la mayor parte de los casos, los pacientes buscan incorporar a su organismo THC y CBD, los cannabinoides de los que más información se tiene en lo que respecta a propiedades terapéuticas. Su contenido en la planta es variable, pero en cualquier caso muy bajo, ya que estos compuestos se encuentran en sus formas ácidas (THCA y CBDA, respectivamente) (El-Sohly y Waseem, 2014). El consumo de productos cannábicos suele incluir por tanto un paso en el que estas moléculas pierden el grupo ácido de sus estructuras (es decir, se descarboxilan), generando las correspondientes formas neutras: THC y CBD. La descarboxilación se consigue sometiendo estos productos a altas temperaturas (en el rango de los 180-210°C) durante tiempos cortos, o a temperaturas menores durante tiempos más largos. Los zumos de cannabis por ejemplo, no se someten a este proceso, por lo que aportan cantidades muy bajas de canna-

binoides neutros a los pacientes. Sin embargo, estos preparados son ricos en cannabinoides ácidos, para los que se comienzan a sugerir ciertas propiedades terapéuticas, aunque los estudios en este sentido son todavía muy escasos. Por ejemplo, tanto el THCA como el CBDA han demostrado tener efecto antiemético en modelos animales (Rock y cols., 2015, 2013) y antiproliferativo en cultivos de células tumorales (De Petrocellis y cols., 2011, 2013. Takeda y cols., 2012), mientras que el CBDA ha demostrado ser un inhibidor de COX2, lo que podría implicar efectos antiinflamatorios (Takeda y cols., 2008) dada la actividad pro-inflamatoria de esta enzima.

2.3.1. *Extractos o resinas*

Los preparados de cannabis más concentrados se denominan genéricamente extractos o resinas, y, dada la naturaleza hidrofóbica de los cannabinoides, se obtienen mediante la utilización de disolventes orgánicos (hexano, butano, acetona, benceno, isopropanol, etanol, etc.). Es importante señalar que la mayor parte de los disolventes de este tipo son muy tóxicos para el organismo y que los pacientes deberían abstenerse de utilizar productos que los contengan, aunque sea en cantidades mínimas. Este mensaje es especialmente importante para los pacientes que, por las características de su enfermedad, hacen un uso continuado de estas preparaciones.

El disolvente menos tóxico para la elaboración de estos preparados es el alcohol etílico (etanol), de grado alimenticio. Un precio menor del disolvente (y por tanto del producto final) no justifica en ningún caso la utilización de productos con efectos citotóxicos y carcinogénicos entre muchos otros. Más recientemente han aparecido preparados cannábicos obtenidos mediante extracción con fluidos supercríticos, concretamente el dióxido de carbono (CO₂). Este proceso es más rápido y eficiente que la extracción con disolventes orgánicos y no deja residuos tóxicos en los productos finales. Por el momento, su gran inconveniente es el elevado coste.

2.3.2. *Aceites y tinturas*

Otros de los productos cannábicos más utilizados por los pacientes son los aceites. Se trata de elaboraciones menos con-

centradas que las resinas o extractos, ya que se obtienen mediante la dilución de estos en aceites vegetales o la maceración en los mismos (en frío o en caliente) de la planta cruda. Los aceites más utilizados son los de oliva, sésamo, coco y cáñamo.

Cuando la dilución se hace en alcohol, las preparaciones se denominan tinturas. Estas fueron muy utilizadas en todo el mundo cuando el uso médico del cannabis era legal, pero no están muy extendidas en la actualidad por los perjuicios y la incomodidad que supone el consumo de alcohol de manera continuada, así como por la difícil estandarización al ser este un disolvente altamente volátil.

2.3.3. *Otros preparados*

Tanto a partir de las resinas como de los aceites, se producen preparados cannábicos cuyo uso está aumentando entre los pacientes, entre los que se incluyen comestibles (caramelos, chicles, bizcochos, mantequillas, etc.), cremas de uso tópico o supositorios.

En cualquier caso, y hasta que los agentes reguladores tomen cartas en el asunto, los pacientes deben asegurarse de que utilizan productos de la máxima calidad posible. El término calidad en este caso engloba dos conceptos cruciales: conocimiento del contenido en principios activos y ausencia de agentes tóxicos. Cualquier medicamento o incluso suplemento nutricional debe cumplir estas premisas y los preparados cannábicos no han de ser una excepción. Con respecto a la composición, es esencial que los pacientes conozcan la cantidad de THC y CBD presentes en los productos que consumen. Idealmente, deberían saber también la cantidad de otros cannabinoides, terpenoides, etc., pero este escenario es por desgracia muy poco realista, ya que los análisis necesarios para ello son muy costosos y en la mayor parte del mundo ilegales (puesto que se trata de sustancias controladas que en teoría no están en circulación, ni se pueden manipular o analizar). Conocer al menos la cantidad de THC y CBD de los preparados cannábicos es esencial para poder dosificar de forma sistemática y poder anticipar los efectos tras cada toma.

En este sentido, debería evitarse en el contexto médico el uso de terminología que incluya nombres de variedades concretas de cannabis (Moby Dick, Amnesia, Sour Diesel, etc.), o el tan utilizado “índica vs. sativa”. Estos términos son completamente irrele-

vantes ya que no dan información sobre la composición concreta de los preparados cannábicos (ni siquiera en el caso de las flores secas). Esta depende de múltiples factores que incluyen la fiabilidad del proveedor de las semillas, las condiciones de cultivo de la planta (temperatura, humedad, irradiación solar, etc.) y fundamentalmente el protocolo de extracción de la resina o aceite. La única manera de conocer la composición en principios activos de los productos cannábicos es mediante su análisis. Por otro lado, es importante recordar a los pacientes que se mueven en un mercado no regulado y que los productos que consumen no suelen estar sometidos a los controles más básicos de salubridad. Por este motivo, no deberían dar por hecho que los preparados a los que acceden están libres de contaminantes tanto químicos como biológicos, y deberían elegir proveedores que les garanticen que esos productos provienen de cultivos desarrollados en terrenos y ambientes libres de metales pesados, para los que no se han utilizado pesticidas o fertilizantes tóxicos, que no se han extraído con disolventes nocivos para la salud y que están limpios de mohos, levaduras y bacterias, así como de sus posibles toxinas.

2.4. Vías de administración de preparados cannábicos

2.4.1. Inhalación

El consumo de cannabis en forma de cigarrillos es el más extendido entre los usuarios recreativos y uno de los más utilizados también entre los usuarios terapéuticos. Sin embargo, esta forma de consumo debería evitarse, ya que lleva asociada efectos nocivos como tos crónica, bronquitis y, sobre todo, inhalación de productos de combustión muy tóxicos (monóxido de carbono, alquitrán o amoníaco entre muchos otros). Esta advertencia es especialmente importante en pacientes que requieren tratamientos crónicos para sus patologías. Una forma muy similar de consumo de cannabis, en cuanto a tiempo de aparición, magnitud y duración de los efectos, es la inhalación mediante utilización de vaporizadores (Canadá, 2013). Estos instrumentos calientan los productos cannábicos hasta temperaturas en las que los cannabinoides se descarboxilan, pero sin llegar al punto de combustión en el que se generan los subproductos tóxicos resultado de la pirolisis. A través de este método, los cannabinoides alcan-

zan su concentración máxima en sangre y cerebro a los pocos minutos del consumo (Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014), lo que supone dos ventajas importantes frente a otras formas de administración: primero, el beneficio terapéutico es prácticamente inmediato, lo cual es muy útil cuando se sufren crisis agudas en determinadas patologías (picos de dolor, náuseas, brotes en enfermedad inflamatoria intestinal, etc.); y por otro lado, la rapidez del efecto permite evitar episodios de sobredosis. Por último, pero no menos importante, la biodisponibilidad de los principales cannabinoides consumidos por este método es muy elevada (en torno al 25%, aunque con grandes variaciones entre individuos) (Canadá, 2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014).

A pesar de su utilidad para determinados pacientes o situaciones, la inhalación de cannabis con vaporizadores tiene asociados algunos inconvenientes. Por ejemplo, la cantidad de cannabinoides que se incorporan al organismo es muy variable y depende de parámetros como la cantidad y tipo de producto cannábico colocado en el aparato, la temperatura y duración de la vaporización, la duración y la eficacia de cada inhalación, etc. Además, los efectos de los cannabinoides no se prolongan en el tiempo, ya que los cambios en sus niveles en plasma son muy rápidos, tanto en la subida (lo que puede ser una ventaja frente a crisis agudas de dolor, por ejemplo) como en la bajada (Canadá, 2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014). Así pues, la inhalación puede ser una vía de administración interesante para afrontar episodios agudos que necesiten alivio inmediato, pero no constituirían la mejor opción para tratamientos crónicos, en los que se buscan niveles elevados de cannabinoides durante periodos prolongados de tiempo y consistencia en la dosificación.

2.4.2. Administración oral/oromucosal/sublingual

Muchos de los productos cannábicos utilizados por pacientes son consumidos de forma oral, oromucosal o sublingual (Sativex®, extractos, aceites, comestibles, etc.). En comparación con la inhalación, a través de estas vías los efectos tardan más en producirse (0.5-6 horas), duran más y, a igualdad de dosis utilizada, son menos intensos (ya que la biodisponibilidad es menor –del 15% aproximadamente (Canadá,

2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014)– por la degradación masiva que sufren los cannabinoides en el hígado antes de llegar al torrente sanguíneo). No hay grandes diferencias farmacocinéticas entre las vías oral, oromucosal y sublingual (Canadá, 2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014). Esta forma de administración la utilizan pacientes con enfermedades crónicas, que necesitan niveles elevados de cannabinoides en su organismo de manera continuada.

Los efectos de los productos comestibles son más difíciles de controlar en cuanto a su intensidad y al tiempo que tardan en aparecer. Este es uno de los motivos por los que esta vía de administración se asocia a más episodios de sobredosificación. La absorción es todavía más lenta que cuando se consumen resinas o aceites puros por inhalación o por vía oral y la biodisponibilidad menor y mucho más variable entre individuos (4-12%) (Canada, 2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014).

2.4.3. Administración tópica

Aunque cada vez está más extendido el uso de cremas y ungüentos de aplicación tópica, no se han realizado estudios controlados sobre la distribución y biodisponibilidad de esta vía. La poca investigación preclínica disponible se ha llevado a cabo con parches dérmicos y sugiere que la absorción es lenta, duradera (pico máximo en plasma a la hora y media aproximadamente, sostenido hasta 48 horas) y no es demasiado alta (Canada, 2013, Hazekamp y Pappas, 2014, Huestis y Smith, 2014). Aunque el potencial de esta ruta de administración está por explorar, y puesto que distintos componentes del cannabis tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, etc., podría resultar muy interesante para el tratamiento de dolor o inflamaciones localizadas y superficiales, y de afecciones de la piel (acné, psoriasis, heridas, picaduras de insectos, etc.) (Biro y cols., 2009).

2.4.4. Administración rectal

No se han realizado hasta la fecha estudios ni clínicos exhaustivos ni preclínicos sobre la farmacocinética del cannabis por esta vía. Sin embargo, su uso se está extendiendo entre los pacientes de manera alarmante. La justificación parece residir en

testimonios de muchos de ellos, que aseguran poder utilizar cantidades muy altas de THC al día (más de 1 g), sin sentir ningún tipo de efecto psicotrópico. Sin embargo, muy posiblemente la falta de psicoactividad sea resultado de la bajísima absorción del THC a través de la mucosa rectal. Este tejido no capta bien compuestos hidrofóbicos y los cannabinoides, incluido el THC, tienen esta naturaleza química. De hecho, se han realizado estudios para intentar disminuir la hidrofobicidad del THC con el fin de aumentar así su absorción por vía rectal. De esta manera se han conseguido pro-formas de THC (unidas a hemisuccinato fundamentalmente) con mayor biodisponibilidad que por vía oral (Brenneisen y cols., 1996).

Sin embargo, es importante recalcar que estas son formas sintéticas derivadas del THC, con efectos biológicos desconocidos, y no el THC propiamente dicho, que es al que pueden acceder los pacientes. Por este motivo, las aplicaciones potenciales de productos cannábicos naturales a través de esta vía de administración son, al menos de momento, muy limitadas. Cabe pensar en su uso, por ejemplo, para tratamientos locales, en los que estén afectados los últimos tramos del tracto gastrointestinal, o en el caso de pacientes que no puedan utilizar la vía oral o inhalatoria.

La siguiente tabla resume las ventajas e inconvenientes de cada una de las vías de administración mencionadas anteriormente.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE PREPARADO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	POSIBLES APLICACIONES
INHALACIÓN (vaporizadores)	Flores, extractos, aceites	Efecto rápido, elevada biodisponibilidad, sobredosificación fácil de evitar	Efecto poco duradero, dosificación poco consistente	Crisis agudas
ORAL/OROMUCOSAL/ SUBLINGUAL	Extractos, aceites	Efecto prolongado	Efecto lento	Tratamientos crónicos
TÓPICA	Cremas, ungüentos, lociones, parches dérmicos	Efecto prolongado, efecto localizado, no psicoactividad	Efecto lento, poca penetrabilidad	Tratamientos locales superficiales, afecciones de la piel
RECTAL	Supositorios	Vía alternativa cuando no se pueden utilizar otras, efecto localizado	Muy baja biodisponibilidad	Tratamientos locales

2.5. Reflexiones adicionales

En la mayor parte del mundo, y España no es una excepción, los usuarios medicinales de cannabis están inmersos en una gran inseguridad jurídica y sanitaria, al no estar regulado el uso de los preparados que utilizan. La desesperación y el desencanto con los medicamentos prescritos de manera rutinaria les llevan a buscar terapias alternativas o complementarias, y recurren a fuentes de información que no son siempre fiables. Internet es una herramienta excepcional, plagada de recursos, pero no todos son de la misma calidad. Sirva de ejemplo el famoso método de Rick Simpson que asegura curar el cáncer consumiendo 1 gramo de aceite de cannabis al día durante 3 meses. Este tratamiento no tiene ningún fundamento científico. Como se discute en el capítulo 9 de este libro, existe evidencia preclínica sólida que demuestra que determinados cannabinoides de la planta tienen propiedades antitumorales, pero de ahí a decir que el cannabis cura el cáncer siguiendo ese protocolo media un abismo. En primer lugar, no se han completado ensayos clínicos controlados hasta la fecha que demuestren la eficacia antitumoral de los cannabinoides en humanos. En segundo lugar, ¿para qué tipo de cáncer se supone que serviría este protocolo? Hay más de 200 reconocidos por la OMS ¿Cualquiera de ellos respondería a ese tratamiento? ¿Por qué en tres meses? ¿De dónde sale ese número? ¿Por qué 1 gramo al día? ¿De dónde sale ese número? ¿1 gramo de qué exactamente? Si es de aceite, ¿de qué tipo? ¿Con qué composición?

Por si esto no fuera suficientemente irresponsable, se pueden encontrar vídeos que acompañan a este “protocolo de curación”, en los que se explica cómo fabricar el aceite en cuestión utilizando gasolina (nafta). Obviamente, este disolvente es extremadamente tóxico y extremadamente peligroso en cuanto a su manipulación. Esto no es más que un ejemplo de la clase de información a la que acceden los pacientes. Es crucial por tanto hacer esta llamada de atención e instarles a discriminar entre la buena y la mala información. Un buen punto de partida es contactar con asociaciones de expertos como la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (www.seic.es), o el recientemente creado Observatorio Español de Cannabis Medicinal (www.oedcm.com).

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta es la posible interacción entre los preparados cannábicos y los medicamentos estándar que consumen los pacientes. La mejor documentada es la que tiene que ver con uno de los principales sistemas de detoxificación del organismo: la familia de oxidasas citocromo p450 (CYP), responsable también de la metabolización del THC y el CBD (Zendulka y cols., 2016). Multitud de medicamentos (antidepresivos como la fluoxetina, protectores gástricos como el omeprazol, etc.) inhiben a este sistema, de forma que si el paciente utiliza simultáneamente alguno de éstos y cannabis, aumenta la vida media del THC y el CBD. De la misma forma, tanto el CBD como el THC inhiben este mismo sistema (Zendulka y cols., 2016), lo que produce un aumento en la vida media del resto de medicamentos que se metabolizan por esta vía. Un ejemplo de este tipo de interacción es el descrito para el CBD y el clobazam (Onfi®), una benzodiacepina que se utiliza como coadyuvante en epilepsias que no responden a tratamientos convencionales. La utilización conjunta de clobazam y CBD en un grupo de 13 niños se asoció a niveles mayores de clobazam en plasma y a una reducción en los episodios convulsivos del 50% aproximadamente. La toma combinada de estos dos fármacos aumentó también los efectos secundarios del clobazam (en un patrón típico de exceso de dosis), aunque estos se redujeron fácilmente disminuyendo la dosis de este compuesto (Geffrey y cols., 2015). Otras medicinas producen el efecto contrario sobre algunas isoformas de CYP (las activan), en cuyo caso, la toma conjunta con cannabis disminuiría la biodisponibilidad del THC.

En resumen, idealmente los pacientes que consumen cannabis con fines medicinales deberían informar a sus médicos para que tengan en cuenta estas posibles interacciones y reajusten las dosis de los tratamientos que reciben.

Bibliografía

- Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, y cols. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol.* 1998;**353**(1):23-31.

- Biro T, Toth BI, Hasko G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;**30**(8):411-20.
- Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;**34**(10):446-52.
- Canada H, cartographer Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Information for Health Care Professionals. Canada2013.
- De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allara M, y cols. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;**163**(7):1479-94.
- De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, y cols Verde R,. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2013;**168**(1):79-102.
- EISohly M, Waseem G. Constituents of Cannabis Sativa. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Cannabis.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014. p. 3-22.
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;**56**(8):1246-51.
- Hazekamp A, Pappas G. Self-Medication with Cannabis. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Cannabis.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014.
- Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, y cols. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2016;**57**(10):1617-24.
- Huestis MA, Smith ML. Cannabinoid Pharmacokinetics and Disposition in Alternative Matrices. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Cannabis.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014.
- Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev.* 2016;**96**(4):1593-659.
- McPartland JM, Russo EB. Non-Phytocannabinoid Constituents of Cannabis and Herbal Synergy. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Cannabis.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014. p. 280-95.

- Rock EM, Kopstick RL, Limebeer CL, Parker LA. Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*. *Br J Pharmacol*. 2013;**170**(3):641-8.
- Rock EM, Limebeer CL, Parker LA. Effect of combined doses of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiolic acid (CBDA) on acute and anticipatory nausea using rat (Sprague-Dawley) models of conditioned gaping. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;**232**(24):4445-54.
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;**163**(7):1344-64.
- Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;**37**(7):594-605.
- Takeda S, Misawa K, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. *Drug Metab Dispos*. 2008;**36**(9):1917-21.
- Takeda S, Okajima S, Miyoshi H, Yoshida K, y cols. Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. *Toxicol Lett*. 2012;**214**(3):314-9.
- Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, y cols. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab*. 2016;**17**(3):206-26.

Aplicaciones terapéuticas de los fármacos activos sobre el sistema endocannabinoide: pasado, presente y futuro

3

S. Ortega-Gutiérrez y M.L. López-Rodríguez

3.1. Introducción

La implicación del sistema cannabinoide endógeno (SCE) en multitud de procesos fisiopatológicos ha generado un enorme interés por el desarrollo de las aplicaciones terapéuticas asociadas a la regulación de este sistema (Maccarrone *y cols.*, 2015, Mechoulam *y cols.*, 2014). Como se describe en el capítulo 1, el SCE está constituido por dos receptores pertenecientes a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (G protein-coupled receptors, GPCRs) denominados CB₁ y CB₂, por una serie de ligandos endógenos o endocannabinoides, siendo los más importantes la anandamida o N-araquidonoiletanolamina (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), y por dos enzimas principales responsables de la degradación de éstos, la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (fatty acid amide hydrolase, FAAH) y la lipasa de monoacilglicéridos (monoacylglycerol lipase, MAGL), respectivamente. Teniendo en cuenta estos elementos fundamentales, de una forma general, se puede hablar de dos estrategias farmacológicas principales: (i) la regulación directa de los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ mediante ligandos sintéticos capaces de unirse a éstos o (ii) la regulación indirecta de los receptores mediante la inhibición de las enzimas responsables de su degradación (FAAH y MAGL), de tal modo que se produzca un aumento de los niveles de los endocannabinoides y sea este tono endógeno el responsable de producir y mantener la consecuente actividad receptorial.

En este capítulo abordaremos las moléculas sintéticas más importantes (los constituyentes naturales de la planta *Cannabis sativa* ya han sido discutidos en otros capítulos de este libro) incluyendo tanto los ligandos de los receptores de cannabinoides

como los inhibidores de las enzimas FAAH y MAGL más significativos, con un especial énfasis en los compuestos que han alcanzado fases clínicas y en las nuevas estrategias que, aún estando en la actualidad en fases preclínicas, es de esperar que evolucionen en los próximos años hacia ensayos clínicos.

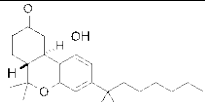
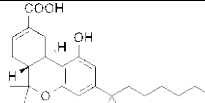
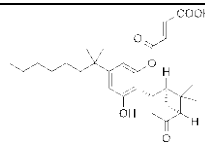
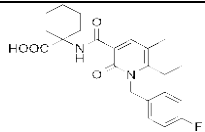
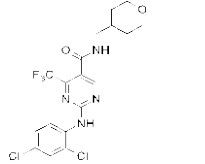
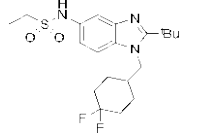
3.2. Regulación directa de los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂

El desarrollo de ligandos sintéticos potentes y selectivos de los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ ha sido un objetivo primordial en la última década perseguido tanto por laboratorios académicos como por la industria farmacéutica. Los ligandos descritos se pueden agrupar en dos clases principales dependiendo del sitio de unión al receptor: ligandos ortostéricos y ligandos alostéricos. Los primeros constituyen el grupo más numeroso y estudiado y a esta clase pertenecen los compuestos que han alcanzado fases clínicas. Asimismo, en los últimos años, han aparecido dos nuevas estrategias farmacológicas dirigidas bien al desarrollo de ligandos multivalentes que se unen a complejos de receptores o bien a ligandos con selectividad funcional (*biased ligands*), que activan preferentemente una única vía de señalización receptorial. Sin embargo, ambos tipos de compuestos se encuentran aún en fases muy tempranas de desarrollo.

3.2.1. Ligandos ortostéricos: agonistas y antagonistas de los receptores CB₁ y CB₂

El estudio de los numerosos ligandos descritos y su potencial terapéutico (Han y cols., 2013, Pacher y Kunos, 2013, Pertwee y cols., 2010, Vemuri y Makriyannis, 2015) ha puesto de manifiesto que, en general, la activación potente del receptor CB₁ localizado en el sistema nervioso central conlleva efectos colaterales indeseables similares a los asociados al consumo del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), compuesto psicoactivo y principal constituyente de la planta *C. sativa*. Por tanto, con respecto a este receptor, existe en la actualidad un solo agonista sintético comercializado (nabilona, *Tabla 3.1*), centrándose durante los últimos años los mayores esfuerzos en el desarrollo de antagonistas.

Tabla 3.1
Principales ligandos de los receptores de cannabinoides
CB1 CB2 que han alcanzado fases críticas

	Estructura	Indicación principal	Mecanismo principal y otros datos de interés	Situación
Nabilona (Cesamet®)		Nauseas asociadas a quimioterapia	Agonista CB ₁ Efectos adversos típicos de un agonista CB ₁	Comercializado (Valeant Farmaceutica, desde 2006)
Ácido ajulémico (JBT-101)		Dolor, inflamación	Agonista CB ₂ Carece de efectos psicotrópicos	En desarrollo por Corbus Pharmaceuticals. Actualmente en ensayos clínicos (fase 2) para el tratamiento de la esclerosis sistémica, ^a fibrosis quística ^b y dermatomiositis ^c
Cannabinor (PRS-211,375)		Dolor	Agonista CB ₂ Carece de efectos psicotrópicos	Discontinuado (falta de eficacia). Se realizaron ensayos clínicos (fase 2) para el tratamiento del dolor (Pharmos Corporation)
S-777469		Dolor, inflamación	Agonista CB ₂ Carece de efectos psicotrópicos	Discontinuado. Se realizaron ensayos clínicos (fase 2) para el tratamiento de la dermatitis atópica (Shionogi Inc.)
GW-842166		Dolor	Agonista CB ₂ Carece de efectos psicotrópicos	Discontinuado. Se realizaron ensayos clínicos (fase 2) para el tratamiento del dolor (dental y osteoartrítico) (GlaxoSmithKline)
AZD1940		Dolor	Agonista periférico no selectivo CB ₁ /CB ₂ Carece de efectos psicotrópicos	Discontinuado (falta de eficacia). Se realizaron ensayos clínicos (fase 2) para el tratamiento del dolor (Astra Zeneca)

La situación de los ensayos clínicos ha sido comprobada en www.clinicaltrials.gov en Diciembre de 2016. Referencia de los ensayos: ^aNCT02465437, ^bNCT02465450, ^cNCT02466243

En este sentido, se han producido importantes avances que han culminado con la identificación de antagonistas potentes y selectivos capaces de completar con éxito las fases clínicas para el tratamiento de distintas patologías (*Figura 3.1*). Sin embargo, la retirada a finales de 2008 del antagonista del receptor CB₁ rimonabant (comercializado como Acomplia® por Sanofi) debido al incremento de trastornos psiquiátricos severos, depresión, e incremento de pensamientos suicidas y suicidios consumados, ha hecho que este tipo de compuestos, aunque eficaces en varias patologías, sean discontinuados ante el temor de que produzcan efectos secundarios similares al rimonabant. Por tanto, en estos momentos, las investigaciones en nuevos compuestos se centran en el desarrollo de agonistas periféricos que no lleguen a los receptores CB₁ cerebrales de modo que únicamente se unan a los receptores CB₁ localizados en la periferia, para así evitar todos los efectos centrales negativos asociados tanto al agonismo como al antagonismo. Sin embargo, aunque con resultados preclínicos prometedores para el tratamiento del dolor en el caso del agonismo (Cumella y cols., 2012) o de la obesidad, desórdenes metabólicos o hiperglucemia en el caso del antagonismo (Fulp y cols., 2016, Matthews y cols., 2016), sólo un ligando ha llegado a fases clínicas (AZD1940, *Tabla 3.1*) aunque ha sido discontinuado por falta de eficacia suficiente (Kalliomaki y cols., 2013). Claramente, esta línea de trabajo requiere aún un mayor desarrollo para así poder confirmar su potencial terapéutico.

Con respecto al receptor CB₂ se ha abordado tanto el desarrollo de ligandos agonistas (Han y cols., 2013) como antagonistas (Deiana y cols., 2016, Morales y cols., 2016), aunque han sido únicamente los primeros los que han alcanzado fases clínicas (*Tabla 3.1*).

3.2.2. Ligandos alostéricos de los receptores CB₁ y CB₂

Los ligandos alostéricos se unen al receptor en un sitio de unión topológicamente diferente del sitio ortostérico e inducen un cambio de conformación en éste. Este tipo de ligandos se clasifican en moduladores alostéricos positivos (PAMs, positive allosteric modulators) o negativos (NAMs, negative allosteric modulators). Los primeros potencian la actividad del ligando endógeno mientras que los segundos la inhiben. Este tipo

de regulación es mucho más selectiva, permitiendo obtener los efectos terapéuticos, pero evitando los efectos negativos asociados (Nguyen y cols., 2016).

Esta aproximación farmacológica es relativamente reciente, habiéndose descrito los primeros ligandos alostéricos del receptor CB₁ en el año 2005. Por tanto, hasta el momento sólo se han desarrollado de forma preclínica ya que su perfil farmacológico es complejo, sobre todo teniendo en cuenta que existen dos ligandos endógenos (AEA y 2-AG), por lo que se requerirían ligandos alostéricos que potencien o inhiban cada uno de ellos de forma selectiva, aspecto que está siendo abordado en la actualidad. Los PAMs y NAMs más representativos del receptor CB₁ descritos hasta el momento se recogen en la Figura 2, no existiendo, en estos momentos, ningún ligando alostérico específico del receptor CB₂.

3.2.3. Nuevas estrategias: ligandos multivalentes y ligandos con selectividad funcional (*biased ligands*)

En los últimos años, el conocimiento sobre los GCPRs y la señalización a través de los mismos ha avanzado enormemente hasta alcanzar niveles moleculares e incluso resoluciones atómicas. En este sentido, se ha demostrado tanto la existencia de complejos de receptores (multímeros) con relevancia fisiopatológica así como la existencia de varias vías de señalización alternativas a partir de la activación de un GPCR dado. Por tanto, el desarrollo de ligandos que activen o bloqueen simultáneamente más de un receptor en el complejo multimérico (ligandos multivalentes) (Nimczick y Decker, 2015) o de ligandos que activen exclusivamente una sola vía de las varias asociadas a un receptor (*biased ligands*) podrían dar lugar a respuestas farmacológicas más controladas y específicas, maximizando eficacia y minimizando efectos indeseados (Mallipeddi y cols., 2016).

Así, por ejemplo, se ha descrito que parte de los déficits cognitivos asociados a la estimulación directa del receptor CB₁ se debe a la presencia de heterodímeros formados por el receptor CB₁ y el receptor de serotonina 5-HT_{2A}. En este sentido, la utilización de compuestos capaces de disociar estos heterómeros permitiría que el empleo de agonistas CB₁ tuviera únicamente los efectos deseados analgésicos pero no los indeseados relacionados con la aparición de alteraciones cognitivas (Vinals y cols.,

2015). Con respecto al desarrollo de ligandos con selectividad funcional, se ha descrito recientemente como agonistas del receptor CB₁ que activen preferencialmente la vía de transducción relacionada con la proteína G y no la de la β-arrestina podrían tener una excelente capacidad analgésica sin inducir los efectos secundarios indeseables típicos de los agonistas CB₁, principalmente catalepsia y tolerancia (Nguyen y *cols.*, 2012).

Aunque por el momento ambas clases de ligandos se están utilizando exclusivamente como herramientas para profundizar en el conocimiento de las vías de señalización y los efectos asociados a este tipo de activación (o bloqueo), es previsible que en un futuro estos compuestos puedan representar el origen de nuevos candidatos a fármacos.

3.3.Regulación indirecta de los receptores de cannabinoideos CB₁ y CB₂

Teniendo en cuenta las desventajas asociadas a la activación directa de los receptores de cannabinoideos discutidas en el apartado anterior, una estrategia terapéutica alternativa a la estimulación directa puede ser el aumento de los niveles de las moléculas endógenas, los endocannabinoideos. De este modo se lograría una activación de los receptores de cannabinoideos más “fisiológica” y con un mayor control espacio-temporal (es decir, la activación se produciría únicamente en los momentos y las zonas en que ya exista una producción endógena de cannabinoideos, por lo que carecería de efectos secundarios indeseados). Puesto que los endocannabinoideos principales AEA y 2-AG son moléculas altamente lipofílicas, con una baja solubilidad en agua y con una estabilidad limitada en medios biológicos, su utilización como fármacos presenta numerosos inconvenientes.

Adicionalmente, su administración sistémica podría no estar exenta de efectos secundarios debido, nuevamente, a la activación general de los receptores de cannabinoideos, tanto centrales como periféricos. De hecho, en la actualidad, la única molécula con una estructura similar a la AEA que se encuentra comercializada es la palmitoiletanolamida (PEA). Este compuesto (Normax®) se utiliza fundamentalmente para el tratamiento del dolor, sobre todo crónico y/o neuropático y se ad-

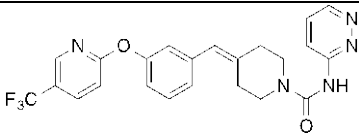
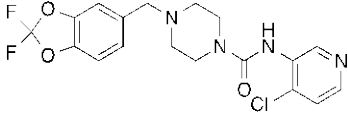
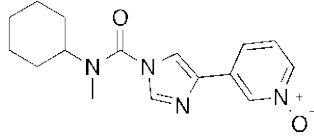
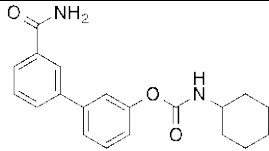
ministra oralmente de forma micronizada para mejorar su biodisponibilidad, encontrándose en estos momentos en ensayos clínicos controlados de fase 4 (NCT02699281, NCT01851499) para esta indicación. Sin embargo, la PEA no se considera un verdadero endocannabinoide porque carece de afinidad por los receptores CB₁ y CB₂. Por tanto, con respecto a los aumentos de los niveles de AEA y 2-AG, las principales estrategias se han dirigido al desarrollo de inhibidores de las enzimas implicadas en su degradación (Tuo y cols., 2016), fundamentalmente la enzima FAAH en el caso de la AEA y MAGL en el caso del 2-AG.

3.3.1. Inhibidores de la enzima FAAH

La enzima FAAH ha sido objeto de un enorme interés, lo que ha permitido la identificación de numerosos inhibidores de esta enzima altamente potentes, selectivos y con interesantes propiedades antinociceptivas en modelos animales. Estos prometedores resultados preclínicos han propiciado el avance de varios candidatos a fármacos desarrollados por diversos laboratorios farmacéuticos entre los que se incluyen Pfizer, Johnson & Johnson, Sanofi o Bial (*Tabla 3.2*). En este contexto, diversos inhibidores de FAAH como PF-04457845, JNJ-42165279 o SSR-411298 han superado con éxito la fase 1 de seguridad y no toxicidad en individuos sanos lo que ha permitido su progreso a fase 2 (Mallet y cols., 2016).

Sin embargo, el problema surgido a principios del año 2016 con el compuesto BIA 10-2474, inhibidor de FAAH desarrollado por la compañía portuguesa Bial, que produjo la muerte de una persona y daños neurológicos severos en al menos otros dos voluntarios implicados en el ensayo de fase I, ha frenado de golpe el desarrollo de los inhibidores de FAAH. Así, aunque ninguno de los numerosos estudios llevados a cabo con diferentes inhibidores estructuralmente distintos han puesto de manifiesto la existencia de toxicidad apreciable, la magnitud de la tragedia en el caso del compuesto BIA 10-2474 ha provocado la suspensión inmediata de los compuestos que estaban siendo estudiados en ensayos clínicos de fase 2 al menos hasta que se aclaren por completo las causas del dramático desenlace del compuesto BIA 10-2474 (Kerbrat y cols., 2016)

Tabla 3.2
Principales inhibidores de la enzima FAAH que han alcanzado fases críticas

	Estructura	Indicación principal	Situación ^a
PF-04457845		Dolor	Desarrollado por Pfizer. Falta de eficacia en ensayos de fase 2. Actualmente discontinuado.
JNJ-42165279		Ansiedad, depresión	Desarrollado por Johnson & Johnson. Ensayos clínicos de fase 1 completados. Ensayos de fase 2 suspendidos.
SSR-411298	Estructura no publicada	Depresión mayor	Desarrollado por Sanofi. Falta de eficacia en ensayos de fase 2. Actualmente discontinuado.
BIA 10-2474		-	Desarrollado por Bial. Efectos adversos serios en fase 1. Discontinuado
URB-597 (KDS-4103)		Esquizofrenia	Planeado para comenzar fase 1 (NCT00916201)

^aLa situación de los ensayos clínicos ha sido comprobada en www.clinicaltrials.gov en Diciembre de 2016.

3.3.2. Inhibidores de la enzima MAGL

Desde que la proteína MAGL fue caracterizada como la enzima responsable de la degradación del endocannabinoide 2-AG, su inhibición ha sido ampliamente explorada como una

nueva aproximación farmacológica para obtener efectos analgésicos, anti-inflamatorios y neuroprotectores. Así, se ha comprobado como la inhibición de la enzima MAGL conlleva importantes aumentos locales de 2-AG los cuales activan los receptores de cannabinoides produciendo efectos beneficiosos sin causar alteraciones psicotrópicas. Por tanto, durante la última década se han desarrollado numerosos inhibidores potentes y selectivos de esta enzima con el fin de validar su potencial terapéutico (Tuo y cols., 2016). Estos compuestos, de acuerdo a su modo de acción, pueden clasificarse como irreversibles o como reversibles, siendo los primeros los más estudiados y los que inicialmente se describieron. En particular, los primeros inhibidores contenían grupos maleimida o disulfuro ya que su mecanismo inhibitorio se basaba en la reacción con los residuos de cisteína clave de la enzima (tales como Cys201, Cys208 y Cys242). Posteriormente, buscando una mayor potencia y selectividad (este tipo de derivados puede reaccionar con otras proteínas que tengan también cisteínas) se han descrito ureas, isotiazolinonas y carbamatos, siendo los más representativos los que se muestran en la *Figura 3.3*.

Sin embargo, el descubrimiento de que el empleo crónico de inhibidores irreversibles está asociado a la aparición de tolerancia y una disminución de la eficacia, ha suscitado el desarrollo de inhibidores reversibles que carecen de esta desventaja. En este sentido se han descrito algunos compuestos naturales (primisterina y eufol, *Figura 3.4*) y también inhibidores sintéticos con mayor potencia y selectividad. De entre todos los desarrollados hasta el momento, destaca el inhibidor reversible UCM-03025 (*Figura 3.4*), selectivo por la enzima MAGL frente al resto de hidrolasas del SCE y a un amplio panel de otros receptores y enzimas, capaz de producir un aumento en los niveles de 2-AG y con actividad in vivo en un modelo de esclerosis múltiple (Hernandez-Torres y cols., 2014).

Aunque en estos momentos no hay ningún inhibidor de la enzima MAGL en ensayos clínicos, es probable que los continuos avances preclínicos en esta área conlleven en un futuro próximo la entrada en fase 1 de alguno de los candidatos que en la actualidad presentan eficacias muy prometedoras para el

tratamiento de diferentes patologías junto con excelentes perfiles farmacocinéticos.

3.4. Tendencias futuras

Aunque en la actualidad los fármacos comercializados con mecanismo de acción basado en una regulación del sistema cannabinoide endógeno son más bien escasos y limitados a aplicaciones terapéuticas muy concretas, es de esperar que las nuevas estrategias que se están explorando en la actualidad permitan desarrollar nuevos candidatos a fármacos con perfiles de seguridad y eficacia optimizados.

El SCE es un sistema muy complejo que regula numerosas funciones. Esta característica, que por un lado ha hecho concebir muchas esperanzas acerca de la capacidad de los cannabinoides para tratar un gran número de patologías, es la misma que, por otro lado, justifica el escaso éxito real obtenido hasta la fecha. Es probable que en el caso de moléculas con mecanismos de acción de todo o nada (como los agonistas y antagonistas ortostéricos con acción central) los efectos secundarios adversos superen a los beneficiosos, y, a la inversa, moléculas con acciones más restringidas (ligandos periféricos, inhibidores de la enzima FAAH) no lleguen a tener un efecto suficiente como para ser claramente eficaces en ensayos clínicos.

Por tanto, quizá las nuevas moléculas que se están comenzando a desarrollar en los últimos años y entre las que se incluyen los moduladores alostéricos, ligandos multivalentes o con selectividad funcional (*biased ligands*), que ya han demostrado eficacia terapéutica en otros sistemas endógenos, representen nuevos candidatos a fármacos seguros y eficaces. De igual modo, quizá el empleo de agonistas reversibles de la MAGL o de inhibidores mixtos MAGL/FAAH puedan representar aproximaciones farmacológicas valiosas. Sin duda alguna, la investigación que se lleve a cabo durante los próximos años en este área traerá consigo la respuesta a estas cuestiones, y, quizá, nuevos fármacos que permitan abordar el tratamiento de desórdenes que carecen en la actualidad de buenas opciones terapéuticas.

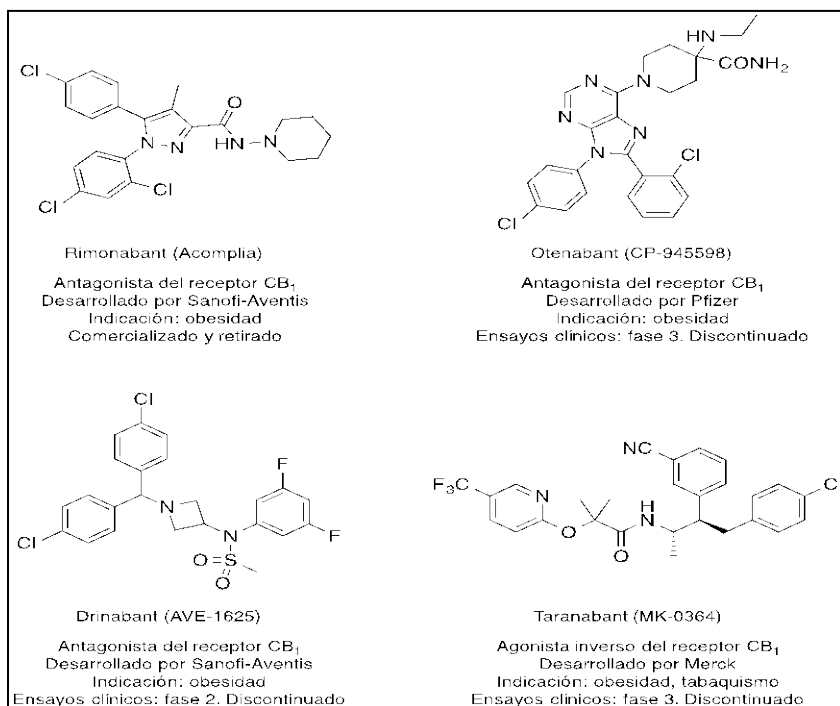


Figura 3.1. Antagonistas y agonistas inversos del receptor CB₁ discontinuados

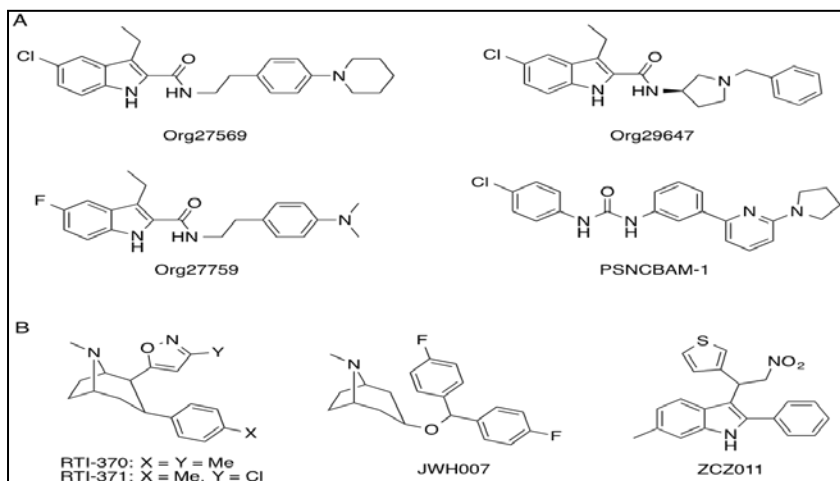


Figura 3.2. Ligandos alostéricos del receptor CB₁ más representativos. (A) Moduladores alostéricos negativos. (B) Moduladores alostéricos positivos.

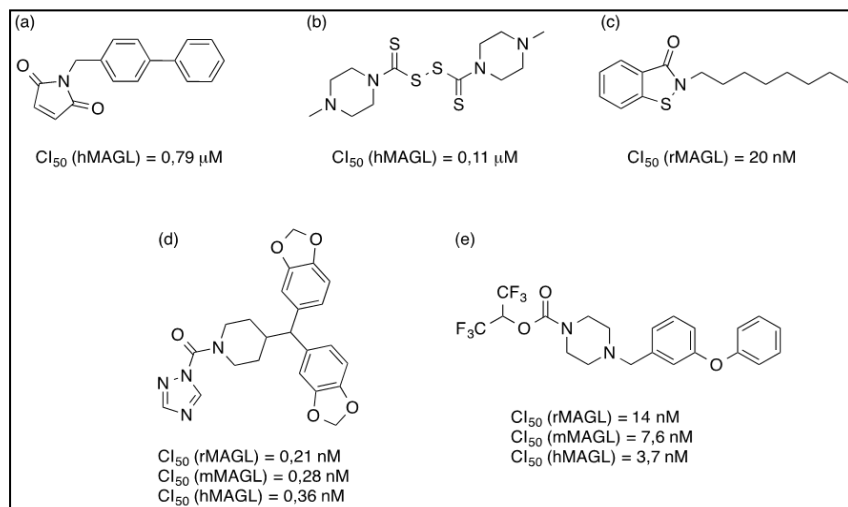


Figura 3.3. Inhibidores irreversibles de la enzima MAGL representativos de las siguientes clases estructurales: (a) maleimida; (b) disulfuro; (c) isotiazolinona; (d) urea; (e) carbamato. Cl_{50} : concentración inhibitoria 50 (Tuo y cols., 2016); r: rata; m: ratón; h: humana.

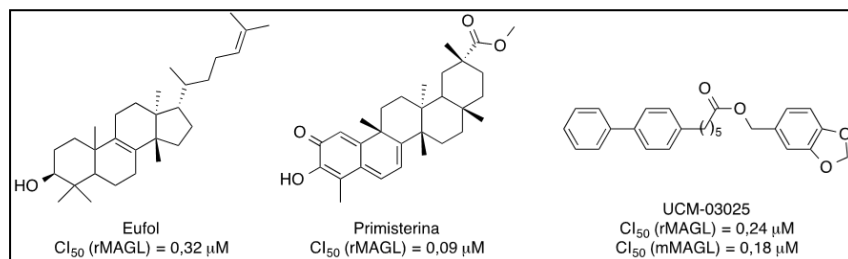


Figura 4. Inhibidores reversibles de la enzima MAGL representativos. Cl_{50} : concentración inhibitoria 50 (Hernandez-Torres y cols., 2014, Tuo y cols., 2016); r: rata; m: ratón.

Bibliografía

- Cumella J, Hernandez-Folgado L, Giron R, Sanchez E, y cols. Chromenopyrazoles: non-psychoactive and selective CB₁ cannabinoid agonists with peripheral antinociceptive properties. *Chem-MedChem*. 2012;7(3):452-63.
- Deiana V, Gomez-Canas M, Pazos MR, Fernandez-Ruiz J, y cols. Tricyclic pyrazoles. Part 8. Synthesis, biological evaluation and

- modelling of tricyclic pyrazole carboxamides as potential CB₂ receptor ligands with antagonist/inverse agonist properties. *Eur J Med Chem.* 2016;**112**:66-80.
- Fulp A, Zhang Y, Bortoff K, Seltzman H, y cols. Pyrazole antagonists of the CB₁ receptor with reduced brain penetration. *Bioorg Med Chem.* 2016;**24**(5):1063-70.
- Han S, Thatte J, Buzard DJ, Jones RM. Therapeutic utility of cannabinoid receptor type 2 (CB₂) selective agonists. *J Med Chem.* 2013;**56**(21):8224-56.
- Hernandez-Torres G, Cipriano M, Heden E, Bjorklund E, y cols. A reversible and selective inhibitor of monoacylglycerol lipase ameliorates multiple sclerosis. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014;**53**(50):13765-70.
- Kalliomaki J, Annas P, Huizar K, Clarke C, y cols. Evaluation of the analgesic efficacy and psychoactive effects of AZD1940, a novel peripherally acting cannabinoid agonist, in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;**40**(3):212-8.
- Kerbrat A, Ferre JC, Fillatre P, Ronziere T, y cols. Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *N Engl J Med.* 2016;**375**(18):1717-25.
- Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, y cols. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;**36**(5):277-96.
- Mallet C, Dubray C, Duale C. FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;**54**(7):498-501.
- Mallipeddi S, Janero DR, Zvonok N, Makriyannis A. Functional selectivity at G-protein coupled receptors: Advancing cannabinoid receptors as drug targets. *Biochem Pharmacol.* 2016; doi: 10.1016/j.bcp.2016.11.014.
- Matthews JM, McNally JJ, Connolly PJ, Xia M, y cols. Tetrahydroindazole derivatives as potent and peripherally selective cannabinoid-1 (CB₁) receptor inverse agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;**26**(21):5346-9.
- Mechoulam R, Hanus LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci.* 2014;**15**(11):757-64.
- Morales P, Hernandez-Folgado L, Goya P, Jagerovic N. Cannabinoid receptor 2 (CB₂) agonists and antagonists: a patent update. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;**26**(7):843-56.
- Nguyen PT, Schmid CL, Raehal KM, Selley DE, y cols. Beta-arrestin2 regulates cannabinoid CB₁ receptor signaling and adaptation in a central nervous system region-dependent manner. *Biol Psychiatry.* 2012;**71**(8):714-24.

- Nguyen T, Li JX, Thomas BF, Wiley JL, y cols. Allosteric modulation: An alternate approach targeting the cannabinoid CB₁ receptor. *Med Res Rev.* 2016; doi: 10.1002/med.21418.
- Nimczick M, Decker M. New approaches in the design and development of cannabinoid receptor ligands: multifunctional and bivalent compounds. *ChemMedChem.* 2015;**10**(5):773-86.
- Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease--successes and failures. *FEBS J.* 2013;**280**(9):1918-43.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, y cols. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* 2010;**62**(4):588-631.
- Tuo W, Leleu-Chavain N, Spencer J, Sansook S, y cols. Therapeutic potential of fatty acid amide hydrolase, monoacylglycerol lipase, and *N*-acylethanolamine acid amidase inhibitors. *J Med Chem.* 2016; doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00538.
- Vemuri VK, Makriyannis A. Medicinal chemistry of cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;**97**(6):553-8.
- Vinals X, Moreno E, Lanfumey L, Cordomi A, y cols. Cognitive impairment induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol occurs through heteromers between cannabinoid CB₁ and serotonin 5-HT_{2A} receptors. *PLoS Biol.* 2015;**13**(7):e1002194.

4.1. Sistema Inmune

El sistema inmune (SI) está compuesto por órganos, células y mediadores especializados que de una manera orquestada se encarga de la defensa de la integridad biológica del organismo frente a microorganismos patógenos y otras sustancias extrañas, incluidos antígenos tumorales. Así, la respuesta inmune es un proceso altamente regulado capaz de distinguir entre lo propio y lo extraño y sus alteraciones dan lugar a enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario e inmunodeficiencias. Además, el SI juega un papel esencial en la regulación homeostática de otros sistemas que son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo.

La primera barrera defensiva del SI es la inmunidad natural representada por barreras físicas, células fagocíticas como neutrófilos y macrófagos, células Natural Killer (NK) y mediadores solubles como el complemento y citoquinas proinflamatorias. La activación de esta inmunidad natural modula el tipo de respuesta inmune mediada por los diferentes tipos de linfocitos T y B, los cuales ejercen una respuesta altamente específica contra antígenos extraños y mantienen la memoria inmunológica

4.2. Sistema endocannabinoide en el Sistema inmune

Tras el clonaje e identificación del receptor CB₂ (CB2R) hace más de 20 años, numerosos investigadores iniciaron estudios sobre la función del Sistema Endocannabinoide (SCE)

en la respuesta inmune. Actualmente se ha demostrado inequívocamente que el SCE está expresado y es funcional en distintas células del SI donde puede ejercer importantes funciones homeostáticas e inmunoreguladoras (Cabral y cols., 2015). La expresión de receptores cannabinoides clásicos (CB1R y CB2R) ha sido descrita en diferentes células del SI (Turcotte y cols., 2015). El nivel de expresión de CB2R es variable dentro de los tipos celulares del SI, siendo las células B las que expresan mayor niveles del mismo, seguidas por linfocitos T, macrófagos, monocitos, células NK, y polimorfonucleares. Igualmente el CB2R se expresa en células inmunocompetentes del Sistema Nervioso Central (SNC) donde parece jugar un papel esencial en el control de diferentes procesos neuroinflamatorios (Cabral y Marciano-Cabral 2005). Una importante limitación a estos estudios es que la mayoría de ellos analizan la expresión de CB1R y CB2R a nivel de ARNm y no reflejan la funcionalidad de los receptores expresados en membrana plasmática. Además, la expresión de estos receptores y de otros componentes del SCE no ha sido hasta el momento estudiada en las diferentes subpoblaciones de células efectoras del SI (ej. Th1, Th2, Treg, células plasmáticas, células memoria, subtipos de macrófagos, etc.). Sin embargo los diferentes estudios realizados con agonistas cannabinoides (endógenos y exógenos) han confirmado que el CB2R ejerce una importante función inmunosupresora sobre diferentes células del SI (Cabral y cols., 2015; Turcotte y cols., 2015).

Aunque la expresión y función del CB2R en células inmunitarias ha sido ampliamente reportada, la importancia del CB1R en trastornos inmunológicos ha sido a menudo ignorada especialmente porque su expresión en células en reposo del SI es relativamente baja. Sin embargo algunos estudios han mostrado que la expresión de CB1R se induce claramente en linfocitos T activados por la vía TCR/CD28 (Boner y cols., 2007). Esto es de gran importancia no solo para entender mejor el papel del SCE en la respuesta inmune sino también para el potencial desarrollo de fármacos basados en cannabinoides para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la Esclerosis Múltiple y la Artritis Reumatoide donde la hipersensibilidad retardada mediada por células T CD4+ juegan un papel crítico en su fisiopatología (Di Marzo y cols., 2004; Sido y cols., 2015).

Además del CB1R y del CB2R, otros receptores de cannabinoides que participan en la regulación de la respuesta inmune también han sido identificados. En este sentido es importante destacar el receptor TRPV-1 y el receptor nuclear PPAR γ que son activados por diferentes tipos de cannabinoides.

El TRPV-1 (Transient Receptor Potential Vanilloid-1) es un transductor polimodal iónico estimulado por una amplia gama de estímulos térmicos, mecánicos y químicos, el cual se expresa en células neuronales y no neuronales incluyendo células T CD4+, en donde actúa como receptor pro-inflamatorio (Bertin y cols., 2014). Se ha demostrado que el TRPV-1 es activado por endocannabinoides como la anandamida y por fitocannabinoides como el CBD y el CBDV, los cuales desensibilizan dicho receptor (Iannotti y cols., 2014). Además TRPV-1 y CB1R interaccionan físicamente y los agonistas selectivos de CB1R bloquean la actividad proinflamatoria del TRPV-1 (Yang y cols., 2013). Si este tipo de interacción física y funcional entre ambos receptores existe también en células del sistema inmune es algo que aún está por explorar.

En los últimos años se ha demostrado que los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPARs), una familia de receptores nucleares capaces de regular el volumen de lípidos y el metabolismo, también son diana de cannabinoides de diferente naturaleza. En concreto, el receptor PPAR γ que además de sus efectos sobre la regulación del metabolismo lipídico ejerce un importante papel regulando la respuesta inmune e inflamatoria. Así, la desregulación de la respuesta inmune en enfermedades no infecciosas del SNC tales como la Esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson a menudo conduce al desarrollo de procesos neuroinflamatorios que a su vez aceleran la neurodegeneración de base que ocurre en algunas de estas enfermedades. En la última década, ha habido un número creciente de estudios experimentales que apoyan el uso de cannabinoides como ligandos de PPAR γ para tratar enfermedades del SNC. En este sentido se ha demostrado que endocannabinoides como la AEA, fitocannabinoides como el THC, CBD, GBG y cannabinoides semisintéticos como el ácido ajulémico y el VCE-003 son ligandos activadores de PPAR γ (Muñoz y cols., 2017). Una característica muy conservada para la gran mayoría de los can-

nabinoides es su perfil polifarmacológico, lo cual está ejemplificado en el THC que puede ejercer sus funciones neuroprotectoras e inmunomoduladoras a través de la activación de varios receptores (ej. CB1R, CB2R y PPAR γ). Ya que la actividad terapéutica del THC está de alguna manera limitada por su efecto psicoactivo vía CB1R no es de extrañar que el desarrollo de cannabinoides agonistas duales CB2R/PPAR γ para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias sea una línea de investigación muy activa tanto en grupos de investigación como en empresas farmacéuticas.

Por último, es también destacable el hecho de que muchas actividades biológicas de diferentes tipos de cannabinoides está mediada a través de rutas independientes de receptores clásicos bien identificados, lo cual genera un grado adicional de complejidad a la hora de identificar los mecanismos de acción específicos de algunos cannabinoides, pero al mismo tiempo abre nuevas posibilidades terapéuticas para los mismos. Este sería, en parte, el caso del CBD, un fitocanabinoide con importantes efectos biológicos cuyo mecanismo de acción aún no está completamente identificado pero que ya se ha introducido en ensayos clínicos para comprobar su eficacia en diferentes enfermedades incluyendo la epilepsia infantil refractaria.

4.3. Cannabinoides y enfermedades de origen inmunitario

En los últimos años se ha demostrado que los cannabinoides (exógenos y endógenos) tienen actividad antiinflamatoria en modelos experimentales tan diversos como la hepatitis inducida por concanavalina A, la inflamación pulmonar inducida por LPS, el dolor inflamatorio y neuropático, la enfermedad inflamatoria intestinal, el shock séptico, la artritis inducida por colágeno, la encefalitis autoinmune experimental, entre muchas otras. En la mayoría de los estudios la activación del SCE se correlaciona con una inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias y de la infiltración de células inmunes efectoras en el foco inflamatorio.

Algunos estudios han sugerido que la inmunosupresión mediada por cannabinoides puede también inhibir la respuesta inmune contra ciertas infecciones y también la respuesta in-

mune antitumoral. Sin embargo no existen evidencias epidemiológicas que indiquen que el uso recreativo o medicinal de la *Cannabis sativa* o el tratamiento con cannabinoides esté asociado con la aparición y/o exacerbación de enfermedades infecciosas y tumorales.

En otros capítulos se va a describir el efecto de los cannabinoides en diferentes patologías inflamatorias crónicas y por tanto en este capítulo nos vamos a centrar en otra patología autoinmune como es la Esclerodermia y también comentaremos algunas potenciales aplicaciones para otras patologías inmunológicas de la piel como son la psoriasis y la dermatitis atópica.

La Esclerodermia o Esclerosis Sistémica (SSc) es una enfermedad rara y heterogénea que implica tres características principales: disfunción de fibroblastos que conduce a un aumento de la deposición de proteínas de la matriz extracelular, vasculopatía de pequeños vasos resultando en hipoxia tisular y una respuesta autoinmune con producción de autoanticuerpos. La SSc se caracteriza por engrosamiento progresivo y fibrosis cutánea secundaria a acumulación excesiva de colágeno, que puede limitarse a la piel (SSc cutánea limitada) o extenderse a órganos internos (SSc cutánea difusa). La SSc se inicia con una lesión microvascular y una inflamación seguida de la activación de fibroblastos, un evento clave en el desarrollo de la fibrosis. Los fibroblastos activados son más resistentes a la apoptosis y se diferencian a los miofibroblastos, que son responsables de la síntesis excesiva de colágeno y de la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF β). La señalización aumentada de TGF β es el sello distintivo de la SSc y se han propuesto diferentes estrategias destinadas a inhibir esta vía de señalización para el tratamiento de la SSc y otras enfermedades fibróticas.

Evidencias recientes indican que la manipulación genética y farmacológica del sistema endocannabinoide modula la respuesta fibrótica. Así, los receptores CB1 y CB2 han mostrado patrones diferentes en modelos experimentales de fibrosis dérmica. La inactivación del CB1R previene la activación de fibroblastos y ejerce un potente efecto antifibrótico (Marquart y cols., 2010). El papel de CB1R como receptor profibrótico también se ha confirmado en ratones knock-out para FAAH, en los que niveles elevados de endocannabinoides pueden inducir

fibrosis por una ruta dependiente de CB1R. Por el contrario la activación de CB2R previene la fibrosis cutánea y la infiltración de leucocitos tisulares en modelos de fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina y cols., 2009). En consecuencia, JWH-133, un agonista sintético de CB2R atenúa la fibrosis dérmica experimental en modelos murinos, lo cual es coincidente con el hecho de que los ratones knock-out de CB2R son más susceptibles al desarrollo de la fibrosis (Balistreri y cols., 2011).

PPAR γ se expresa en numerosos tejidos y se ha reconocido que desempeña un papel clave en los procesos inflamatorios y en la homeostasis de los tejidos conectivos. En este sentido, la pérdida de la función PPAR γ en fibroblastos induce en modelos murinos una mayor susceptibilidad a la fibrosis cutánea. Por el contrario, los agonistas de PPAR γ como la roziglitazona han demostrado prevenir la inflamación, la fibrosis dérmica y la lipoatrofia también en modelos murinos de SSc. Por otra parte, se sabe que la expresión y la función de PPAR γ están alteradas en la SSc y el desarrollo de la fibrosis se asocia a una interacción inhibitoria mutua entre TGF β y PPAR γ que contribuye a la progresión de la enfermedad (Dantas y cols., 2015). También se ha demostrado que los agonistas de PPAR γ inhiben la respuesta profibrótica a través de la inhibición de la vía de señalización TGF β . Así, se ha demostrado que agonistas duales de PPAR γ /CB2R como el ácido ajulémico y el VCE-004.8, un derivado quinona de CBD, muestran una potente actividad antiinflamatoria y antifibrótica en modelos experimentales de SSc (Gonzalez y cols., 2012; Del Río y cols., 2016).

El uso tópico de cannabis se remonta a la antigua China, donde las preparaciones de cannabis se utilizaban externamente para tratar erupciones cutáneas, úlceras, heridas y pérdida de cabello. Las hojas de cannabis también se usaron en la medicina árabe medieval para tratar enfermedades de la piel como la pitiriasis y el liquen plano. A pesar de esta larga historia de uso tópico del cannabis, la investigación en el uso de cannabinoides para patologías de la piel es uno de los campos de investigación más jóvenes en esta área y los datos clínicos sobre el uso del cannabis en la práctica dermatológica son extremadamente limitados. No obstante actualmente tenemos cada vez más evidencias del potencial de los cannabinoides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la psoriasis y la dermatitis atópica.

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas más comunes que se caracteriza por una hiperproliferación y descamación de los queratinocitos, por la infiltración de células T y neutrófilos y por la activación de células dendríticas y macrófagos. Aunque la patogénesis de la psoriasis no se conoce en su totalidad hay sólidas evidencias que indican que la desregulación de las células inmunes en la piel, en particular las células Th1 y Th17, desempeña un papel crítico en el desarrollo de la psoriasis.

Aunque en la actualidad solo hay resultados anecdóticos del uso de preparados de *Cannabis sativa* para uso tópico en psoriasis, las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides que actúan a través de CB2R son muy amplias debido a su papel en la regulación de los linfocitos Th1 y Th17 (Derakhshan y Kazemi, 2016). Además se ha visto que algunos fitocannabinoides inhiben la proliferación de los queratinocitos a través de rutas independientes de CB1R y CB2R (Wilkinson y Williamson, 2007).

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la piel, donde las interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos dan lugar a su inicio y progresión. Las características clínicas de la DA incluyen sequedad de la piel por pérdida de la barrera epidérmica, eritema, exudación y costras, y liquenificación. Además la DA cursa con un prurito intenso que da lugar a frecuentes rasca-dos e infecciones por estafilococos. La DA no tiene cura y los objetivos principales de su tratamiento son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos de infecciones cutáneas. Las modalidades de tratamiento estándar para el manejo de estos pacientes se centran en el uso de preparaciones tópicas antiinflamatorias con corticoides y la hidratación de la piel, pero los pacientes con enfermedad grave pueden requerir tratamiento sistémico con potentes inmunosupresores como la ciclosporina A o el tacrolimus y con antibióticos para prevenir la infección por bacterias tipo estafilococos.

En la actualidad existen numerosos preparados parafarmacéuticos basados en aceite de semillas de *Cannabis sativa* para el tratamiento de la DA. No obstante y a pesar de la publicidad engañosa que a menudo acompaña al marketing de este tipo de productos, el aceite de semilla de cáñamo no con-

tiene cannabinoides por lo que su efecto terapéutico no va más allá de cualquier otro preparado que contenga ácidos grasos poliinsaturados y que favorecen la hidratación de la piel.

Sin embargo y basado en estudios preclínicos los cannabinoides también tienen un gran potencial para el manejo terapéutico de la DA (Ong PY, 2009; Wollenberg y cols., 2014). En este sentido, agonistas selectivos de CB1R inhiben la activación de mastocitos y la liberación de histamina. Además la aplicación tópica de análogos de la anandamida atenúan la inflamación de la piel en un modelo de DA inducida por oxaxolona (Kim y cols., 2015). Otros autores han sugerido que la expresión del CB1R en queratinocitos juega un papel relevante en el mantenimiento de la barrera epidérmica (Gaffal y cols., 2014). Por último también se ha descrito que los agonistas selectivos de CB2R inhiben la reacción inflamatoria cutánea mediada por IgE y el prurito espontáneo en modelos animales de DA (Maekawa y cols., 2006).

La actividad antibacteriana de los preparados de *Cannabis sativa* y de los fitocannabinoides es un hecho conocido desde hace décadas, aunque solo más recientemente se ha demostrado la actividad antibacteriana de los cannabinoides THC, CBD, CBG y sus formas ácidas contra estafilococos aureus resistentes a meticilina (Appendino y cols., 2008).

En resumen los cannabinoides tienen un enorme potencial para el tratamiento de la DA por su actividades antiinflamatorias y antibacterianas.

Bibliografía

- Akhmetshina, A. Dees C, Busch N, Beer J y cols. The cannabinoid receptor CB2 exerts antifibrotic effects in experimental dermal fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2009; **60**:1129-1136.
- Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, y cols. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod.* 2008; **71**:1427-30.
- Balistreri E, Garcia-Gonzalez E, Selvi E, Akhmetshina A, y cols. The cannabinoid WIN55, 212-2 abrogates dermal fibrosis in scleroderma bleomycin model. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; **70**: 695-699.

- Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, Nohara LL, y cols. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells. *Nat Immunol.* 2014; **15**:1055-63.
- Borner C, Hollt V, Kraus J. Activation of human T cells induces upregulation of cannabinoid receptor type 1 transcription. *Neuroimmunomodulation.* 2007; **14**:281-286.
- Cabral GA, Marciano-Cabral F. Cannabinoid receptors in microglia of the central nervous system: immune functional relevance. *J Leukoc Biol.* 2005; **78**:1192-7.
- Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015; **10**:193-203.
- Dantas AT, Pereira MC, de Melo Rego MJ, da Rocha LF y cols. The Role of PPAR Gamma in Systemic Sclerosis. *PPAR Res* 2015; 2015:124624.
- Derakhshan N, Kazemi M. Cannabis for Refractory Psoriasis-High Hopes for a Novel Treatment and a Literature Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2016; **11**:146-7.
- del Río C, Navarrete C, Collado JA, Bellido ML y cols. The cannabinoid quinol VCE-004.8 alleviates bleomycin-induced scleroderma and exerts potent antifibrotic effects through peroxisome proliferator-activated receptor-γ and CB2 pathways. *Sci Rep.* 2016; **18**; 6:21703
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; **3**:771-784
- Gaffal E, Glodde N, Jakobs M, Bald T y cols. Cannabinoid 1 receptors in keratinocytes attenuate fluorescein isothiocyanate-induced mouse atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol.* 2014; **23**:401-6.
- Gonzalez EG, Selvi E, Balistreri E, Akhmetshina A y cols. Synthetic cannabinoid ajulemic acid exerts potent antifibrotic effects in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012; **71**:1545-51.
- Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A y cols. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 2014; **19**:1131-41.
- Kim HJ, Kim B, Park BM, Jeon JE y cols. Topical cannabinoid receptor 1 agonist attenuates the cutaneous inflammatory responses in oxazolone-induced atopic dermatitis model. *Int J Dermatol.* 2015; **54**:e401-8.

- Maekawa T, Nojima H, Kuraishi Y, Aisaka K. The cannabinoid CB2 receptor inverse agonist JTE-907 suppresses spontaneous itch-associated responses of NC mice, a model of atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol.* 2006; **542**:179-83.
- Marquart S, Zerr P, Akhmetshina A, Palumbo K y cols. Inactivation of the cannabinoid receptor CB1 prevents leukocyte infiltration and experimental fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2010; **62**:3467-76.
- Muñoz E, Pollastro F, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Peroxisome proliferator activated receptors and cannabinoids. En: Victor R. Preedy, editor. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* Amsterdam: Elsevier; 2017.
- Ong PY. Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009; **14**:165-79.
- Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of Endocannabinoid Activation of Peripheral CB1 Receptors in the Regulation of Auto-immune Disease. *Int Rev Immunol.* 2015; **34**:403-14.
- Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB(2) receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016; **73**: 4449-4470.
- Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2007; **45**:87-92.
- Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol.* 2014; **170** Suppl 1:7-11.
- Yang Y, Yang H, Wang Z, Varadaraj K y cols. Cannabinoid receptor 1 suppresses transient receptor potential vanilloid 1-induced inflammatory responses to corneal injury. *Cell Signal.* 2013; **25**:501-11.

Cannabinoides y enfermedades neurodegenerativas

5

E. de Lago, J. Romero, R. Tolón y J. Fernández-Ruiz

5.1. Cannabinoides y neuroprotección/neuroreparación

La regulación de la homeostasis e integridad celular en diferentes tejidos y órganos animales es una de las funciones más importantes que parecen estar asignadas al sistema endocannabinoide (SCE). Esta función se extiende a la decisión de las células de morir o sobrevivir en ciertas condiciones desfavorables, y ésta es posiblemente la razón que mejor explica las importantes propiedades citoprotectoras que tienen aquellos compuestos que actúan sobre elementos específicos del SCE en diferentes condiciones patológicas. Estas propiedades citoprotectoras parecen especialmente relevantes para el sistema nervioso central (SNC), ya que, en este sistema, la pérdida de neuronas es extremadamente difícil de reparar, dado que las neuronas son células postmitóticas incapaces de replicar su ADN y de dividirse, por lo que la única opción sería la generación de nuevas neuronas a partir de los nichos neurogénicos en el cerebro adulto.

Este proceso ocurre de forma natural para facilitar el reemplazo celular y la plasticidad neuronal, y, en teoría, podría aplicarse a la reparación de las neuronas que se pierden en un proceso degenerativo que podrían ser reemplazadas por nuevas neuronas procedentes de esos nichos estimulados farmacológicamente con los factores apropiados. Sin embargo, orquestar la generación de estas neuronas a partir de las células progenitoras neurales en el cerebro adulto sigue siendo difícil debido al poco conocimiento que se tiene de los mecanismos moleculares y/o celulares que participan en la neurogénesis adulta. Todo ello hace que la preservación de las neuronas originales generadas

durante el desarrollo del cerebro, o reemplazadas de forma natural durante la vida del individuo, sea un objetivo clave en este momento para asegurar el correcto funcionamiento de las diferentes estructuras cerebrales.

Durante los últimos 20 años, se han investigado numerosos compuestos capaces de incrementar la supervivencia de las neuronas y que pudiesen servir para desarrollar terapias neuroprotectoras para los trastornos neurodegenerativos. Esto ha incluido antioxidantes, agentes antiinflamatorios o antiexcitotóxicos, inhibidores de la apoptosis, potenciadores de la autofagia, o factores neurotróficos. Sin embargo, la mayoría de ellos no han podido reproducir en humanos los efectos positivos observados en los modelos experimentales. Los cannabinoides y, en general, los moduladores del SCE se han incorporado de forma más reciente a este arsenal neuroprotector en investigación, y han evidenciado tener una serie de ventajas interesantes sobre los compuestos neuroprotectores clásicos, lo que está situando al sistema SCE en una posición prometedora para su traslación a la práctica clínica a lo largo de los próximos años. Las ventajas que este sistema parece tener cuando se le compara con otros agentes neuroprotectores se presentan de forma esquemática en la *Figura 5.1*.

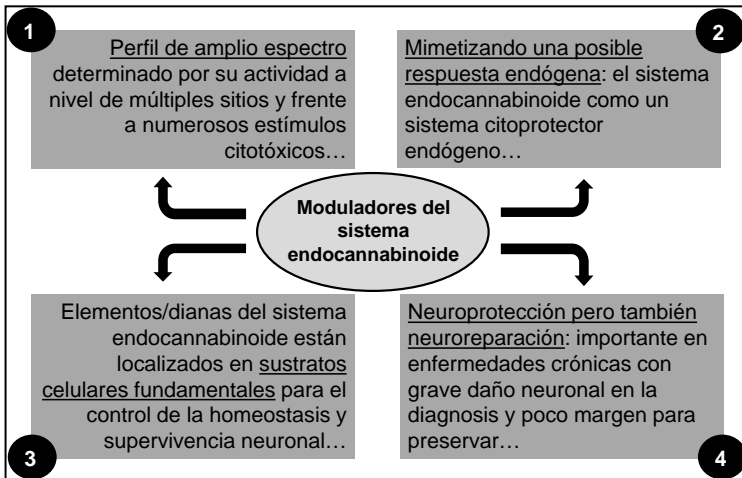


Figura 5.1. Resumen de las principales características de los moduladores del SCE en cuanto a sus propiedades neuroprotectoras.

La primera ventaja deriva de su capacidad de reducir la acción concertada de los diferentes estímulos citotóxicos (excitotoxicidad, estrés oxidativo, fallo energético, disfunción mitocondrial, fallos en la proteostasis, e inflamación) que comprometen la supervivencia neuronal. Después de años de investigación, se sabe que estos estímulos citotóxicos colaboran en el deterioro de las neuronas, y también de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y sus células precursoras), en la mayoría de los trastornos neurodegenerativos. En consecuencia, parece difícil controlar eficazmente ese deterioro con estrategias que afecten sólo a uno de estos eventos citotóxicos. Por el contrario, el desarrollo de una estrategia de amplio espectro, empleando fármacos "multidiana" o la combinación de diferentes agentes terapéuticos, sería una estrategia mucho más eficaz para preservar las neuronas frente a esos estímulos neurotóxicos. La falta de una acción de amplio espectro puede, de hecho, ser una de las razones de los fracasos previos en el desarrollo de agentes neuroprotectores con un único efecto farmacológico, por ejemplo, aquellos que solo reducen el estrés oxidativo como algunos antioxidantes naturales, o que solo reducen la excitotoxicidad como los antagonistas de los receptores glutamatergicos NMDA y AMPA. Esto también vale para otros tipos de sustancias neuroprotectoras que inhiben la entrada de calcio a la célula, o que se comportan como agentes antiinflamatorios o como inhibidores de la apoptosis, o que promueven señales de supervivencia celular, pero siempre con un espectro reducido de acción.

En contraste, los cannabinoides tienen una acción de amplio espectro y ese es posiblemente el principal valor añadido que aportan cuando se les compara con aquellos agentes neuroprotectores investigados desde hace años. Es importante remarcar que la potencia farmacológica de los cannabinoides sobre cada uno de los eventos citotóxicos mencionados antes es relativamente similar a la de los agentes neuroprotectores clásicos, por ahí no parece ganarse nada. Su gran ventaja reside en su perfil de amplio espectro determinado por su capacidad de afectar a múltiples procesos moleculares al mismo tiempo. Esto se puede conseguir usando un único cannabinoide que combine todas esas propiedades en una sola molécula, o utilizando una combinación de dos o más cannabinoides con perfiles farmacológicos com-

plementarios. En general, el perfil de amplio espectro de muchos cannabinoides deriva de su capacidad de actuar a través de elementos específicos del SCE (receptores CB₁, CB₂, GPR55, enzimas FAAH y MAGL). Sin embargo, parte de esos efectos neuroprotectores pueden ser ejercidos a través de dianas farmacológicas que no pertenecen, al menos de forma directa, al SCE. Esta multiplicidad de sitios moleculares permite que un cannabinoide individual o una combinación de cannabinoides pueda reducir la excitotoxicidad actuando a través de receptores CB₁, así como la influencia neurotóxica de la microglía reactiva actuando a través de receptores CB₂ (quizás también a través de GPR55), o facilitando la conversión de la microglía de un fenotipo M1 proinflamatorio a un fenotipo M2 más antiinflamatorio.

También permite que se incremente el apoyo trófico y metabólico que ejercen los astrocitos, a través de efectos sinérgicos de los receptores CB₁ y CB₂, en apoyo de las neuronas. A ello se pueden sumar efectos neuroprotectores de ciertos cannabinoides ejercidos a través de mecanismos no-endocannabinoides, por ejemplo interacciones con factores de transcripción como Nrf-2 o NFκB, que podrían tener que ver con la activación de receptores nucleares de la familia PPAR, sobre todo los receptores PPAR-γ. Por último, es posible encontrar efectos neuroprotectores de algunos cannabinoides, por ejemplo el CBD, ejercidos a través de receptores de otros sistemas de comunicación neuronal, como la transmisión serotoninérgica (receptores 5HT1A se han implicado en el incremento de la irrigación en el ictus tras tratamiento con CBD) o la señalización por adenosina. En la *figura 5.2* se resumen de forma esquemática los diferentes mecanismos moleculares y celulares propuestos en relación al potencial neuroprotector de los cannabinoides y, en general, de los moduladores del SCE.

La segunda ventaja que parece tener el empleo de cannabinoides con perfil neuroprotector deriva de su capacidad de imitar la respuesta protectora endógena asociada al propio SCE en respuesta a estímulos que dañan la homeostasis neuronal. Dicho de otra manera, las alteraciones de los endocannabinoides y de sus receptores y/o enzimas de síntesis o degradación en las estructuras cerebrales afectadas en las diferentes patologías neurodegenerativas parecen reflejar una respuesta endógena de este siste-

ma para limitar el daño neuronal causado por estímulos inflamatorios, excitotóxicos, traumáticos u oxidativos. Esta respuesta podría ser potenciada a través de la administración de cannabinoides o moduladores del SCE, por ejemplo, la elevación de los niveles tisulares de endocannabinoides que aparece asociada con neurodegeneración podría potenciarse tras administración de los propios endocannabinoides o de inhibidores de su inactivación enzimática. Lo mismo puede plantearse en relación al incremento de los receptores CB₂ observado en células gliales reclutadas en las estructuras del SNC afectadas en las diferentes enfermedades neurodegenerativas. La activación de estos receptores tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación y el deterioro neuronal, lo que sin duda sugiere que esa elevación es una respuesta protectora endógena susceptible de ser potenciada farmacológicamente. Sin embargo, también es posible que la eficacia de los compuestos que actúan sobre el SCE se deba a su capacidad de corregir una potencial desregulación de este sistema que pudiera contribuir al proceso patológico. En cualquier caso, lejos de ser mutuamente excluyentes, ambos tipos de respuestas –imitar la protección endógena o corregir las señales desreguladas- podrían ocurrir de forma concomitante.

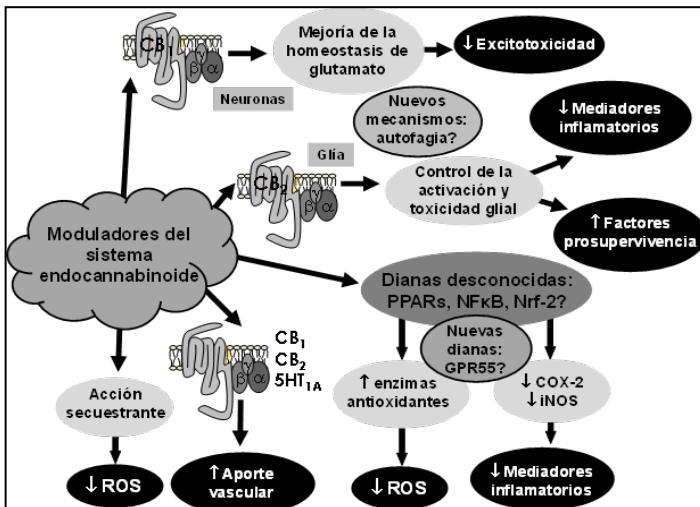


Figura 5.2. Dianas farmacológicas y mecanismos moleculares y celulares implicados en los efectos neuroprotectores de los moduladores del SCE

Las dos ventajas que presentan los cannabinoides, perfil de amplio espectro y reproducción de una respuesta protectora endógena, son posibles por la ubicación de las dianas farmacológicas de este sistema en sustratos celulares neurales (neuronas, astrocitos, microglia quiescente o reactiva, células microgliales perivasculares, oligodendrocitos y sus células precursoras, así como células progenitoras neurales) que ejercen un papel muy importante en el control de la homeostasis e integridad neuronal. A ello se sumaría su presencia en la barrera hematoencefálica que también tiene un papel decisivo a este nivel. Todo ello podría facilitar el desarrollo de estrategias farmacológicas con cannabinoides dirigidas a ejercer un control selectivo de las funciones específicas asignadas a estas células en los procesos de degeneración, protección y/o reparación. Esto es particularmente relevante para los receptores cannabinoides, por ejemplo los receptores CB₁ que están implicados en el control del daño excitotóxico están localizados principalmente en las neuronas y, sobre todo, en las neuronas glutamatérgicas. Sin embargo, los receptores CB₁ no son generalmente un objetivo interesante para la neuroprotección, debido precisamente a la pérdida progresiva, en los trastornos neurodegenerativos, de grupos específicos de neuronas que expresan este receptor, provocando una reducción prematura y rápida en la disponibilidad de estos receptores para tratamientos farmacológicos. Por el contrario, los receptores CB₂ se expresan generalmente de forma débil en el cerebro sano, pero experimentan, como ya se ha dicho, una marcada elevación en elementos gliales (microglia reactiva y astrocitos activados) frente a procesos de daño en consonancia con la idea anterior de que elementos del SCE forman parte de una respuesta protectora endógena frente al daño cerebral. Esto les hace ser particularmente interesantes como diana farmacológica con el valor añadido de su falta de psicoactividad.

Un descubrimiento reciente e interesante, en consonancia con la idea de que los elementos de este sistema se sitúan en estructuras esenciales para mantener la integridad del SNC, es la asociación de receptores cannabinoides con la preservación de la integridad y función de la barrera hematoencefálica. Esta barrera es esencial para la neuroprotección y estudios recientes han de-

mostrado que está bajo el control tanto de las señales mediadas por receptores CB1 como CB2, que mantienen la integridad de las uniones estrechas, inhiben la infiltración de leucocitos y facilitan el aclaramiento del β -amiloide.

Por último, la presencia de elementos del SCE en células precursoras neurales o en progenitores de los oligodendrocitos sugiere un papel de este sistema en el control de los procesos de proliferación, maduración y diferenciación de estas células precursoras, algo que es importante para los procesos de reemplazo y reparación celular, especialmente de las neuronas. Esta es otra gran ventaja que pueden aportar los cannabinoides cuando se les compara con otros tipos de agentes neuroprotectores, sobre todo si se tiene en cuenta que la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas, sobre todo aquellas que son mayoritariamente de carácter esporádico, cuando son diagnosticadas ya conllevan un importante grado de daño y pérdida neuronal, y en las que además de preservar las neuronas que quedan, el objetivo terapéutico tiene que ser también reemplazar aquellas que se han perdido.

Considerando todas estas premisas, el objetivo de este capítulo será revisar las diferentes evidencias experimentales y preclínicas que se han generado en los últimos años, y que apoyan la necesidad de desarrollar terapias con fármacos cannabinoides para el tratamiento neuroprotector/neuroreparador de las enfermedades neurodegenerativas. Esto incluiría a priori tanto patologías con daño cerebral agudo, por ejemplo isquemia, trauma cerebral o lesión medular, como enfermedades crónicas progresivas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), aunque nos centraremos específicamente en estas cuatro últimas patologías. En todos los casos, revisaremos los cambios descritos en pacientes y en modelos animales para los diferentes elementos del SCE durante la progresión de cada patología, y discutiremos cómo estos cambios pueden ser relevantes para identificar las mejores dianas farmacológicas y el tratamiento neuroprotector que a priori puede ser más eficaz en cada uno de estos cuatro trastornos (ver *Figura 5.3*). Terminaremos cada sección con una revisión de la evidencia clínica, si es que és-

ta existe, las razones de sus posibles fracasos y las propuestas para un mejor desarrollo de estas terapias en los pacientes.



Figura 5.3. Terapias neuroprotectoras con cannabinoides en investigación para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas crónicas incluidas en este capítulo

5.2. Cannabinoides en la enfermedad de Alzheimer

La EA representa el trastorno neurodegenerativo progresivo crónico con mayor incidencia. Puede tener un origen genético con tres genes causales que codifican para las proteínas APP, PSEN1 y PSEN2, y numerosos genes de riesgo (Apo-E, SORL1, CLU y otros), pero los casos genéticos sólo representan menos de un 20% de los pacientes, por lo que la mayor parte de los casos son de tipo esporádico. La EA se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que conduce a demencia, y que afecta principalmente a estructuras corticales y subcorticales. Los principales eventos neuropatológicos en esta enfermedad son la formación de acumulaciones extracelulares de

proteína β -amiloide denominadas placas neuríticas, el desarrollo de anomalías del citoesqueleto, los llamados ovillos neurofibrilares, causados por la hiperfosforilación de la proteína tau, y, por último, un importante grado de la distrofia de las neuritas y muerte neuronal en las estructuras afectadas. Las terapias para la EA siguen siendo limitadas, en particular las que intentan retrasar la progresión de la enfermedad. Existen algunos fármacos ya aprobados (inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas de los receptores NMDA) pero la mayoría, por ejemplo, los inhibidores de las secretasas implicadas en el procesamiento del amiloide y los inhibidores de las quinasas que hiperfosforilan la proteína tau, son todavía experimentales, por lo que se hace necesario identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos tipos de compuestos neuroprotectores.

La EA ha sido una de las primeras enfermedades neurodegenerativas en la que se han investigado los cannabinoides, sobre todo por su capacidad de reducir eventos neurotóxicos clásicos de procesos neurodegenerativos, tales como el exceso de transmisión glutamatérgica, los daños por exceso de calcio intracelular, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Esto se ha investigado con cierto éxito en modelos preclínicos (ratones 5xFAD, PS1/APP⁺), a pesar de que es bien sabido que los modelos murinos no reproducen completamente la compleja patología de la EA humana, algo que es importante considerar en el desarrollo y en el análisis de los resultados de futuros ensayos clínicos. También se han utilizado modelos *in vitro*.

Los beneficios encontrados en estos estudios preclínicos han indicado un papel importante tanto para los receptores CB₁ como para los CB₂, cuya activación selectiva mediante cannabinoides sintéticos permitió mejorar el deterioro cognitivo, preservar las neuronas de áreas corticales y subcorticales, prevenir la activación microglial y la generación de mediadores proinflamatorios inducida por la proteína β -amiloide, así como eliminar depósitos patológicos típicos de esta enfermedad. A ello podemos sumar algunas acciones independientes de los receptores CB₁/CB₂ ejercidas por fitocannabinoides antioxidantes (CBD) que se han relacionado con los receptores PPAR o con otras dianas farmacológicas no-endocannabinoides. Como ejemplo, se ha visto que los fitocannabinoides son capaces de inhibir la actividad acetilcolinesterasa, que hidroliza la ace-

tilcolina, o de aumentar la expresión de neprilisina implicada en la eliminación del β -amiloide, de forma que se previene la agregación de esta proteína, la formación de la placa y se reduce la densidad de placas neuríticas. También se ha observado que algunos fitocannabinoides son capaces de inhibir el exceso de actividad quinasa (GSK-3 β) inducida por el β -amiloide que lleva a la hiperfosforilación de la proteína tau.

Otros estudios han puesto de manifiesto el interés de los inhibidores de la inactivación de los endocannabinoides en esta enfermedad, y lo han hecho a partir de estudios que han utilizado estrategias de inactivación genética (ratones deficientes en las enzimas MAGL o FAAH) o mediante la inhibición farmacológica de estas enzimas. Sin embargo, puede que, en algunos casos, los efectos beneficiosos no estén relacionados con la activación de los receptores CB₁ y/o CB₂, sino con otras vías de señalización como las derivadas de la activación de los receptores PPAR o debidas a alteraciones de los niveles de ácido araquidónico y de la generación de prostaglandinas.

Los efectos neuroprotectores de los cannabinoides en la EA mediados por elementos del SCE pueden verse significativamente influenciados por los cambios experimentados por estos elementos durante la progresión de la enfermedad. Este es el caso de la inducción de los receptores CB₂ en células microgliales reactivas que rodean las placas de β -amiloide, una respuesta encontrada por primera vez en tejidos cerebrales post-mortem de pacientes con EA y que después ha sido reproducida en modelos experimentales y extendida a la mayor parte de las patologías neurodegenerativas. Como ya ha sido mencionado, esta elevación de los receptores CB₂ en la microglía tiene un claro potencial farmacológico con agonistas selectivos de este receptor ya investigados con resultados positivos en modelos experimentales de esta enfermedad.

En contraste, otros de los efectos beneficiosos de ciertos cannabinoides en la EA se explican mejor por una corrección farmacológica de aquellos cambios en el SCE que contribuyen a la progresión de la patogénesis de la EA. Este sería el caso de los efectos mediados por activación de los receptores CB₁ dada la reducción observada en estos receptores en algunas áreas afectadas en la enfermedad. Una reducción de la señalización mediada por el receptor CB₁ puede agravar los eventos excitotóxicos que están controlados por este receptor localiza-

do en terminales presinápticos glutamatérgicos en áreas corticales y subcorticales (hipocampo), lo que conlleva mayor muerte neuronal. La misma idea puede utilizarse para interpretar la elevación de la enzima FAAH en astrocitos asociados con las placas neuríticas. Una elevada actividad de FAAH es compatible con bajos niveles de endocannabinoides y, por tanto, con un menor efecto protector de estos lípidos endógenos, así como con una elevación de los niveles de ácido araquidónico y de prostaglandinas que contribuirían al proceso inflamatorio destructivo que acompaña a la enfermedad. Los beneficios derivados de la inhibición de la FAAH podrían encontrar explicación en una corrección de ese proceso inflamatorio destructivo.

A pesar de todos los resultados positivos que se han obtenido con diferentes tipos de cannabinoides en modelos preclínicos de la EA, su desarrollo para los pacientes sigue siendo todavía muy limitado. Los pocos estudios clínicos realizados hasta ahora con cannabinoides en la EA se han concentrado exclusivamente en la mejora de síntomas específicos de la enfermedad, por ejemplo paliar la pérdida de apetito que sufren los pacientes con demencia, pero no han abordado el potencial de estas moléculas como modificadores del curso de la enfermedad. Una formulación interesante para este objetivo puede ser el medicamento derivado del cannabis Sativex® (aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple), cuya composición basada en los fitocannabinoides THC y CBD le hace tener actividad sobre los receptores CB₁ y CB₂, así como sobre los receptores PPAR y sobre otras dianas no-endocannabinoides, por lo que podría ser adecuado para desarrollar una terapia neuroprotectora en la EA, algo que va a ser investigado en varios hospitales españoles a lo largo de los próximos años.

5.3. Cannabinoides en la enfermedad de Parkinson

El trastorno neurodegenerativo progresivo más importante que afecta a los ganglios basales es la EP. Su etiología está relacionada mayoritariamente con sobreexposición a diferentes factores ambientales (plaguicidas, insecticidas, metales) o a medicamentos antidopaminérgicos en los casos esporádicos,

pero también (en menos del 5% de los casos) con mutaciones en algunos genes que codifican proteínas tales como α -sinucleína, parkina, PINK1 y LRRK2. La EP afecta a numerosas estructuras cerebrales, produciendo diferentes síntomas no motores, por ejemplo, alteraciones en el gusto y en el olfato, náuseas y vómitos, demencia y deterioro cognitivo, alucinaciones, depresión y ansiedad, pero sobre todo produce rigidez, bradiquinesia, inestabilidad postural, temblor y otras anomalías motoras. Los síntomas motores son causados por alteraciones en el circuito de los ganglios basales que se desencadenan por la muerte de neuronas dopaminérgicas nigrales, por la denervación del cuerpo estriado a la que se proyectan estas neuronas, y por la formación de cuerpos de Lewy en el citosol de las neuronas nigrales. Los tratamientos actuales incluyen exclusivamente la reducción de los síntomas motores a través de terapia de reemplazo dopaminérgico (levodopa), pero no existe de momento ninguna terapia modificadora de la enfermedad a pesar de que se ha investigado en ello incluso a nivel clínico.

Como en el caso de la EA, los cannabinoides y, en general, los moduladores del SCE también están siendo investigados en la EP con el objetivo de desarrollar nuevas terapias neuroprotectoras eficaces en esta enfermedad. Se han utilizados para ello modelos experimentales de parkinsonismo como ratones/ratas lesionados con diferentes tipos de toxinas, a pesar de que estos modelos reflejan solamente aspectos parciales de la compleja patología parkinsoniana, con algunos eventos importantes (formación de cuerpos de Lewy) completamente ausentes. La mayor parte de los estudios se han concentrado en las propiedades antioxidantes de los fitocannabinoides como el THC, el CBD y la Δ^9 -THCV, y también de algunos sintéticos como el AM404 o el CP55,940, que se ejercen por mecanismos independientes de los receptores cannabinoides y que conllevan una reducción importante del estrés oxidativo que es un evento clave en la patogénesis de la EP. De forma más reciente, se han documentado efectos neuroprotectores con cannabinoides que activan selectivamente el receptor CB_2 (HU-308), especialmente en modelos con elevada reactividad glial e inflamación local. También se ha podido evidenciar la importancia farmacológica del receptor CB_2 en estudios realizados con neurotoxinas parkinsonianas administradas a ratones defi-

cientes genéticamente en este receptor (presentan mayor vulnerabilidad frente al insulto) o con sobreexpresión de estos receptores (tienen menor susceptibilidad frente a la neurotoxina). También se ha estudiado el valor farmacológico de los agonistas del receptor CB₁, aunque los resultados han sido controvertidos. Además, una estrategia neuroprotectora basada en la activación de los receptores CB₁ puede tener algunas desventajas en esta enfermedad ya que puede agravar de forma aguda la bradiquinesia y otros síntomas parkinsonianos. En contraste, se ha propuesto que el bloqueo de estos receptores puede reducir la aquinesia y la rigidez típica de los pacientes.

Una vez más, estos efectos farmacológicos pueden estar influenciados por los cambios que el SCE experimenta en esta enfermedad. Se han estudiado tejidos *post-mortem* y fluidos biológicos (LCR) de pacientes, así como muestras de modelos experimentales de la enfermedad. Los cambios encontrados incluyen: (i) una elevación de los receptores CB₁ en las neuronas estriatales bajo el control de las neuronas dopaminérgicas que degeneran en la enfermedad, aunque es posible que los niveles de este receptor disminuyan en etapas presintomáticas de la enfermedad y que este hecho contribuya a la patogénesis; (ii) una elevación de los receptores CB₂ en células de microglia reactiva reclutadas a los sitios de lesión (sustantia nigra/caudado-putamen); y (iii) una disminución de los receptores CB₂ localizados en las propias neuronas nigrales algo que solo se ha visto en tejidos *post-mortem* de pacientes y que, sin duda, está provocado por la propia degeneración de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales.

Por último, apenas se han realizado estudios clínicos con cannabinoides en pacientes, y los pocos que se han hecho se han centrado en el alivio de síntomas específicos como la bradiquinesia, el temblor o la disquinesia inducida por levodopa, con resultados, en general, controvertidos. No existen datos clínicos en relación con los efectos neuroprotectores de los cannabinoides. Sin embargo, la evidencia preclínica recogida hasta ahora apoya el potencial de este tipo de compuestos como modificadores de la enfermedad, siempre que la terapia se base en un cannabinoide, o en una combinación de cannabinoides, cuyo perfil incluya propiedades antioxidantes que se ejercerían por mecanismos independientes de los receptores cannabinoides, posiblemente implicando la activación de

PPAR, a la vez que un control de los eventos inflamatorios por activación del receptor CB₂. De forma adicional se puede contemplar la posibilidad de que el cannabinoide utilizado tenga capacidad para bloquear los receptores CB₁ para atenuar la inhibición motora y la disquinesia-inducida por levodopa. El fitocannabinoide Δ^9 -THCV tiene este tipo de perfil, lo que le convierte en un compuesto interesante para ser utilizado como terapia neuroprotectora y también sintomática en la EP, tanto de forma individual como combinado con CBD para potenciar sus efectos neuroprotectores, algo que ya se ha hecho a nivel preclínico con buenos resultados y que está previsto investigar en pacientes a lo largo de los próximos años.

5.4. Cannabinoides en la enfermedad de Huntington

La EH es un trastorno genético causado por un número excesivo de repeticiones del triplete CAG en el gen que codifica la proteína reguladora huntingtina, de forma que la proteína presenta una expansión de glutaminas en su extremo N-terminal que afecta a su función. Los síntomas más importantes en esta enfermedad son los movimientos coreicos, que son producidos por la atrofia del cuerpo estriado derivada de la degeneración progresiva de las neuronas de proyección estriatal, así como ciertos trastornos psiquiátricos y eventualmente demencia, que son causados por el deterioro de estructuras corticales. La principal característica neuropatológica en estos pacientes es la formación de inclusiones intranucleares de la huntingtina mutada que deterioran la transcripción de determinados genes, sobre todo la neurotrofina BDNF. Las terapias farmacológicas para los pacientes con EH son extremadamente escasas, con un solo fármaco específico aprobado para el tratamiento de los movimientos coreicos, la tetrabenazina (Xenazine®; un inhibidor del transporte vesicular de monoaminas), pero que tiene resultados limitados en la mayoría de los pacientes. Hasta la fecha no existen fármacos modificadores de la enfermedad, aunque numerosos compuestos antioxidantes, minociclina, inhibidores de las desacetilasas de histonas, y ácidos grasos insaturados han sido (o están siendo actualmente) investigados a nivel clínico.

Los cannabinoides, en forma del spray oromucosal Sativex®[®], han sido también evaluados recientemente en pacientes con EH. Este ensayo fue el resultado de un exhaustivo trabajo preclínico con diferentes cannabinoides y con resultados positivos en varios modelos animales de la enfermedad incluyendo ratones transgénicos R6/2, ratones lesionados con quinolinato, y ratas lesionadas con inhibidores del complejo II mitocondrial como el 3-nitropropionato o el malonato. Estos estudios preclínicos demostraron que los agonistas del receptor CB₁ tienen efectos protectores de las neuronas de proyección estriatal en condiciones de excitotoxicidad (ratones lesionados con quinolinato) y frente a los daños por agregación de huntingtina típicos de los ratones R6/2. Lo mismo pudo concluirse en estudios que generaron animales dobles mutantes derivados del cruzamiento entre ratones genéticamente deficientes en receptor CB₁ y ratones R6/2, lo que provocó un agravamiento del fenotipo patológico. Los compuestos que activan selectivamente el receptor CB₂ también parecen ser eficaces en la EH, mejorando sobre todo los eventos inflamatorios y la reactividad microglial que se producen tras la lesión del estriado con malonato en ratas, o en ratones R6/2. También fueron protectores frente a la excitotoxicidad inducida por la lesión del estriado con quinolinato en ratones. Los fitocannabinoides antioxidantes nop psicoactivos, como el CBD y el CBG, también han sido investigados en roedores lesionados con 3-nitropropionato con resultados positivos, aunque sus efectos parecen ejercerse a través de mecanismos independientes de los receptores CB₁/CB₂. Sus efectos podrían estar mediados por la activación de PPARs o de otros elementos no-endocannabinoides. Dada esta importante variabilidad de dianas y de compuestos activos, en los últimos años se ha procedido a realizar estudios farmacológicos con la combinación de fitocannabinoides (CBD + THC) utilizada en el fármaco Sativex® con resultados altamente positivos en los diferentes modelos *in vivo* de la EH investigados.

Respecto a los cambios experimentados por el SCE durante la progresión de la EH, un hecho importante es la existencia de defectos tempranos en la funcionalidad del receptor CB₁ seguidos de una pérdida progresiva de estos receptores, fenómenos que aparecen incluso antes de la muerte neuronal y del inicio de los síntomas coreicos. Esto explica por qué una estimulación temprana de estos receptores puede limitar esos

cambios, manteniendo así la capacidad de los receptores CB₁ de atenuar los eventos excitotóxicos que inician el deterioro de las neuronas estriatales. Sin embargo, se piensa que con el tiempo esa capacidad de los receptores CB₁ debería irse perdiendo, aunque estudios recientes han puesto de manifiesto el interés para una terapia neuroprotectora con cannabinoides de una subpoblación restringida de estos receptores localizados en neuronas glutamatérgicas corticales que proyectan al estriado y que parecen estar conservadas durante la progresión de la enfermedad. Respecto a los receptores CB₂, se sabe que sus beneficios farmacológicos pueden ser facilitados por la sobreexpresión de estos receptores que ocurre en el parénquima estriatal en modelos experimentales de la EH (ratas lesionadas con malonato y ratones R6/2), así como en tejidos *post-mortem* de pacientes. Esta elevación de los receptores CB₂ ocurre en los astrocitos y, sobre todo, en la microglia reactiva.

Como ya se ha comentado antes, el fármaco Sativex® ha sido investigado recientemente en el primer ensayo clínico con cannabinoides dirigido a evaluar efectos modificadores de la progresión de la EH. Anteriormente, se había hecho otros ensayos clínicos pero dirigidos a investigar efectos sobre síntomas específicos, sobre todo corea y, en menor medida, trastornos del comportamiento, administrando CBD o nabilona, un análogo del THC, con resultados controvertidos. El estudio reciente con Sativex® demostró que el fármaco era seguro y bien tolerado por los pacientes, pero desafortunadamente no demostró ninguna capacidad de enlentecer la progresión de la enfermedad. Es posible que esta falta de efecto pudiera tener que ver con el tiempo usado para el tratamiento activo en el ensayo que fue relativamente corto (12 semanas), de forma que se necesitarían tiempos más largos de tratamiento para obtener un efecto clínico detectable.

5.5. Cannabinoides en la esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva producida por el daño de las neuronas motoras superiores e inferiores que conduce a la denervación, atrofia y parálisis de los músculos. Al igual que en otros trastornos neurodegenerativos, el daño de estas neuronas se produce por la combina-

ción de excitotoxicidad, inflamación crónica, estrés oxidativo, agregación de proteínas y otros eventos citotóxicos. Los casos más frecuentes son esporádicos, pero la enfermedad puede ser también familiar, asociada con mutaciones en diferentes genes, de los cuales el primero en ser descrito fue el gen que codifica para SOD-1, que permaneció como único a lo largo de casi 15 años. De forma reciente se han encontrado otros genes como los que codifican las proteínas TDP-43 y FUS, y el descubrimiento más reciente que es la expansión del hexanucleótido CCGGGG en el gen *C9orf72*. En la mayoría de los genes descritos en los últimos años (TDP-43, FUS, *C9orf72*), la ELA se acompaña de deterioro cognitivo con características de demencia frontotemporal, lo que ha llevado a considerar ambas patologías como los extremos de un espectro de trastornos con déficit motor pero también cognitivo. La ELA todavía carece de un tratamiento eficaz para los síntomas y sobre todo para la progresión de la enfermedad, con el agente antiexcitotóxico riluzol (Rilutek®) como el único medicamento aprobado pero con efectos limitados en el tiempo y en el tipo de paciente.

Estudios iniciados en 2004 han situado a los cannabinoides como una terapia prometedora para modificar el curso de la enfermedad. Esta idea se ha desarrollado a partir de experimentos realizados en el clásico modelo de ratón transgénico que sobreexpresa una forma mutada (G93A) de SOD-1. El modelo se desarrolló en los años 90 y se ha utilizado para investigar los efectos de agonistas cannabinoides no-selectivos como el THC, cannabinoil o WIN55,212-2, y también del agonista selectivo CB₂ AM1241, en todos los casos con resultados positivos en cuanto a progresión de la enfermedad, protección de las motoneuronas y reducción de la debilidad muscular. Esta evidencia farmacológica también se apoya en los datos recogidos en ratones dobles mutantes generados tras cruzar ratones mutantes para SOD-1 con algunos de los diferentes ratones deficientes en genes endocannabinoides (FAAH y CB₁), lo que no sólo reforzó el interés de los agonistas selectivos de este receptor, sino también de la elevación de los niveles de endocannabinoides tras la inhibición selectiva de la FAAH.

Al igual que en otros trastornos, esta eficacia farmacológica de determinados cannabinoides en la ELA puede estar determinada por los cambios que el curso de la enfermedad puede producir en elementos específicos del SCE, tanto en la

médula espinal como en el tronco encefálico y en áreas corticales que son las estructuras del SNC más afectadas en esta enfermedad. Se ha visto que los niveles de endocannabinoides están elevados en la médula espinal de ratones mutantes para SOD-1, en paralelo a un aumento de la expresión de NAPE-PLD, la enzima que sintetiza anandamida, pero no hay cambios en DAGL, la enzima que sintetiza 2-araquidonilglicerol, y tampoco en FAAH y MAGL, las dos principales enzimas degradativas de ambos endocannabinoides. Además, los receptores CB₂ experimentaron la clásica elevación en la médula espinal de los ratones SOD-1 y también del modelo transgénico para TDP-43, cambios que se vieron ratificados al analizar muestras *post-mortem* de pacientes.

Esta elevación parece ocurrir como consecuencia de la reactividad glial inducida por la enfermedad, en concreto en astrocitos activados en los ratones mutantes para SOD-1 y perros con mielopatía degenerativa (enfermedad canina similar producida también por mutaciones en SOD-1), y en microglia reactiva en ratones transgénicos para TDP-43 y en pacientes. Independientemente del sustrato celular, lo que parece evidente es que esta elevación debe facilitar los efectos beneficiosos derivados de la activación selectiva del receptor CB₂ en modelos de ELA. Respecto a los cambios en el receptor CB₁, los datos son controvertidos con estudios que indican una reducción de este receptor en la médula espinal de ratones mutantes para SOD-1, evidente incluso en etapas tempranas presintomáticas que pueden predisponer a las neuronas motoras a daño excitotóxico por la ausencia de un correcto control mediado por este receptor de la homeostasis del glutamato. Sin embargo, otros estudios realizados en el mismo modelo experimental no encontraron ningún cambio en los receptores CB₁ y esto se ha confirmado recientemente en ratones transgénicos para TDP-43.

Por último, aunque la evidencia es limitada para que los hallazgos puedan ser considerados significativos y fiables, existe algún estudio clínico con cannabinoides en pacientes con ELA. Los primeros estudios fueron exclusivamente observacionales y basados en la evolución de los pacientes con la enfermedad que se automedicaban con cannabis para atenuar síntomas específicos como calambres y espasticidad. En un ensayo aleatorio, doble ciego y cruzado llevado a cabo con una

formulación oral de THC, se estudiaron sus efectos sobre los calambres, pero, a pesar de que el THC fue bien tolerado, no se vio ninguna reducción de su frecuencia e intensidad. Dos estudios posteriores indicaron una vez más una buena tolerabilidad del THC en pacientes con ELA y una reducción no significativa en los calambres y en las fasciculaciones. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos que hayan tratado de investigar el potencial de los cannabinoides como terapia modificadora en la ELA, aunque la aprobación del Sativex® y su perfil farmacológico de amplio espectro, así como los datos preclínicos que sitúan tanto al receptor CB₁ como al CB₂ como dianas potenciales en esta enfermedad, apoyan el interés de iniciar estudios clínicos en pacientes con este fármaco.

5.6. Conclusiones y perspectivas futuras

Los estudios revisados en este capítulo apoyan la idea de que los medicamentos basados en cannabinoides y que modulan la actividad del SCE podrían servir como nueva terapia para retrasar/detener la neurodegeneración en patologías con daño cerebral agudo o crónico. Este potencial se basa en propiedades de los cannabinoides en relación con la normalización de la homeostasis del glutamato, en la reducción del daño oxidativo y en la atenuación de la reactividad glial y de los eventos inflamatorios locales que esta produce. Es posible que también implique otras respuestas celulares citoprotectoras, por ejemplo, la inducción de autofagia dirigida a controlar la toxicidad de los agregados de proteínas que aparecen en estas enfermedades, aunque esta posibilidad apenas se ha abordado hasta la fecha quedando pendiente para investigación futura.

Es cierto que la mayoría de los estudios que han examinado el potencial neuroprotector de estos compuestos en la neurodegeneración se han llevado a cabo en modelos animales o celulares, mientras que los pocos ensayos clínicos que han investigado medicamentos basados en cannabinoides se han concentrado más en el alivio de ciertos síntomas específicos que en el control de la progresión de la enfermedad. Este último aspecto sigue siendo el principal desafío para el futuro y su abordaje puede ser facilitado a lo largo de los próximos años con la aprobación de los primeros medicamentos basados en

cannabinoides (Sativex®, Epidiolex®) disponibles para usos clínicos. Estas formulaciones ya aprobadas, y otras que puedan aparecer en los próximos años, presentan dos ventajas importantes: (i) su seguridad en controles y sobre todo en pacientes, demostrada en los pocos ensayos clínicos que se han desarrollado hasta la fecha; (ii) su perfil de amplio espectro que parece ser adecuado para enfermedades en las que diferentes mecanismos citotóxicos cooperan para dañar subpoblaciones neuronales específicas. Por lo tanto, es de esperar, y es deseable, que el tema reclute una cantidad importante de investigación clínica a lo largo de los próximos años, de forma que las esperanzas generadas con este tipo de moléculas en los pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas progresen de la evidencia preclínica actual a una utilización clínica real.

Bibliografía

- Aso E, Ferrer I. CB2 Cannabinoid receptor as potential target against Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2016; **10**: 243.
- Bedse G, Romano A, Lavecchia AM, Cassano T y cols. The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; **43**: 1115-1136.
- Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E y cols. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol* 2008; **153**: 277-285.
- Bisogno T, Oddi S, Piccoli A, Fazio D y cols. Type-2 cannabinoid receptors in neurodegeneration. *Pharmacol Res* 2016; **111**: 721-730.
- Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Cannabinoid signaling and neuroinflammatory diseases: a melting pot for the regulation of brain immune responses. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; **10**: 268-280.
- de Lago E, Moreno-Martet M, Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J. Endocannabinoids and amyotrophic lateral sclerosis. In *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease* (Fattore L, Ed.) Elsevier, The Netherlands, 2015, pp. 99-124.
- Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM y cols. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci* 2007; **28**: 39-45.

- Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol* 2015; **231**: 233-259.
- Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: from pre-clinical models to clinical applications. *Neurotherapeutics* 2015; **12**: 793-806.
- Fowler CJ, Rojo ML, Rodríguez-Gaztelumendi A. Modulation of the endocannabinoid system: neuroprotection or neurotoxicity? *Exp Neurol* 2010; **224**: 37-47.
- Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther* 2011; **17**: 637-644.
- Hwang J, Adamson C, Butler D, Janero DR y cols. Enhancement of endocannabinoid signaling by fatty acid amide hydrolase inhibition: a neuroprotective therapeutic modality. *Life Sci* 2010; **86**: 615-623.
- Maroof N, Pardon MC, Kendall DA. Endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 2013; **41**: 1583-1587.
- More SV, Choi DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener* 2015; **10**: 17.
- Navarro G, Morales P, Rodríguez-Cueto C, Fernández-Ruiz J y cols. Targeting cannabinoid CB2 receptors in the Central Nervous System. Medicinal chemistry approaches with focus on neurodegenerative disorders. *Front Neurosci* 2016; **10**: 406.
- Pryce G, Baker D. Endocannabinoids in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2015; **231**: 213-231.
- Ruiz-Valdepeñas L, Benito C, Tolón RM, Martínez Orgado JA y cols. The endocannabinoid system and amyloid-related diseases. *Exp Neurol* 2010; **224**: 66-73.
- Sarne Y, Asaf F, Fishbein M, Gafni M y cols. The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs. *Br J Pharmacol* 2011; **163**: 1391-1401.
- Vendel E, de Lange EC. Functions of the CB1 and CB 2 receptors in neuroprotection at the level of the blood-brain barrier. *Neuromolecular Med* 2014; **16**: 620-642.

Papel de los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de la lesión medular

6

E. Molina-Holgado, C. Guaza y J.A. García Merino

6.1. Introducción

Entre las utilidades terapéuticas de los cannabinoides (CBs) el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) y de la lesión medular se perfila como una de las posibilidades más relevantes y cercanas en el tiempo debido en gran parte a la aprobación del Sativex, para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM. El Sativex es un extracto de la mezcla de dos variedades de la planta *Cannabis sativa*, una contiene predominantemente THC y la otra cannabidiol (CBD) en una proporción aproximada de 1:1 (Sativex®; GW Pharmaceuticals, Cambridge, Reino Unido, Nabiximols).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante y neurodegenerativa de curso crónico, con alta variabilidad que tiende a producir un déficit funcional que afecta a múltiples niveles del sistema nervioso. Su origen es incierto pero se acepta que se origina por la confluencia de factores genéticos predisponentes asociados a desencadenantes ambientales. Está mediada inmunológicamente y a lo largo de su curso clínico se distinguen dos fases principales: inflamatoria que caracteriza los años iniciales de la enfermedad, se asocia a brotes de disfunción neurológica y a actividad en la resonancia magnética; y una fase tardía en la que predomina el deterioro funcional creciente, llamada fase progresiva y en la que predomina la pérdida axonal. Estas fases no están separadas, ya que hay una imbricación de ambas desde el principio hasta las etapas tardías. La terapia actual ha conseguido controlar muchos de los aspectos de la fase inflamatoria

con más de 10 fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores actualmente disponibles, existiendo un buen número de terapias emergentes que se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos, algunas de ellas dirigidas a la fase progresiva.

Las lesiones de la médula espinal, ya sean de origen traumático o consecuencia de una patología médica, comparten con otras enfermedades neurológicas síntomas que disminuyen de forma significativa la calidad de vida de estas personas. La prevalencia del dolor neuropático, espasticidad, rigidez o temblores es muy alta en lesionados medulares al igual que ocurre en la EM. La incidencia de lesión medular en España es de 25-30 casos nuevos al año por cada millón de habitantes, es decir, que se dan unos 1.000 nuevos casos cada año. La mayoría de estas lesiones son consecuencia de accidentes de tráfico, laborales, o deportivos o de simples caídas en el hogar que fracturan o dislocan vertebras de la columna vertebral produciendo una compresión, contusión o hiperextensión de la médula espinal. La consecuencia funcional es la pérdida total o parcial de la sensibilidad y de la capacidad motora debajo de la lesión, además de la pérdida del control de la vejiga urinaria y de las funciones intestinales o sexuales. Desde una perspectiva social tanto la EM como la lesión medular tiene un elevado coste económico para el sistema sanitario y la seguridad social, así como para las familias que han de prestar los cuidados necesarios a los pacientes dado que éstos tienen una esperanza de vida similar al resto de la población.

6.2. Bases científicas

6.2.1. El sistema Endocannabinoide en EM

Además de la abundante experiencia que evidencia la implicación del sistema endocannabinoide (SCE) en la regulación inmunológica, la neuroprotección y su papel fundamental en numerosos aspectos de los modelos experimentales de EM que se expondrán a lo largo de esta revisión, hay información que pone de manifiesto la relación directa del SCE con la enfermedad humana: en las lesiones están expresados los receptores CB₁ y CB₂

así como la enzima de degradación de los endocannabinoides, la enzima amido-hidrolasa de ácidos grasos, FAAH, (Benito *y cols.*, 2007), los niveles de endocannabinoides están alterados en el líquido cefalorraquídeo o el plasma de pacientes (Centonze *y cols.*, 2007; Jean Gilles *y cols.*, 2009) y se modulan junto con la expresión de los receptores tras los tratamientos de la enfermedad (Sánchez-López *y cols.*, 2014). En modelos animales de EM, como la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) o el modelo viral de la encefalomiелitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV) también se dan alteraciones en el SCE que afectan a los propios endocannabinoides, a los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂, así como a las enzimas de síntesis y degradación de los endocannabinoides.

6.2.2. *El sistema Endocannabinoide después de una lesión medular*

El abordaje experimental de la lesión medular es complejo y de difícil manejo dado que tenemos que recurrir a modelos animales que reproduzcan los acontecimientos patológicos que suceden en humanos. En modelos relevantes de lesión observamos que en el epicentro aumentan de forma inmediata los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), manteniéndose elevado, en una segunda fase, el 2-AG (García-Ovejero *y cols.*, 2009; Arévalo-Martín *y cols.*, 2012). Estos aumentos son procesos activos consecuencia de la regulación de las enzimas de síntesis y degradación en lugar de una acumulación debida a la degradación de los componentes lipídicos de la membrana.

Los endocannabinoides mencionados actúan a través de receptores específicos localizados en los diferentes tipos celulares, por lo tanto cambios en la expresión de los receptores CBs nos podría sugerir acciones particulares, protectoras o no, en sus células diana. El receptor CB₁ se observa, y se mantiene, en neuronas y oligodendrocitos aumentando su expresión en astrocitos con el paso de los días tras la lesión. En cambio, el ARNm del receptor CB₂, aparece tras la lesión y la proteína se detecta en infiltrados del sistema inmune (García-Ovejero *y cols.* 2009), también se ha localizado en ciertas neuronas del tronco cerebral (Latini *y cols.*, 2014).

6.2.3. Posibles acciones del Sistema Endocannabinoide para disminuir el daño

En el caso de la EM pero también en ciertos aspectos de la lesión medular, sabemos que las células inmunes y la microglía expresan toda la maquinaria que constituye un SCE funcional siendo la opinión generalizada que los tratamientos farmacológicos con CBs pueden inhibir la neuroinflamación. El proceso inflamatorio se puede controlar farmacológicamente mediante la regulación de algunos de los eventos involucrados en la EM: (i) la limitación del tráfico leucocitario al SNC actuando a nivel de barrera hematoencefálica (Mestre y cols., 2011) y contribuyendo a la reducción de la reactividad inmunológica; y (ii) mediante la regulación de las respuestas de la microglía y los macrófagos a través de la modulación de su perfil de activación hacia un fenotipo anti-inflamatorio y reparador (Mecha y cols., 2015); en este contexto, el SCE particularmente el 2-AG puede disminuir el daño mediante la proliferación y diferenciación de precursores de oligodendrocitos lo que favorecería la remielinización (Gómez y cols., 2014).

El tratamiento con inhibidores de la degradación de 2-AG que a su vez aumenta los niveles de este endocannabinoide en el SNC, alivia los signos clínicos de EAE, disminuyendo la infiltración de células T y la activación de la microglía a través de un mecanismo que implica a los receptores CB₂ ya que estos efectos terapéuticos desaparecen cuando se utilizan ratones deficientes del receptor. Un mecanismo adicional a tener en cuenta sobre la disminución del daño por 2-AG es que disminuye la excitotoxicidad en los oligodendrocitos previniendo la desmielinización en el modelo de EAE (Bernal-Chico 2015).

En los modelos de EM existe una creciente evidencia de que la administración exógena de CBs o bien la modulación farmacológica del SCE tiene efectos terapéuticos inmunomoduladores y neuroprotectores (Mecha y cols., 2015; Pryce y cols., 2015) siendo la combinación de ambos efectos relevante en el caso de la EM progresiva que carece de terapias consistentes a día de hoy. Por tanto, los CBs tienen un enorme potencial no sólo durante el proceso neuroinflamatorio de la EM sino también durante las fa-

ses tardías progresivas pudiendo promover un entorno favorable de reparación, restableciendo la homeostasis neuroinmune y facilitando la remielinización.

En relación con la lesión medular, puesto que induce un aumento rápido de anandamida y 2-AG, la pregunta que surge es si estas moléculas participarán en la extensión del daño secundario o constituirán un mecanismo de autoprotección tras la lesión. La respuesta es que el SCE se activa tras la lesión como un mecanismo protector que limita la extensión del daño secundario, pudiéndose modular con fines terapéuticos (Arévalo-Martín y *co/s.*, 2012). Lo que se observa es que si tras una lesión experimental se bloquean los receptores CB₁ y CB₂ con los antagonistas AM281 (CB₁) y/o AM630 (CB₂) impedimos la recuperación motora espontánea, incrementando los cambios patológicos asociados al empeoramiento del estado general del sujeto. Aumenta el edema, se expande la cavidad necrótica en la médula, disminuye la sustancia blanca preservada, aumenta la degradación de la envuelta de mielina, se incrementa la microgliosis reactiva y la expresión de marcadores inflamatorios y disminuyen las fibras preservadas procedentes del tronco cerebral que inervan la región lumbar. En cambio, la inyección de 2-AG, agonista CB₁/CB₂, tras la lesión protege de forma significativa la médula, efecto que solo se revierte bloqueando ambos receptores (Arévalo-Martín y *co/s.*, 2010).

Un aspecto interesante es el papel que parece jugar el receptor CB₂, ya que su bloqueo impide la recuperación funcional sin afectar a las características patológicas (edema, volumen de lesión, etc.) pero sí incrementa la activación de la microglía/macrófagos. Sin embargo, el tratamiento con agonistas del receptor CB₂ tiene un efecto opuesto; reduce la inflamación de la médula lesionada y acelera la recuperación motora y de la función vesical. Estos efectos mediados por el receptor CB₂ parecen ser consecuencia de la inmunomodulación sobre leucocitos periféricos ya que el receptor no se encuentra en la médula espinal en momentos tempranos postlesión. No obstante se ha documentado un aumento del receptor CB₂ en neuronas del tronco cerebral que correlaciona con neuroprotección y con mejoras en la función motora (Latini y *co/s.*, 2014). Estas observaciones pueden

ser relevantes desde un punto de vista clínico ya que se podría actuar farmacológicamente sobre el receptor CB₂ sin los efectos psicoactivos indeseables.

En relación a los mecanismos por los que los endocannabinoides podrían disminuir el daño secundario postlesión discutiremos dos: la inhibición de la excitotoxicidad y la inmunomodulación. Con respecto al primero, sabemos que el edema y la hipoxia postlesión son claves en el desarrollo de la excitotoxicidad; se inhibe la cadena respiratoria y caen los niveles de ATP lo que resulta en un desbalance de los gradientes iónicos con la consiguiente acumulación de calcio y de glutamato en el espacio extracelular iniciándose un circuito, que se retroalimenta, de hiperactivación deletérea neuronal. Los endocannabinoides pueden romper este circuito ya que se sintetizan tras un aumento de la actividad neuronal como sistema de defensa frente a la excitotoxicidad, pero también la aplicación de CBs exógenos tiene efectos similares.

El daño primario tras una lesión medular es inevitable pero inmediatamente se desencadena una cascada de procesos deletéreos que expanden la lesión aumentando así la pérdida de función, siendo este daño secundario objeto de intensa investigación. Procesos tales como la excitotoxicidad, la inflamación o el estrés oxidativo subyacen a los fenómenos de neurodegeneración que comparten con la EM y todos ellos pueden modularse por acción de agonistas CBs (revisado por Arévalo-Martín *y cols.*, 2016).

La respuesta inflamatoria desencadenada tras una lesión medular podría interferirse por acción del SCE (Adhikary *y cols.*, 2011). Tanto los astrocitos como la microglía se activan y responden de forma inmediata a la lesión pudiendo fagocitar restos celulares y participar en la homeostasis del agua y del glutamato, o secretar citoquinas, quimioquinas y radicales de oxígeno y nitrógeno. Sabemos, también, que los neutrófilos y macrófagos intervienen en la respuesta del sistema inmune a la lesión, los primeros entran a las pocas horas postlesión y la activación del receptor CB₂ disminuye el edema e inhibe el reclutamiento de neutrófilos. El papel del macrófago es a día de hoy confuso, pudiendo ser beneficioso o perjudicial, aunque sabemos que el estado de polarización M2 resulta en respuestas reparadoras, a diferencia del estado M1. En esta línea, el endocannabinoide 2-AG

potencia la infiltración de macrófagos M2 en la médula lesionada (Arévalo-Martín *y cols.*, 2016).

6.3. Aproximaciones Farmacológicas

Al considerar a los CBs como agentes terapéuticos, es importante contemplar el SCE en su conjunto, incluyendo toda la maquinaria para la síntesis y la degradación de los endocannabinoides, los receptores y las vías intracelulares que interactúan, cada elemento de los cuales ofrece una diana molecular posible para la farmacoterapia. De hecho, el estudio de estos elementos va a proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos subyacentes a los efectos beneficiosos de fitocannabinoides derivados de plantas.

Desde los diferentes puntos de vista hay que establecer un consenso sobre la pertinencia de utilización de CBs para la salud humana y el tratamiento de enfermedades, como la EM y la lesión medular, así como para poner de relieve los nuevos retos y enfoques terapéuticos. En cuanto a la neuroinflamación, la aplicación potencial de los medicamentos relacionados con el SCE podría incluir agonistas de los receptores CB₂ (estudios en modelos de EM y lesión medular), inhibidores de FAAH y/o monoacil-glicerol lipasa (MAGL) así como inhibidores de la recaptación de anadamida y 2-AG (tratamientos efectivos en modelos de EM y lesión medular). Algunos de los trastornos relacionados con la neuroinflamación desencadenan una regulación al alza de los receptores CB₂ que cuando se activan podrían mejorar la sintomatología de estas patologías.

Ello, plantea la posibilidad del uso de agonistas parciales del receptor con una mayor eficacia y relación beneficio-riesgo que un agonista total del receptor CB₂. Además de sus efectos inmunomoduladores, los CBs y los inhibidores de MAGL actúan como neuroprotectores disminuyendo el daño axonal y activando mecanismos de reparación endógena y de remielinización con la implicación de los receptores CB₁ y CB₂ (modelos de EM y de lesión medular). Por ello, la utilización de fitocannabinoides derivados de la planta *Cannabis sativa* con actividad biológica en receptores CB₁ y/o CB₂ o incluso en otro tipo de receptores como los receptores de proliferadores de pero-

xisomas (PPAR- γ), por tanto, con un perfil de actividad amplio pueden resultar útiles como se ha demostrado en modelos experimentales de EM. En este campo hay una intensa investigación en la que habría que distinguir entre los efectos beneficiosos de tipo paliativo como el alivio del dolor neuropático, la espasticidad y otros síntomas asociados a la EM y a la lesión medular, de los efectos curativos, neuroprotección, inmunomodulación y reparación que pueden conllevar un freno en el desarrollo de la patología. Ejemplo de este último aspecto lo tenemos en el tratamiento con Sativex® que muestra eficacia como fármaco modificador de la enfermedad en modelos animales de EM (Feliu y cols., 2015; Moreno-Martet y cols., 2015).

La información presentada hasta este momento sobre las posibilidades terapéuticas de los CBs procede de la investigación preclínica. Por tanto, existe una verdadera necesidad de ensayos clínicos diseñados para verificar la eficacia y seguridad de los mejores fármacos seleccionados para el tratamiento de la EM y de la lesión medular. Como a día de hoy no disponemos de ningún tratamiento neuroprotector o promotor de regeneración tras una lesión medular, el desarrollo de nuevas terapias se antoja imprescindible y es aquí donde los CBs podrían jugar un papel importante

6.4. Ensayos clínicos en EM

En esta parte se analizará la experiencia con el uso de medicamentos CBs para tratar la enfermedad. Prácticamente toda la experiencia disponible se refiere a los síntomas y sobre todo a la espasticidad. Son numerosas las experiencias referidas por pacientes sobre el alivio de sus síntomas con marihuana fumada o en infusión y más recientemente con extractos o preparados comerciales. Las referencias en la literatura científica sobre casos individuales o en pocos enfermos no son raras, pero estas descripciones se consideran anecdóticas.

Hasta que no se han realizado ensayos rigurosos, aleatorizados, controlados con placebo, a doble ciego y con un número suficiente de pacientes no ha sido posible tener una evidencia de su utilidad. Sin embargo, estos ensayos han sido en general escasos hasta fechas relativamente recientes como se presentará a continuación. En esta revisión se enumera la ex-

perencia de ensayos clínicos que se han llevado a cabo tanto con extracto de *Cannabis sativa*, con derivados sintéticos y más recientemente con el preparado Sativex®, el único que ha obtenido aprobación en algunos países para el tratamiento de la espasticidad en EM.

Los primeros ensayos con THC oral a dosis variables para el alivio de la espasticidad obtuvieron datos objetivos o subjetivos de mejoría de pacientes, sin poder extraer conclusiones firmes. Un ensayo clínico realizado en 2002, con un número escaso de pacientes, cruzado, con dosis de THC o cápsulas de extracto de la planta y placebo, no obtuvo resultados positivos en ninguno de los parámetros estudiados incluida la espasticidad. El ensayo más importante sobre espasticidad en EM con CBs se publicó en 2003; en este ensayo (CAMS) el número de pacientes incluidos fue muy elevado, 667, y se administró por vía oral THC, extracto de la planta o placebo. La variable principal fue la espasticidad medida con la escala Ashworth. Al cabo de 15 semanas no pudo documentarse cambios significativos frente a placebo medidos en dicha escala, pero los pacientes encontraban alivio en su percepción de la intensidad de la espasticidad y del dolor en una proporción superior a los que utilizaron placebo. En la extensión a un año del estudio manteniendo el doble ciego, se confirmó la tendencia a la mejoría. Frente a los resultados negativos del ensayo principal, un subestudio (CAMS-LUTS) destinado a valorar el efecto sobre urgencia e incontinencia urinaria, obtuvo mejorías significativas tanto para THC como para el extracto de la planta.

En 2004 se publicaron los resultados de otro ensayo controlado que utilizaba cápsulas con THC asociado a cannabidiol (CBD) en una relación de 2,5 THC: 0,9 CBD frente a placebo. En este ensayo se incluyeron 57 pacientes con un diseño cruzado y escalado de dosis. Interesantemente, aunque no se obtuvieron mejorías significativas utilizando la escala Ashworth, sí las hubo en cuanto a frecuencia de espasmos referida por los pacientes, movilidad y sueño.

Otro estudio de fase III (MUSEC) se llevó a cabo con 279 pacientes tratados con extracto de la planta administrado por vía oral con escalado de dosis o placebo y utilizó como variable principal una escala que incluía la percepción del paciente de su rigidez, los espasmos, el dolor y la calidad del sueño; a las

12 semanas los pacientes tratados con los principios activos mejoraron el doble que los que recibieron placebo.

Sin embargo, los estudios más concluyentes han sido los que han analizado la eficacia del preparado de THC y CBD en una relación 1:1 y en utilización sublingual (Sativex) los que han arrojado datos más concluyentes, que han servido para autorizar la utilización de este preparado para la espasticidad de la EM. En 2004 un estudio de fase III con 80 pacientes tratados con Sativex frente a 80 con placebo demostró su eficacia en el control de la espasticidad usando una escala analógica visual como variable principal. Otro estudio con un número mayor de pacientes (337) analizó el efecto sobre espasticidad usando una escala numérica de valoración: había un porcentaje significativamente mayor de respondedores en el brazo de tratamiento activo y además, la respuesta en las primeras semanas predecía la respuesta a largo plazo (Collin y cols., 2010). Para solventar los problemas de análisis de la respuesta en la mejora de espasticidad se diseñó un estudio “enriquecido” con 522 pacientes, en el cual se seleccionaron aquellos que mejoraron al menos un 20% en la escala numérica al cabo de 4 semanas de tratamiento, y estos pacientes fueron aleatorizados a placebo o Sativex a doble ciego durante 12 semanas más: la respuesta fue altamente significativa no sólo para la espasticidad sino para otras subescalas de valoración. Este estudio puso de manifiesto dos hechos: que sólo un porcentaje de pacientes iban a ver mejorada su espasticidad con Sativex y que esta mejora se manifestaba en el primer mes, lo cual puede ser de utilidad para seleccionar pacientes con posibilidades de mejoría a partir de ese periodo.

El dolor neuropático que a veces acompaña a la EM es un síntoma en el que se ha estudiado la eficacia de Sativex. Un estudio publicado en 2005 mostró eficacia en el alivio del dolor. El ensayo controlado más grande sobre este síntoma se llevó a cabo con 339 pacientes y los resultados no fueron concluyentes, ya que sólo se alcanzó significación clínica en una de las fases del ensayo (Langford y cols., 2013).

La disfunción vesical por hiperactividad del músculo detrusor es otro síntoma frecuente en EM; un ensayo controlado diseñado específicamente con la finalidad de mejorar los síntomas urinarios mostró eficacia en variables secundarias pero no en incontinencia.

Como resumen de los ensayos en los que Sativex ha sido utilizado en EM se puede concluir que es un producto útil para mejorar los síntomas percibidos por el paciente en cuanto a espasticidad y dolor y algunos de la disfunción vesical, pero no ha obtenido resultados claros en medidas objetivas de espasticidad como la escala Ashworth, aunque sí, de manera regular, en variables referidas por los pacientes. Además es interesante señalar que el beneficio sobre la espasticidad se detecta en las primeras semanas de modo que los pacientes que responden pronto son candidatos a continuar con este tratamiento. Por otro lado, los pacientes que responden inicialmente lo siguen haciendo a largo plazo.

Una de las consideraciones importantes a la hora de utilizar Sativex y otros CBs ha sido la seguridad, en particular por los posibles efectos psíquicos adversos relacionados con la presencia de THC. En los ensayos realizados la tolerabilidad y seguridad ha sido en general buena con no más de 2% de efectos adversos. No obstante, es necesario prestar atención a la posibilidad de desarrollar crisis epilépticas y a los efectos psíquicos iniciales. La experiencia indica que un porcentaje significativo de pacientes no toleran ya sea el Sativex o el THC por la aparición de mareo, sedación o confusión. El riesgo de abuso o dependencia no es descartable aunque podría afectar a un número muy escaso de pacientes. Se ha efectuado un estudio controlado con placebo a doble ciego en un número escaso de pacientes dirigido específicamente a valorar síntomas patológicos en pacientes de EM tratados con Sativex y no se demostró trastorno cognitivo o inducción de psicopatología con las dosis usadas recomendadas del fármaco. En España Sativex es el único cannabinoide oficialmente aprobado en EM para la espasticidad, y dispone de un registro sobre su seguridad sin que se hayan observado problemas de adicción o nuevas alertas de seguridad (García Merino, 2013).

Es importante señalar que tanto la espasticidad, como el dolor neuropático o los trastornos urinarios, son síntomas de difícil manejo y de control insatisfactorio. La evidencia de eficacia ha sido difícil por la complejidad de los síntomas. Aunque la eficacia de los CBs ha sido limitada, un porcentaje significativo de enfermos pueden ver aliviados sus síntomas, sea usando CBs como terapia única o añadida a otra medicación sintomática.

Otro de los aspectos fundamentales relacionados con el uso de los cannabinoides en EM es si pueden tener un efecto más allá de los síntomas, en la evolución de la enfermedad, dadas sus propiedades inmunomoduladoras y neuroprotectoras. Esta cuestión ha sido analizada recientemente en el estudio CUPID que midió el efecto de dronabinol en la progresión clínica (Zajicek y cols., 2013). El ensayo incluyó 498 pacientes con EM primaria o secundariamente progresiva, con una escala de discapacidad (EDSS) de 4,0 a 6,5 de los cuales 164 recibieron placebo. El ensayo duró 36 meses y utilizó diversas escalas para analizar el efecto sobre la progresión de la enfermedad. Al final del estudio, dronabinol no demostró tener ningún efecto sobre las variables utilizadas. El resultado negativo de este estudio, impecablemente realizado, puede tener diversas interpretaciones. Una de ellas, común a muchos de los estudios en progresión es la tasa de progresión en el grupo placebo que cuando es menor a la esperada, como ocurrió, puede impedir obtener conclusiones. Otro aspecto está relacionado con la sensibilidad de las variables utilizadas. Otro factor se refiere al propio fármaco, sus dosis y la vía de administración.

6.5. Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas en EM y lesión medular

El interés terapéutico de los constituyentes del *Cannabis sativa* está en rápido desarrollo y hay en marcha numerosos estudios dirigidos a valorar la eficacia de fitocannabinoides derivados de CBD, de cannabigerol, de Δ^9 tetrahydrocannabivarina o de cannabidivarina en modelos preclínicos de EM. Algunos de ellos se han mostrado eficaces en modelos de EM por lo que se están desarrollando formulaciones orales y ensayos de seguridad para su posible uso en ensayos clínicos.

En el momento actual, a partir de los resultados existentes se puede decir que los CBs podrían llegar a formar parte de las terapias para el tratamiento de la EM no sólo desde el punto de vista paliativo que ya existe, sino también como posibles modificadores de la enfermedad. Pese al número creciente de tratamientos útiles para la EM, sigue habiendo muchas necesidades terapéuticas sin resolver. Queda por explorar -si los CBs ya experimentados o nuevos agentes: específicos de receptores

CB₂, incluso con doble actividad en receptores CB₂ y PPAR gamma, o en combinaciones con THC que aseguren la activación del receptor CB₁, crítico para la neuroprotección, y que aminoren sus efectos psicoactivos; o bien, fármacos capaces de incrementar el tono endocannabinoide- tienen efectos positivos sobre la primera fase de la EM tanto como terapia añadida o como fármacos aislados y cuál puede ser su contribución en la fase tardía progresiva de esta enfermedad.

En cuanto a la lesión medular los estudios llevados a cabo en la médula espinal lesionada indican que el endocannabinoide 2-AG participa en la recuperación espontánea y posee una remarcable capacidad para limitar la expansión del daño a lo largo del tejido nervioso. Para avanzar en la senda de la utilización de CBs en la práctica clínica son necesarios estudios adicionales que definan con claridad las ventanas terapéuticas así como los mejores fármacos, no solo los que actúan sobre los receptores sino aquellos que modulan el tono endocannabinoide actuando sobre las enzimas de síntesis y degradación de los mismos. Actualmente no hay ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de la lesión medular, solo algunos sobre dolor neuropático secundario a la lesión medular y son estudios de limitado tamaño muestral.

Bibliografía

- Adhikary S, Li H, Heller J, Skarica M, y cols. .Modulation of inflammatory responses by a cannabinoid-2-selective agonist after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;**28**: 2417-27.
- Arévalo-Martín A, García-Ovejero D, Molina-Holgado E. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol reduces lesion expansion and white matter damage after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2010; **38**:304-12.
- Arévalo-Martín A, García-Ovejero D, Sierra-Palomares Y, Paniagua-Torija B. y cols. Early endogenous activation of CB₁ and CB₂ receptors after spinal cord injury is a protective response involved in spontaneous recovery. *PLoS ONE* 2012; **7**:e49057.
- Arévalo-Martín A, Molina-Holgado E, García-Ovejero D. Cannabinoids to treat spinal cord injury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; **64**:190-9.
- Benito C, Romero JP, Tolon RM y cols. Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers

- of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *J Neurosci* 2007;**27**:2396–402
- Bernal-Chico A, Canedo M, Manterola A, Victoria Sánchez-Gómez M y cols. Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo *Glia* 2015; **63**:163-76.
- Centonze D, Bari M, Rossi S, Prosperetti C y cols. The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2007; **130**:2543–53
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010;**32**:451–459
- Feliú A, Moreno-Martet M, Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, y cols. A Sativex(®)-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* 2015; **172**: 3579-95.
- García-Merino A. Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. *Expert Rev Neurother* 2013;**13**:9-13
- Gómez O, Sánchez-Rodríguez MA, Ortega-Gutierrez S, Vazquez-Villa H y cols. A Basal Tone of 2-Arachidonoylglycerol Contributes to Early Oligodendrocyte Progenitor Proliferation by Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT and the Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) Pathways. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; **10**:309-17
- Jean-Gilles L, Feng S, Tench CR, Chapman V y cols .Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; **287**:212–5.
- Langford RM, Mares J, Novotna A y cols. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regime, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *JNeurol* 2013;**260**:984-77
- Latini L, Bisicchia E, Sasso V, Chiurchiu V, y cols. Cannabinoid CB2 receptor (CB2R) stimulation delays rubrospinal mitochondrial-dependent degeneration and improves functional recovery after spinal cord hemisection by ERK1/2 inactivation. *Cell Death. Dis.* 2014; **5**:e1404.
- Pryce G, Riddall DR, Selwood DL, Giovannoni G y cols Neuroprotection in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Progressive Multiple Sclerosis by Cannabis-Based Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;**10**(2):281-92.

- Mecha M, Feliú A, Carrillo-Salinas FJ, Rueda-Zubiaurre A y cols. Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. *Brain Behav Immun* **49**: 233-45
- Mestre L, Iñigo PM, Mecha M, Correa, FG. (2011). Anandamide inhibits Theiler's virus induced VCAM-1 in brain endothelial cells and reduces leukocyte transmigration in a model of blood brain barrier by activation of CB(1) receptors. *J Neuroinflammation* **8**, 102.
- Moreno-Martet M, Feliú A, Espejo-Porras F, Mecha, M y cols. The disease-modifying effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol acting through CB1 receptors. *Mult Scler Relat Disord* 2015; **4**: 505-11.
- Sánchez López AJ, Rom,an Vega L, Ramil Tojeiro E y cols. Regulation of cannabinoid receptor gene expression and endocannabinoid levels in lymphocyte subsets by interferon- β : a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol* 2014, **179**: 119-27.
- Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, y cols. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; **12**:857-65.

El sistema endocannabinoide en el desarrollo del sistema nervioso

7

I. Galve-Roperh y J. Díaz-Alonso

7.1. Introducción

La demostración y caracterización de la existencia de un sistema cannabinoide endógeno (SCE) (*Ver Capítulo 1*) ha permitido el estudio del papel de este sistema de señalización celular no sólo en el cerebro adulto, sino también en etapas más tempranas del desarrollo. Numerosos estudios han demostrado que la administración de drogas cannabinoideas (sintéticas o fitocannabinoides) en animales de experimentación en estadios postnatales puede tener consecuencias significativas en funciones cerebrales cognitivas, emocionales, de interacción social y motoras (Alpár y cols., 2016). El SCE está presente y es funcional además durante el desarrollo embrionario, cuando tienen lugar procesos muy activos de proliferación (génesis), diferenciación neural y migración celular (Galve-Roperh y cols., 2013). Es en estos momentos cuando se configuran las diferentes áreas cerebrales, las neuronas en proceso de maduración inician su actividad y la sincronización y establecimiento de sinapsis activas permite alcanzar la compleja conectividad del sistema nervioso (SN). Por tanto la expresión del SCE durante estas etapas le permite ejercer funciones reguladoras de estos procesos que condicionarán a largo plazo la correcta función del SN. Esto implica que alteraciones en la señalización cannabinoide, sea esta debida a razones endógenas (cambios genéticos) o a la influencia de factores ambientales (químicos o biológicos) que influyan en la funcionalidad del SEC pueden contribuir a enfermedades del neurodesarrollo.

En este capítulo se repasa el actual grado de conocimiento sobre el papel del SCE en el desarrollo del SN con énfasis en el cerebro anterior. La mayor parte de la información disponible deriva de estudios en modelos experimentales (ratones o ratas principalmente) que permiten minimizar el efecto de los factores ambientales y la variabilidad genética, posibilitando el establecimiento de relaciones causales entre alteraciones en el SCE y patologías del neurodesarrollo. El cerebro murino, sin embargo, presenta diferencias significativas con el cerebro humano, las cuales conviene considerar a la hora de extrapolar los resultados experimentales obtenidos en animales de experimentación a la especie humana, principalmente en enfermedades neuropsiquiátricas cuyos síntomas pueden ser inherentes al ser humano. Entre otras importantes diferencias, la complejidad de la corteza cerebral ha alcanzado un distinto grado de desarrollo, hay una diferente contribución de poblaciones celulares neuronales y gliales (estas últimas han aumentado su proporción frente a las neuronas durante la evolución) y la corteza cerebral es lisa en el cerebro murino frente a la estructura girencefálica en humanos y otros mamíferos. En cualquier caso, actualmente la expresión del SCE durante el desarrollo humano está bien documentada y existen numerosas evidencias en modelos animales sobre el papel regulador de la señalización cannabinoide en el desarrollo y maduración del cerebro, lo que abre un gran número de interrogantes sobre su posible contribución a distintas patologías del SN.

7.2. Ontogenia del Sistema Endocannabinoide durante el desarrollo del Sistema Nervioso

La presencia de receptores cannabinoideos CB₁, enzimas de producción de ECs (DAGL) y degradación (MAGL, FAAH) está documentada desde etapas tempranas del desarrollo del SN (Díaz-Alonso y *cols.*, 2012). En humanos existe expresión del receptor CB₁ desde semana embrionaria 9, en el ratón (mucho más estudiado) se observa desde día embrionario E12, mientras que en pollo se ha descrito su presencia en cerebro medio desde estado 10 de desarrollo en los rombómeros 4 y 6. La expresión del re-

ceptor CB₁ aumenta durante el proceso de diferenciación neuronal. Así, sus niveles aumentan en paralelo a la expresión de genes neuronales tempranos asociados a la salida de ciclo celular de los precursores neurales (PN). La presencia de receptores CB₁ en neuronas embrionarias se caracteriza por su localización atípica en los tractos axonales hasta alcanzar finalmente su localización presináptica en etapas postnatales (Fernández-Ruiz *y cols.*, 2000). La presencia de receptores CB₂ en el SN embrionario no se conoce con precisión, aunque parece conservar el patrón del cerebro adulto, existiendo bajos niveles de expresión en PNs y células de origen periférico del sistema neuroinmune (microglía y macrófagos).

La expresión de DAGL, responsable de la producción de 2AG, durante el desarrollo embrionario en humanos aún no se conoce, pero en ratón la presencia de DAGL, MAGL y FAAH en neuronas y PNs permite la regulación del tono endocannabinoide (EC). Las señales que regulan la actividad de las enzimas de producción y degradación de ECs en PNs y neuronas inmaduras sin embargo no se conoce aún. En respuesta a un incremento en los niveles de Ca²⁺ intracelular aumentan los niveles de 2AG y AEA en PNs *in vitro*, sin embargo *in vivo* aún no se conoce la dinámica de producción de ECs. Durante la diferenciación neuronal la localización subcelular diferencial de DAGL y MAGL condiciona la generación de microambientes ricos en 2-AG que controlan el crecimiento o el colapso del cono de crecimiento axonal (Maccarrone *y cols.*, 2014).

7.3. Regulación de la proliferación, diferenciación, morfogénesis y conectividad neuronal por el SCE

El estudio sobre el papel del SCE en el desarrollo del SN se ha abordado mediante experimentos de regulación genética y farmacológica. Particularmente se ha beneficiado del desarrollo de ratones transgénicos que carecen de los genes que codifican distintos elementos del SCE. Para el receptor CB₁, además, se han desarrollado modelos genéticos más sofisticados, como *knockouts* condicionales (mediante el sistema Cre-LoxP) y, más recientemente, de rescate genético de la expre-

sión del receptor CB₁ (de Salas-Quiroga y cols., 2015). Además, se han empleado técnicas de manipulación genética aguda (electroporación *in utero*) para el silenciamiento y sobreexpresión de elementos del SCE (Díaz-Alonso y cols., 2012; Maccarrone y cols., 2014). La delección del receptor CB₁ en la línea germinal provoca una menor proliferación de PNs, y altera distintas etapas del proceso de diferenciación y maduración neuronal. La reducción en la capacidad proliferativa de los PNs supone una menor capacidad de génesis neuronal, aunque esta parece ser transitoria y no se observan alteraciones notables en el tamaño cortical. En ausencia del receptor CB₁ se produce una reducción en el estado de activación de la vía PI3K/mTORC1 en los precursores corticales que dificulta la transición de células PNs apicales (residentes en la zona ventricular) a PN intermedios (o basales, residentes en la zona subventricular). La señalización a través del receptor CB₁ cannabinoide coincide además parcialmente con algunas de las principales vías activadas por factores de crecimiento como el EGF, requerido para la proliferación de PNs.

La manipulación de la señalización endocannabinoide durante el desarrollo embrionario interfiere con la morfogénesis y diferenciación de neuronas de proyección e interneuronas, así como con la generación y diferenciación de astrocitos y de oligodendrocitos en etapas postnatales. En ratones deficientes en el receptor CB₁ los elementos de regulación transcripcional *Ctip2* y *Satb2*, que controlan la identidad de las neuronas de capas corticales profundas y superficiales están alterados. El desbalance en los programas genéticos de diferenciación resulta en un déficit en la generación de neuronas corticofugales de proyección al tálamo (corticotalámicas) y subcerebrales (corticoespinales mayoritariamente) localizadas principalmente en capas corticales profundas (capas VI y V, respectivamente). Se producen, además, importantes alteraciones en la fasciculación axonal de proyecciones a larga distancia (Díaz-Alonso y cols., 2012).

Pasado el desarrollo embrionario el SCE continua presente a lo largo de los consiguientes procesos de maduración neuronal y mielinización. Con el establecimiento de sinapsis funcionales se produce un aumento en la expresión del receptor CB₁ presináptico hasta alcanzar su distribución en numerosas áreas del SN adulto (Mechoulam and Parker 2013). En ausencia del receptor CB₁ la supervivencia de los precursores oligo-

dendrogiales se ve comprometida, así como su maduración y el proceso de mielinización. Además de los receptores CB₁, los receptores CB₂ presentes en células del sistema inmune innato y adaptativo (microglía, macrófagos y linfocitos) (ver *Capítulo 4*) atenúan el daño neuroinflamatorio característico de enfermedades desmielinizantes (Marzo, Vincenzo Di 2015; Mecha y cols., 2016). De manera complementaria al efecto protector de la señalización cannabinoide frente a la muerte de oligodendrocitos, los receptores CB₁ y CB₂ promueven la maduración y supervivencia de células precursoras de oligodendrocitos y por tanto pueden favorecer la remielinización en modelos experimentales de esclerosis múltiple (virus de Theiler y encefalitis autoinmune experimental).

Finalmente, el SCE continúa ejerciendo un importante papel en la regulación de la neurogénesis en los nichos neurogénicos del cerebro adulto, la zona subventricular y el giro dentado del hipocampo (Prenderville y cols., 2015). En ausencia del receptor CB₁ la proliferación de los PNs del hipocampo está comprometida, lo que repercute notablemente en la movilización y proliferación de PNs inducida frente al daño neuronal por excitotoxicidad. La liberación de ECs por PNs en respuesta al daño neuronal provocado por un accidente cerebrovascular activa receptores CB₁ neuronales lo que repercute en una mejor recuperación de la lesión (menor volumen de edema, hiperexcitabilidad neuronal y mortalidad). La activación del receptor CB₁ puede favorecer la neurogénesis hipocampal en situaciones de estrés que comprometen este proceso, lo que se correlaciona con una atenuación de indicadores comportamentales del estado depresivo y/o la ansiedad. Los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ regulan la migración de los neuroblastos en diferenciación a lo largo de la corriente de migración rostral desde la zona subventricular hasta el bulbo olfatorio. En modelos de muerte neuronal por isquemia la migración neuronal hacia las zonas afectadas se ve comprometida con el bloqueo del receptor CB₂ (Bravo-Ferrer y cols., 2016).

7.4. Cannabinoides y enfermedades neuropsiquiátricas

La participación del SCE en la regulación de procesos clave del desarrollo, que abarca desde la génesis hasta la dife-

renciación y maduración de células neurales, y su contribución a los procesos homeostáticos de plasticidad celular ante situaciones de daño neuronal abre el interrogante sobre su posible participación en enfermedades del neurodesarrollo. Existen importantes evidencias que apuntan a la interacción entre el SCE y la posibilidad de aparición de brotes psicóticos y esquizofrenia (*Capítulo 8*). Se han identificado SNPs para el gen *CNR1*, codificante del receptor, que interactúan en distintos estudios con la patología (Alpár y cols., 2016) y, de forma complementaria, genes implicados en la esquizofrenia interactúan con la probabilidad de brotes psicóticos inducidos por *Cannabis sativa*. Sin embargo los posibles cambios neurobiológicos subyacentes y los procesos de plasticidad “maladaptativa” favorecidos por los polimorfismos del gen *Cnr1* y su impacto en el desarrollo de la esquizofrenia son desconocidos. El síndrome del cromosoma X frágil (*Capítulo 14*) se caracteriza por retraso mental, cognitivo y autismo, y estos síntomas se reproducen en ratones transgénicos que carecen de la proteína FMRP. El bloqueo de los receptores CB₁ por la administración de un antagonista mejora algunos de los síntomas cognitivos y de síndrome tipo autista de estos animales, aunque con el cese del tratamiento estos vuelven a manifestarse (Busquets-García y cols., 2013).

Se ha descrito también la existencia de un polimorfismo genético del gen codificante para un enzima de degradación de 2AG (ABDH12) en pacientes con el síndrome PHARC (una polineuropatía con pérdida auditiva, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas (Fiskerstrand y cols., 2010). Dada la implicación del SCE en numerosos procesos clave del desarrollo cerebral, es probable que en el futuro se encuentren otros polimorfismos asociados a patologías del neurodesarrollo.

En la actualidad se han identificado distintos determinantes neurogénicos cuyas mutaciones y cambios en los programas de expresión génica se correlacionan con enfermedades neuropsiquiátricas como autismo, cromosoma X frágil o síndrome de Down. Entre los determinantes neurogénicos regulados por la señalización a través del receptor CB₁ cannabinoide, se encuentran deficiencias en la generación de neuronas Ctip2+ de capas profundas, las cuales se correlacionan con ciertos tipos de autismo y *RASopatías* en las que se produce una sobre-activación de la vía de las MAP quinasas (Xing y

cols., 2016). En ratones, la ausencia en el factor de transcripción *Tbr2*, cuya expresión esta disminuida en la corteza cerebral de embriones deficientes en CB_1 , influye negativamente en la generación de neuronas corticales de capas superiores *Satb2+* y provoca microcefalia. En esta dirección se puede postular que si se producen alteraciones significativas en la señalización cannabinoide durante el desarrollo que afecten a estos determinantes neurogénicos los cambios producidos en las poblaciones neuronales afectadas pueden contribuir a enfermedades psiquiátricas. Además de las posibles alteraciones genéticas mencionadas, la exposición a fitocannabinoides, particularmente THC, causa desbalances en la señalización cannabinoide endógena, con importantes consecuencias a nivel molecular y celular.

Por ejemplo, en estudios de neuroimagen mediante tractografía por resonancia magnética se observa que la administración de THC en estadios postnatales puede interferir con la conectividad axonal a larga distancia y también con el desarrollo de la sustancia blanca. Estos resultados se extienden al desarrollo embrionario, cuando tanto la exposición a THC como al antagonista de CB_1 rimonabant causan alteraciones en la fasciculación axonal. Alteraciones similares se producen por un aumento en los niveles de 2AG, asociado a la diferenciación prematura de oligodendrocitos a través de receptores CB_2 y a cambios en la señalización por *Slit2* y su receptor *Robo1*. En animales deficientes en el receptor CB_1 la administración embrionaria de THC no es capaz de inducir alteraciones en poblaciones neuronales y la susceptibilidad al THC se puede rescatar genéticamente mediante la expresión selectiva del receptor en poblaciones neuronales específicas (de Salas-Quiroga y *cols.*, 2015).

7.5. Cannabinoides y epilepsia infantil

Numerosas alteraciones del neurodesarrollo que interfieren con los procesos de proliferación celular, diferenciación y migración neuronal están asociadas entre otras consecuencias al desarrollo de epilepsia refractaria a los tratamientos antiepilépticos disponibles. En displasias corticales focales (DCF) de tipo I, II y esclerosis tuberosa (ET) se observa la expresión del

receptor CB_1 y CB_2 en células Balloon y de origen periférico. La ET y algunos casos de DFCs tipo II se originan por mutaciones que afectan a la vía de señalización PI3K/Akt/mTORC1, precisamente uno de los mecanismos de señalización del SCE en el cerebro adulto y embrionario.

En estas lesiones se observa la expresión de marcadores neuronales indicativos de un estado indiferenciado (Pax6, Mash1, GFAP δ y otros, ...) que sugieren que las células Balloon y neuronas displásicas pueden tener origen en células PNs (Hadjivassiliou y cols., 2010). Por ello se postula que el proceso epileptogénico puede ser consecuencia en parte de la maduración incompleta de la zona afectada y su interacción con el área circundante (Schwartzkroin and Wenzel 2012). Por tanto, alteraciones en la señalización a través del receptor CB_1 cannabinoide podrían contribuir o atenuar la etiopatología de estas enfermedades. En el caso de DCF tipo II y ET, en resecciones de pacientes en los que se recurre a la cirugía cuando es necesario eliminar el foco epileptogénico debido a su carácter refractario a la batería de fármacos anti-epilépticos existentes, existe un enriquecimiento en el receptor CB_1 (datos no publicados) lo que podría constituir un mecanismo compensatorio para paliar el desbalance en la actividad excitadora/inhibidora.

Esta hipótesis se refuerza si considera que en respuesta a convulsiones febriles, las mayoritarias en niños y característicos de la epilepsia temprana, se producen cambios adaptativos del receptor CB_1 principalmente asociada a interneuronas en cesta caracterizadas por la expresión de colecistoquinina (CCK $^+$) que proyectan de modo selectivo en el soma de las neuronas de proyección (Chen y cols., 2003). Como consecuencia se produce un aumento de la inhibición inducida por despolarización. De manera complementaria, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y modelos experimentales, la disminución en los receptores CB_1 en interneuronas CCK $^+$ puede constituir una de los orígenes de la epilepsia (Soltesz y cols., 2015). Asimismo, durante el desarrollo embrionario la desensibilización de los receptores CB_1 inducida por la exposición a THC induce alteraciones en el desarrollo cortical que entre otras consecuencias produce una mayor sensibilidad a estímulos proconvulsionantes.

En el caso de la epilepsia refractaria asociada a los síndromes de Lennox-Gastaut y enfermedad de Dravet se ha generado un gran interés por la eficacia de extractos cannabinoides enriquecidos en CBD que tienen el potencial de poder reducir la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas (Longo y cols., 2015). En la actualidad se ha reconocido el Epidiolex (CBD puro, GW Pharma) como fármaco huérfano para los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet (www.gwpharm.com). Resultados de un primer ensayo clínico apuntan también a la posible eficacia terapéutica del CBD en la epilepsia refractaria en casos de ET (Hess y cols., 2016), aunque en el caso de las DCF aún no existen datos conocidos.

7.6. Conclusiones

La señalización cannabinoide juega un importante papel en la regulación del desarrollo del SN tanto sobre la diferenciación y maduración neuronal como de células gliales. Numerosas evidencias en modelos experimentales muestran como la delección genética de elementos del SCE provoca cambios en estos procesos que pueden influir en la actividad neuronal y conectividad cerebral. Del mismo modo, la manipulación farmacológica del SCE influye en el neurodesarrollo embrionario y postnatal, lo que se traduce en alteraciones comportamentales y neurológicas. Los estudios llevados a cabo en los últimos años han expandido nuestra comprensión de las consecuencias de la exposición temprana a cannabinoides en enfermedades psiquiátricas y que cursan con hiperexcitabilidad neuronal.

El estado actual del conocimiento sobre el papel del SCE en el neurodesarrollo es aun incompleto, pero estas investigaciones permitirán en el futuro determinar de modo preciso el sustrato neurobiológico responsable de las alteraciones provocadas por el THC y, por tanto, prevenir o reducir sus consecuencias. Además, el conocimiento sobre los procesos regulados por el SCE durante el desarrollo cerebral abre la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias farmacológicas más precisas y efectivas en casos de epilepsia refractaria infantil o incluso enfermedades psiquiátricas originadas por trastornos del desarrollo.

Bibliografía

- Alpár A, Di Marzo V, Harkany T. At the Tip of an Iceberg: Prenatal Marijuana and Its Possible Relation to Neuropsychiatric Outcome in the Offspring. *Biol Psychiatry* 2016;**79**:e33-45.
- Bravo-Ferrer I, Cuartero MI, Zarruk JG, Pradillo JM y cols. Cannabinoid Type-2 Receptor Drives Neurogenesis and Improves Functional Outcome After Stroke. *Stroke* 2016; doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014793.
- Busquets-García A, Gomis-González M, Guegan T, Agustín-Pavón C, y cols. Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat Med* 2013;**19**:603–607.
- Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, y cols. Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures. *Neuron* 2003;**39**: 599–611.
- Díaz-Alonso J, Guzmán M, Galve-Roperh I. Endocannabinoids via CB₁ receptors act as neurogenic niche cues during cortical development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;**367**:3229–41.
- Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 2000;**23**:14–20.
- Fiskerstrand T, H'mida-Ben BD, Johansson S, M'zahem A, y cols. Mutations in ABHD12 Cause the Neurodegenerative Disease PHARC: An Inborn Error of Endocannabinoid Metabolism. *Am J Hum Genet* 2010;**87**:410–17.
- Galve-Roperh I, Chiurchiù V, Díaz-Alonso J, Bari M, y cols. Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Prog Lipid Res* 2013;**52**:633–650.
- Hadjivassiliou G, Martinian L, Squier W, Blumcke I, y cols. The application of cortical layer markers in the evaluation of cortical dysplasias in epilepsy. *Acta Neuropathol* 2010;**120**:517–528.
- Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, Pollack SF, y cols. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* (2016). doi: 10.1111/EPI.13499.
- Longo DL, Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* 2015;**373**:1048–1058.
- Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, y cols. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci* 2014;**15**:786–801.
- Marzo, Vincenzo Di NS and AZ. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci* 2015;**16**:30–42.

- Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mestre L, y cols. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2016;**166**:40–55.
- Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol* 2013;**64**:21–47.
- Prenderville JA, Kelly ÁM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. *Br J Pharmacol* 2015;**172**:3950–3963.
- de Salas-Quiroga A, Díaz-Alonso J, García-Rincón D, Remmers F, y cols. Prenatal exposure to cannabinoids evokes long-lasting functional alterations by targeting CB₁ receptors on developing cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci* 112: 2015;**112**:13693-13698, 2015.
- Schwartzkroin PA, Wenzel HJ. Are developmental dysplastic lesions epileptogenic? *Epilepsia* 53 Suppl 1; 2012:35–44.
- Soltész I, Alger BE, Kano M, Lee S-H, y cols. Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2015;**16**:264–77.
- Xing L, Larsen RS, Bjorklund GR, Li X, y cols. Layer specific and general requirements for ERK/MAPK signaling in the developing neocortex. *Elife* 5, 2016.

Papel de los cannabinoides en las encefalopatías pediátricas

8

O. Sagredo Ezkioga y J. Martínez Orgado

8.1. Introducción

Las encefalopatías infantiles engloban un conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan el Sistema Nervioso Central de individuos en edad pediátrica. La heterogeneidad no sólo proviene de su origen, que puede ser tanto un daño sobrevenido como un defecto congénito y/o genético, sino de su propia evolución, siendo algunas no progresivas, como la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y su secuela principal, la parálisis cerebral, mientras que otras progresan hacia una evolución fatal, como en muchas encefalopatías epilépticas.

Pese a esa heterogeneidad, todas las encefalopatías infantiles presentan unos factores fisiopatológicos comunes, siendo especialmente relevante el papel de la tríada excitotoxicidad-inflamación-estrés-oxidativo. La importante interdependencia entre estos factores determina la necesidad de agentes terapéuticos multifactoriales como los cannabinoides, que no se dirigen exclusivamente al manejo sintomático. Pese a que las encefalopatías infantiles han sufrido secularmente un cierto abandono terapéutico dado su carácter de Enfermedades Raras (en su conjunto no afectan a más de un 1 por 1000 de la población general), son precisamente los cannabinoides los que han surgido con fuerza en los últimos tiempos como una opción factible y eficaz de tratamiento de estas patologías.

8.2. Encefalopatía hipoxico-isquémica neonatal y encefalopatía epiléptica

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es un síndrome secundario a la disminución de oxígeno y flujo sanguíneo en el sistema nervioso central. Afecta a entre 2 y 9 de cada 1000 recién nacidos vivos, produciéndose un cuadro grave en casi la mitad, por ello, se calcula que cerca de un millón de recién nacidos a término, en muchas ocasiones sanos hasta ese momento, fallecen cada año en el mundo por complicaciones derivadas de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (Volpe, 2001).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define la encefalopatía epiléptica como una condición en la cual la propia actividad epiléptica contribuye a la alteración progresiva de la función cerebral observada en la epilepsia severa, además del daño neurológico y cognitivo que cabría esperarse debido a la patología subyacente a la misma (Berg y cols., 2010). Este concepto es aplicable a una amplia gama de condiciones neonatales e incluso intrauterinas y representan una variedad de síndromes clínicos que se caracterizan por la aparición de anomalías electroencefalográficas graves, por la aparición de convulsiones refractaria resistentes a cualquier tipo de terapia y por el retraso/regresión en el desarrollo y discapacidad intelectual.

Clásicamente, la encefalopatía epiléptica se ha relacionado con el síndrome de West sin embargo, existen encefalopatías epilépticas de aparición aún más temprana como son la Encefalopatía Mioclónica Temprana (EMT) y el síndrome de Ohtahara. En los últimos años, el concepto de encefalopatía epiléptica se ha extendido a otros síndromes que aparecen a lo largo del primer año de vida como es el caso del síndrome de Dravet y la epilepsia infantil con crisis focales migratorias. Más avanzados en el desarrollo, en edades comprendidas entre los 3 y 8 años, aparecen otros síndromes epilépticos como son el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Landau-Kleffner. La etiología subyacente a todos estos síndromes es diversa e incluye malformaciones del cerebro, errores innatos del metabolismo etc. pero cuando las etiologías más frecuentes son excluidas por exámenes biológicos y de neuroimagen hay que valorar la posibilidad que se deba a una causa

genética (Shbarou, 2016). El caso más representativo de encefalopatía epiléptica genéticamente determinada es el síndrome de Dravet en el cual a un 60-80% de los pacientes se les ha relacionado con diferentes mutaciones a lo largo del gen SCN1A que codifica para la subunidad alfa 1 del canal de sodio neuronal.

8.3. Mecanismo de daño cerebral en el cerebro inmaduro

Tanto en los procesos de isquemia-hipoxia neonatal como en la epilepsia en edades tempranas la afectación de las células del sistema nervioso empieza por la disfunción celular que conduce a la acumulación intracelular de sodio y calcio, lo que activa varias enzimas que participan en esa destrucción al alterar la estructura de la célula y provoca la liberación y acumulación de aminoácidos excitotóxicos como el glutamato (Volpe, 2001; Martínez-Orgado *y cols.*, 2007; Johnston *y cols.*, 2011). Además, tras la isquemia, y durante la reperfusión y tras las crisis epilépticas, se produce además un daño oxidativo y una respuesta inflamatoria (Volpe, 2001; Johnston *y cols.*, 2011).

Esos tres elementos (excitotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo) constituyen un devastador círculo vicioso conocido como "la tríada mortal", a la que el cerebro inmaduro es particularmente vulnerable (Volpe, 2001; Johnston *y cols.*, 2011). Por otra parte, el cerebro inmaduro ha demostrado una enorme capacidad plástica de recuperación tras una hipoxia-isquemia, incrementando la producción de precursores neuronales y de células gliales, especialmente astrocitos y microglía que se han demostrado imprescindibles para la supervivencia de los precursores neuronales (Mallard *y cols.*, 2014)

8.4. Tratamientos en las encefalopatías pediátricas

En la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal el único tratamiento disponible en la actualidad es la hipotermia terapéutica (Johnston *y cols.*, 2011) cuyo objeto es disminuir la temperatura de la estructura profunda del cerebro del neonato que es muy vulnerable al daño neurológico. Con ello, se incide sobre

múltiples procesos que conducen a la lesión neuronal reduciendo al máximo el daño neurológico generado; se disminuye el metabolismo cerebral, se disminuye la producción de óxido nítrico, se reduce la actividad de los radicales libres así como la cascada inflamatoria y la acumulación de glutamato y se inhibe la apoptosis. La hipotermia no es, y probablemente no será, el tratamiento definitivo, de modo que aún es pertinente la búsqueda de tratamientos que potencien los efectos de la hipotermia y, llegado el caso, puedan sustituirla (Johnston y cols., 2011).

En el caso de la encefalopatía epiléptica la elección de un fármaco antiepiléptico adecuado se basa en el diagnóstico del síndrome asociado a la epilepsia pero lamentablemente, en muchas ocasiones no existe un diagnóstico concreto de manera que el tratamiento deberá seleccionarse utilizando la evidencia del caso o el consenso profesional. Recientemente, el Instituto Nacional de Excelencia para la Salud y los Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) ha elaborado una guía para recomendar el tratamiento de las epilepsias infantiles incluyendo algunos de los síndromes asociados con la encefalopatía epiléptica (<http://www.nice.org.uk/cg137>)

La terapia clásica utilizada se basa en esteroides, la dieta cetogénica y fármacos antiepilépticos clásicos (fenobarbital, difenilhidantoína, primidona, etosuximida, carbamacepina y valproato) que en muchos casos no ha resultado efectiva. A partir de la década de los noventa surgieron nuevos fármacos antiepilépticos como la gabapentina (1993), Lamotrigenina (1994), Felbamato (1993), Topiramato (1996), Tiagabina (1997), oxcarbacepina (2001), Vigabatrina (1990), Levetiracetam-keppra (2002) pero algunos pacientes con encefalopatías epilépticas siguen resistiéndose al tratamiento lo cual hace que la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas se vuelva necesaria para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

8.5. ¿Cannabinoides como nueva terapia en las encefalopatías infantiles?

Se conoce que la activación de los receptores cannabinoides conduce al cierre de los canales de calcio, limitando así el aumento intracelular de este catión y por ende la liberación de glutamato (Martínez-Orgado y cols., 2007; Pertwee y cols.,

2010). Además, inhiben la actividad transcripcional del Factor Nuclear- κ B limitando así muchos procesos letales para la célula (Martínez-Orgado *y cols.*; Pertwee *y cols.*, 2010). También se ha descrito que los cannabinoides inhiben el aumento de producción de citoquinas, son antioxidantes, vasodilatadores, aumentan la actividad energética de los astrocitos, estabilizan la barrera hematoencefálica y reducen la temperatura (Martínez-Orgado *y cols.*, 2007; Pertwee *y cols.*, 2010). Aparte de todas estas propiedades potencialmente neuroprotectoras, los cannabinoides han mostrado efectos proliferativos y remielinizantes (Martínez-Orgado *y cols.*, 2007; Pertwee *y cols.*, 2010). Por todo ello, los cannabinoides podrían convertirse en compuestos potencialmente neuroprotectores en procesos de hipoxia-isquemia neonatal y en los diferentes síndromes epilépticos que cursan con encefalopatía actuando de esta manera sobre los déficits cognitivos que tienen estos pacientes y que son las consecuencias más discapacitantes a largo plazo.

8.6. Cannabinoides y encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Se ha demostrado que tras un episodio isquémico o traumático en el cerebro (Pazos *y cols.*, 2013), la concentración de endocannabinoides, especialmente de N-acetiletanolaminas y sus precursores aumenta. Además, se ha descrito un aumento en la expresión del receptor CB₁ en corteza cerebral tras episodios de hipoxia-isquemia *in vivo* e *in vitro* y se ha demostrado la presencia de receptores CB₂ en células gliales y algunas subpoblaciones neuronales extracerebrales tras episodios que inducen una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso, como es el caso de la hipoxia-isquemia (Martínez-Orgado *y cols.*, 2007; Pertwee *y cols.*, 2010). Los receptores CB₂ median los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de los cannabinoides (Pertwee *y cols.*, 2010), efecto de gran importancia en la HI.

La administración exógena de anandamida o de 2-araquidonilglicerol también ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos *in vitro* e *in vivo* de lesión cerebral aguda neonatal (Mechoulam & Lichtman, 2003; Martínez-Orgado *y cols.*, 2007). En un modelo de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal en ratas, el agonista cannabinoide WIN55212 también ha demostrado efectos neuroprotectores *in*

vitro e *in vivo* mediante la activación conjunta de receptores CB1 y CB2, disminuyendo la liberación de glutamato y citoquinas (Martínez-Orgado y cols., 2007).

Todo ello, demuestra que el sistema cannabinoide endógeno se activa tras un daño cerebral y que los compuestos cannabinoideos ejercen un efecto neuroprotector tras la hipoxia-isquemia neonatal. Las dudas sobre el posible efecto a medio y largo plazo de la sobre-exposición perinatal a agonistas CB₁ ha orientado el interés terapéutico hacia cannabinoideos sin efecto sobre CB₁, como es el caso del cannabidiol (CBD) (Pazos y cols., 2013).

El CBD es el principal componente no psicoactivo de la *Cannabis Sativa*. Es un potente antiinflamatorio y antioxidante, agonista de receptores de serotonina 5HT1A (Mechoulam y cols., 2007; Pazos y cols., 2013). Por estos y otros mecanismos aún no bien conocidos, el CBD además reduce la liberación de glutamato, la actividad de vías bioquímicas proapoptóticas y la expresión de NFκB, NOS y COX-2, estabiliza la función mitocondrial, es vasodilatador aumentando el flujo sanguíneo intralesional, es inmunomodulador y un potente anticonvulsivante (Mechoulam y cols., 2007; Castillo y cols., 2010). Es neuro y glioprotector y podría tener efectos proliferativos (Lafuente y cols., 2011; Pazos y cols., 2012, 2013). Puede administrarse por vía oral e intravenosa, y dada su naturaleza lipídica atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) sin problemas (Mechoulam y cols., 2007).

Está demostrado que el CBD administrado a ratas recién nacidas tras la hipoxia-isquemia reduce el daño cerebral y normaliza la exploración neuroconductual a largo plazo (Pazos y cols., 2012). En cerdos recién nacidos, el CBD previene el deterioro de la actividad cerebral medida por EEG, normaliza los biomarcadores de daño cerebral medidos por H⁺-MRS (incluido el aumento de excitotoxicidad), protege neuronas y astrocitos reduciendo el estrés oxidativo y la liberación de citoquinas, y determina una rápida recuperación neurofuncional (Lafuente y cols., 2011; Pazos y cols., 2013). Además, en estos animales el CBD muestra efectos aditivos a la hipotermia, que es el tratamiento habitual en niños que han sufrido un episodio de hipoxia-isquemia al nacer (Lafuente y cols., 2016). Hay que añadir también que su ventana terapéutica es más amplia que la de la hipotermia, superando en ratones recién nacidos las 18 h

(Mohammed y cols., 2016). A los efectos neuroprotectores del CBD, un elemento importante a añadir es que también muestra efectos beneficiosos extracerebrales, particularmente respiratorios y cardiocirculatorios (Lafuente y cols., 2011; Pazos y cols., 2013). Con todos estos datos preclínicos podemos atrevernos a decir que el CBD es un compuesto prometedor para un futuro tratamiento de la hipoxia-isquemia neonatal.

8.7. Cannabinoides y encefalopatía epiléptica

Tal y como se ha comentado, los antiepilépticos disponibles actualmente no están resultando muy eficaces en muchos pacientes con síndromes epilépticos y sus efectos secundarios influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes tanto como las propias convulsiones. Además, estos fármacos presentan propiedades exclusivamente sintomáticas por lo que identificar nuevas terapias capaces de gestionar la epileptogénesis, la epilepsia y las cuestiones relacionadas con ella se convierte en una necesidad urgente y en este sentido, los fitocannabinoides se están convirtiendo en muy buenos candidatos.

Al igual que se han evidenciado efectos beneficiosos tras el tratamiento con CBD en los diferentes modelos animales de hipoxia-isquemia neonatal, el CBD también ha mostrado actividad anticonvulsivante en muchos modelos animales agudos de convulsiones (Lippiello y cols., 2016). Estudios realizados con ratones han demostrado que el tratamiento con CBD previene las crisis tónicas inducidas por diferentes inhibidores de GABA (picrotoxina, pentylentetrazol (PTZ), bicuculina, isoniazida). Además, se ha observado que el CBD puede aumentar los efectos anticonvulsivantes de los antiepilépticos (Scuderi y cols., 2009) pudiendo estar relacionado con su capacidad de inhibir varias isoformas del citocromo P450 (CYP450) (Zendulka y cols., 2016) por lo tanto, una terapia conjunta de antiepilépticos tradicionales y CBD podría resultar útil en niños con síndromes epilépticos (Geffrey y cols., 2015). Este efecto anticonvulsivante también se ha visto en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, con una variante del CBD denominada cannabidi-varina (CBDV) (Hill y cols., 2012)

Hasta la fecha, no se conocen los mecanismos moleculares exactos a través de los cuales el CBD ejerce su efecto anti-convulsivante sin embargo, se conocen sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. En las encefalopatías epilépticas la actividad convulsiva puede inducir la inflamación del cerebro y la inflamación puede incrementar las convulsiones. Se instaura así un círculo vicioso de crisis-inflamación-crisis que puede ser un factor crítico para producir una lesión neuronal y agravar los déficits neurológicos que se observan en éstos. En un reciente estudio realizado en linfocitos de niños diagnosticados con síndrome de Dravet se han podido encontrar alteraciones en la expresión del receptor CB₂ (Rubio y cols., 2016). Aunque el incremento de este receptor CB₂ se haya encontrado a nivel periférico, podría también sobreexpresarse en cerebro y el tratamiento con CBD podría activar dichos receptores tal y como se ha demostrado que ocurre en cerebros inmaduros (Pazos y cols., 2013) controlando la neuroinflamación y mejorando el desarrollo cerebral en estos niños.

8.8. Estudios clínicos con cannabinoides en pacientes con encefalopatía infantil

Las evidencias disponibles para el uso clínico de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia infantil se basan principalmente en estudios de caso, en estudios epidemiológicos, en encuestas por parte de neurólogos y cada vez más empiezan a aparecer estudios aleatorios y ciegos, así como ensayos clínicos.

Encuestas realizadas a padres cuyos hijos con epilepsias refractarias severas habían sido tratados alternativamente con marihuana para la mejora de las crisis epilépticas indican que los compuestos cannabinoides tienen efectos beneficiosos sobre síndromes epilépticos pediátricos. Un estudio llevado a cabo en 2013 con niños con epilepsia refractaria a los que se les trató con extractos de cannabis enriquecido con CBD demostró que en el 80% de los casos se redujo significativamente la frecuencia de las crisis (Porter y Jacobson 2013). Otra encuesta más reciente realizada el año 2015 en Colorado a 75 padres con niños afectados por el síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet señaló que un tercio de los niños tratados con extrac-

to de cannabis sufrieron una reducción del 50% en la frecuencia de sus crisis y que además, el tratamiento mejoró el lenguaje, y el comportamiento motor de estos niños (Press y cols., 2015).

Con la idea de evaluar mejor el papel del CBD en síndromes epilépticos pediátricos farmacorresistentes, como el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut, se llevó a cabo otra encuesta a un centenar de padres cuyos hijos habían sido tratados con aceite enriquecido en CBD. Estos padres también informaron de que el número de convulsiones se redujo en sus hijos (ocurría en el 85% de los niños) y en el 14% de los casos las crisis habían desaparecido por completo. Además, los pacientes se beneficiaron de ciertos efectos positivos que les produjo el tratamiento con CBD entre los cuales se encuentra un mayor estado de alerta y mejor estado de ánimo. El efecto secundario que sufrieron los pacientes asociados al tratamiento con CBD fue el incrementó de la ingesta de alimentos (Hussain y cols., 2015).

A estos testimonios recogidos en encuestas hay que añadir un caso reciente de un bebe con 10 meses de vida, afectado por epilepsia infantil maligna con crisis focales migratorias y cuyos padres decidieron tratarlo con CBD. Estos padres también describieron la disminución de la frecuencia de las crisis y la mejora en el desarrollo que sufrió su hijo después del tratamiento con CBD (Saade y Joshi, 2015).

A pesar de que existen datos epidemiológicos del efecto beneficioso de los compuestos cannabinoides en el control de los síndromes epilépticos pediátricos, todos estos estudios tienen claras limitaciones entre las que se encuentran: (1) las altas expectativas que los padres ponen en que el CBD funcione en sus hijos, (2) la variabilidad en cuanto a la proporción de THC y CBD que pueden tener las preparaciones artesanales, (3) el simple efecto placebo de saber que están tomando un nuevo tratamiento que pudiera ser efectivo o (4) la falta de un grupo control. Por todo ello, la Academia Americana de Neurología publicó el año 2014 una revisión del efecto de la marihuana medicinal en la cual se concluye que son necesarios estudios controlados y aleatorios para poder determinar la eficacia real de los compuestos cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia (Koppel y cols., 2014).

El primer estudio multicéntrico prospectivo a gran escala en el que se evalúa el efecto del tratamiento con CBD en 214

pacientes con epilepsia refractaria se ha llevado a cabo en EEUU y se ha publicado muy recientemente en la revista *The Lancet Neurology* (Devinsky y cols., 2016). El estudio comenzó en enero de 2014 y durante un año se fueron reclutando niños y adultos jóvenes (1-30 años) con epilepsia refractaria de varios tipos a los que se les administró una formulación oral de CBD desarrollada por la compañía británica GW Pharmaceuticals, denominada Epidiolex®.

El Epidiolex® ha obtenido la designación de medicamento huérfano por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para el tratamiento del síndrome de Dravet (SD), Lennox-Gastaut (LG) y otros síndromes similares. Los datos del estudio señalan que el 47% de los pacientes experimentaron una reducción de $\geq 50\%$ en las convulsiones después de ser tratados con Epidiolex® durante 12 semanas y este efecto se mantuvo a las 36 semanas de tratamiento. Además, en el 9% de los pacientes las crisis desaparecieron y los estudios de seguridad indican que el Epidiolex® fue bien tolerado por los pacientes ya que solamente 4% sufrieron efectos secundarios leves o moderados (somnolencia, diarrea, fatiga).

La limitación que tiene este estudio es que se produce en la fase abierta de un ensayo y que el tratamiento con Epidiolex® solamente duró 12 semanas. Además, el Epidiolex® se administró junto a los fármacos anticonvulsivantes habituales de los pacientes y en muchos casos era clobazam que como se ha mencionado ambos son metabolizados por el citocromo P450 y la interacción farmacológica puede estar distorsionando el efecto. De hecho, un estudio publicado recientemente ha sugerido que la administración de CBD a pacientes que están tomando clobazam elevaba los niveles del metabolito activo de éste último, lo que correlaciona con la reducción significativa de las convulsiones ($> 50\%$) en 9 de los 13 pacientes que recibieron CBD y clobazam (Geffrey y cols., 2015).

Muy recientemente, se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo para describir la experiencia de 5 clínicas pediátricas israelíes en el tratamiento de la epilepsia refractaria del niño con aceite de cannabis rico en CBD y THC en una proporción 20:1 y este estudio también apoya el uso clínico del CBD en el tratamiento pediátrico de síndromes epilépticos (Tzadok y cols., 2016) (Tabla 8.1).

Tabla 8.1

Evidencias clínicas del tratamiento con CBD y THC en las encefalopatías pediátricas

Nº de participantes	Diagnóstico	Preparación	Dosis	Duración	Resultado	otros beneficios clínicos	efectos adversos
Porter y Jacobson 19 ^a	síndromes epilépticos	CBD/THC	CBD hasta 28.6 mg/kg/día THC hasta 0,8 mg/kg/día	2 semanas a > 1 año	16/19 reducen las crisis 2/19 desaparecen las crisis	Mejora en: el estado de alerta, estado de ánimo y calidad del sueño	somnolencia y fatiga
Press y cols. 75 ^b	Síndromes epilépticos	CBDbds ^c	?	5,6 meses rango: 1-24 meses	25/75 reducen las crisis	Mejora en: el habla, estado de ánimo y comportamiento motor	Aumento de las convulsiones, nuevas crisis, somnolencia, fatiga
Maa y Figi 1	Síndrome de Dravet	CBDbds ^c	?	-----	evidente mejora	-----	Sin efectos secundarios
Davis y Ramsey 5	Epilepsia y retraso mental	isómero de THC	hasta 4 mg/kg/día	3-7 semanas	2/5 mejoran	-----	Sin efectos secundarios
Lorenz 6	Epilepsia y Estado posthipoxico	THC	hasta 0,12 mg/kg/día	-----	4/6 reducen las crisis	-----	-----
Devinsky y cols 214	Síndromes epilépticos	CBD (Epidiolex [®])	25mg /kg /día o 50 mg /kg /día (depende del centro)	12 semanas	100/214 reducen las crisis al 50% 9/214 las crisis desaparecieron	-----	Somnolencia, diarrea, disminución del apetito, fatiga, aumento de la ingesta de alimentos
Hussain y cols 117	Síndromes epilépticos	aceite marihuana	4,3 mg /kg /día (rango = 2,9-7,5)	6,8 meses rango: 3,8-9,8 meses	100/117 reducen las crisis 16/117 desaparecen las crisis	Mejora en: el estado de alerta, estado de ánimo	Somnolencia, trastornos gastrointestinales e irritabilidad
Tzadok y cols 74	Síndromes epilépticos	aceite marihuana	CBD hasta 20 mg/kg/día THC hasta 0,5 mg/kg/día	más de 3 meses	66/74 reducen las crisis 5/74 se exacerban las crisis	Mejora en: el habla, estado de ánimo y comportamiento motor	Somnolencia, trastornos gastrointestinales e irritabilidad
Saade y Joshi 1	Crisis focales migratorias malignas	CBD (Epidiolex)	hasta 25 mg/kg /día 2 veces al día	2 semanas	Evidente mejora	Mejora en: el estado de alerta, e ingesta de alimentos	Sin efectos secundarios

a. Encuesta entre los padres (grupo de Facebook) de niños con varios tipos de epilepsia resistente a fármacos

b. Encuesta entre los padres de niños con varios tipos de epilepsia desplazados a Colorado para el tratamiento con cannabis medicinal

c. CBDbds, CBD extracto botánico

En la actualidad, existen numerosos ensayos clínicos en curso con compuestos cannabinoides y todos ellos están registrados en la página web <https://clinicaltrials.gov>. Entre otros ensayos clínicos que se están llevando a cabo con cannabinoides en epilepsias refractarias pediátricas se encuentran aquellos realizados en los pacientes con síndrome de Dravet ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), número NCT0231856, NCT00224703, NCT2091206), el síndrome de Lennox-Gastaut (NCT02224690, NCT02224560, NCT02224573, NCT02318537), el síndrome de West (NCT02551731, NCT02953548, NCT02954887) y la esclerosis tuberosa (NCT02544750, NCT02544763)

Todavía queda por conocer el beneficio que pudiera aportar el CBD tras la administración conjunta con otros antiepilépticos tradicionales y sobre todo el efecto que pudiera tener en el cerebro en desarrollo un tratamiento a largo plazo con este cannabinoide.

El entusiasmo relacionado con la marihuana medicinal que muestran los padres cuyos hijos padecen encefalopatías infantiles es apoyado cada vez más con datos sólidos en cuanto al papel beneficioso que tienen los compuestos cannabinoides. En este sentido, los cannabinoides no solamente reducen el número de crisis asociadas a los síndromes epilépticos sino que, gracias a su efecto neuroprotector, podrían reducir el daño cerebral asociado a las crisis epilépticas y episodios de isquemia-hipoxia neonatal preservando de esta manera la salud de estos niños y logrando una mejor calidad de vida de los mismos.

Bibliografía

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, y cols. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; **51**(4):676–85.
- Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J y cols. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiol Dis* 2010; **37**:434–440.

- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E y cols. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional study. Volume 15, Issue 3, March 2016, pp 270–278.
- Geffrey A.L, Pollack S.F, Bruno P.L, Thiele E.A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy, *Epilepsia* 2015; **56**: 1246–1251
- Hill A.J, Mercier M.S, Hill T.D, Glyn SE y cols. Cannabidivarin is anti-convulsant in mouse and rats. *Br. J. Pharmacol* 2012; **167**: 1629–164
- Hussain S.A, Zhou R, Jacobson C, Weng J y cols. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and lennox-gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2015; **47**:138–141.
- Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011; **10**:372–382.
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J y cols. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; **82**:1556-63
- Lafuente H, Alvarez FJ, Pazos MR, Alvarez A y cols. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatr Res* 2011; **70**:272-277.
- Lafuente H, Pazos MR, Alvarez A, Mohammed N y cols. Effects of cannabidiol and hypothermia on short-term brain damage in new-born piglets after acute hypoxia-ischemia. *Front Neurosci* 2016; **10**:323
- Lippiello P, Balestrini S, Leo A, Coppola A y cols. From cannabis to cannabidiol to treat epilepsy, where are we? *Curr Pharm Des* 2016 Aug 31
- Mallard C, Davidson JO, Green CR, Green CR y cols. Astrocytes and microglia in acute cerebral injury underlying cerebral palsy associated with preterm birth. *Pediatr Res* 2014;**75**:234-240.
- Martinez-Orgado J, Fernandez-Lopez D, Lizasoain I, Romero J. The seek for neuroprotection: introducing cannabinoids. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2007;**2**: 131-139.
- Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol-recent advances. *Chem.Biodivers* 2007; **4**: 1678-1692.
- Mechoulam R & Lichtman AH. Neuroscience. Stout guards of the central nervous system. *Science*. 2003 Oct 3;**302**(5642):65-7

- Mohammed N, Ceprián M, Jiménez L, Pazos MR, y cols. Neuroprotective effects of cannabidiol in hypoxic ischemic insult. The therapeutic window in newborn mice. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2016
- Pazos MR, Cinquina V, Gómez A, Layunta R y cols. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacol* 2012; **63**:776-783.
- Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M y cols. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5TH₁A and CB₂ receptors. *Neuropharmacol* 2013; **71**:282-291.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP y cols. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev* 2010; **62**:588-631
- Porter B.E & Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; **29**: 574–577
- Press C.A, Knupp K.G, Chapman K.E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; **45**: 49–52.
- Rubio M, Valdeolivas S, Piscitelli F, Verde R y cols. Analysis of endocannabinoid signaling elements and related proteins in lymphocytes of patients with Dravet syndrome. *Pharmacol Res Perspect* 2016 Mar 5; 4 (2)
- Saadé D & Josh iC. Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report. *Pediatr Neurol*. 2015; **52** (5):544–547
- Scuderi C, Filippis D.D, Iuvone T, Blasio A y cols. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother. Res* 2009; **23**: 597–602.
- Shbarou R. Current Treatment Options for Early Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Curr Treat Opciones Neurol* 2016 Oct; 18 (10): 44.
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U y cols. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure* 2016; **35**:41–44.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn* (Volpe JJ, ed), pp 296-330. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.
- Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M y cols. Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr. Drug Metab* 2016; **17**:206–226.

Potencial antitumoral de los cannabinoides

9

M. Guzmán, C. Sánchez y G. Velasco

9.1. Bases científicas

Las investigaciones llevadas a cabo por distintos laboratorios en las últimas décadas han puesto de manifiesto que los cannabinoides (y, en concreto el principal componente activo del cannabis, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC) tienen actividad antitumoral en modelos preclínicos (Munson y cols. 1975; Galve-Roperh y cols., 2000; Velasco y cols., 2012; Velasco y cols., 2016). Así, hoy en día está bien establecido que la administración de cannabinoides en modelos animales de cáncer es capaz de reducir el crecimiento de distintos tipos de tumores, incluidos tumores cerebrales (glioma), de piel (melanoma y carcinoma cutáneos), de mama, de páncreas, de hígado y de próstata, entre otros. Esas investigaciones también han permitido conocer los mecanismos que utilizan los cannabinoides para producir esos efectos antitumorales. Así, dichos efectos se deben en gran medida a la capacidad del THC y otros agonistas cannabinoides para activar los receptores CB₁ y CB₂ presentes en las células tumorales, lo que lleva a la estimulación de una compleja ruta de señalización intracelular que converge en la inhibición de una proteína esencial para la supervivencia celular denominada Akt. Al menos en glioma, cáncer de páncreas, carcinoma hepático y melanoma, la activación de dicha ruta (y la consiguiente inhibición de Akt) conduce a la inducción de la autofagia (un proceso de autodigestión celular) y, finalmente, a la muerte celular programada de las células tumorales (Carracedo y cols., 2006; Salazar y cols.,

2009; Velasco y cols., 2012; Hernandez-Tiedra y cols. 2016; Velasco y cols., 2016).

Por otra parte, también se ha descubierto que, además de promover la muerte de las células tumorales, los cannabinoides pueden contribuir a bloquear el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis tumoral (un proceso mediante el cual el tumor consigue generar y modificar los vasos sanguíneos de manera que, por ejemplo, pueda obtener más fácilmente los nutrientes y el oxígeno que necesita para crecer). Específicamente, diversos estudios han mostrado que los cannabinoides inhiben una de las principales rutas implicadas en el control de ese proceso (la vía del factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF), lo que conduce a una normalización de los vasos del tumor (Blazquez y cols., 2003; Blazquez y cols. 2004). Por último, los cannabinoides también inhiben la capacidad de las células tumorales para migrar e invadir otros tejidos. Este efecto parece basarse en la capacidad de los cannabinoides para modular la acción de algunas enzimas (en concreto, metaloproteinasas) responsables de la remodelación de la matriz extracelular (Blazquez y cols., 2008; Velasco y cols., 2012; Velasco y cols., 2016).

9.1.1. Selectividad de la acción antitumoral de los cannabinoides

Un aspecto especialmente relevante a tener en cuenta es que, en los antedichos modelos preclínicos, los cannabinoides actúan de manera selectiva sobre las células tumorales. Así, el tratamiento con estos compuestos no conduce a la activación de la apoptosis en células no tumorales. Aunque todavía no se conocen los motivos precisos por los que existe esa diferencia en la acción de los cannabinoides entre células tumorales y no tumorales, se trata de una observación importante puesto que contribuye a explicar la baja toxicidad que presentan los cannabinoides en comparación con otros agentes antineoplásicos (Velasco y cols., 2012).

9.1.2. Resistencia a la acción antitumoral de los cannabinoides

Aunque se suele hablar de “cáncer” de manera general, lo cierto es que cada tipo y subtipo de tumor constituye una entidad biológica diferente que requiere por tanto tratamientos distintos.

En numerosas ocasiones esos tratamientos consisten en cirugía seguida de radioterapia y administración de la combinación de los agentes quimioterapéuticos que se considera más adecuada en cada caso. En ese contexto, estudios desarrollados en modelos celulares y animales indican que determinadas características moleculares de algunos tipos de tumores podrían asociarse a una mayor o menor sensibilidad a la acción antitumoral de los cannabinoides.

Así, por ejemplo, en modelos de tumores cerebrales se ha encontrado que un aumento de la expresión de determinados factores de crecimiento y neurotrofinas (como la anfirregulina y la midquina) se asocia a una mayor resistencia de las células de glioma al tratamiento con cannabinoides debido a la capacidad de dichos factores para activar rutas de señalización que bloquean la acción de los cannabinoides. Más aún, esos mismos estudios han mostrado que la sensibilidad a la acción antitumoral de los cannabinoides se puede recuperar mediante la inhibición de las vías de señalización activadas por anfirregulina o por midquina (Lorente *y cols.*, 2009; Lorente *y cols.*, 2011). Estas observaciones constituyen una prueba de concepto tanto en cuanto a la existencia de mecanismos de resistencia a la acción antitumoral de los cannabinoides como en cuanto a la posibilidad de diseñar terapias selectivas que permitan potenciar la acción antitumoral de estos compuestos (Velasco *y cols.*, 2012; Velasco *y cols.*, 2016).

9.2. Aproximaciones farmacológicas

9.2.1. Potencial de distintos cannabinoides como agentes antitumorales

Los estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha indican que el THC es el fitocannabinoide que, en la gran mayoría de los casos, ejerce una acción antitumoral más potente. Sin embargo, también se ha encontrado que otro componente de la planta, el cannabidiol (CBD), puede reducir el crecimiento de tumores en modelos animales, aunque dicho efecto suele ser menos potente que el del THC. El mecanismo preciso mediante el cual el CBD,

que no se une de manera muy eficaz a los receptores de cannabinoides, produce sus acciones antitumorales aún no se ha podido identificar de manera clara, aunque se sabe que, como en el caso del THC, ello también depende de su capacidad de activar la apoptosis en células tumorales, así como de modular determinadas vías de señalización como la del regulador transcripcional Id1 (Massi y cols., 2008; McAllister y cols., 2011).

También se ha visto que la combinación de THC y CBD en una proporción 1:1 produce un efecto antitumoral similar al que ejerce el THC (Marcu y cols., 2010; Torres y cols., 2011) en modelos de tumores cerebrales. Es importante destacar que la posible actividad antitumoral de algunos fitocannabinoides diferentes del THC y el CBD, o de determinados terpenos, así como la existencia de un “efecto séquito” (“entourage effect”), o efecto potenciador derivado de la combinación de algunos de esos compuestos presentes en la planta, es algo para lo que hoy en día no existen todavía evidencias científicas sólidas. Por tanto, esta idea, aunque potencialmente atractiva, está todavía muy lejos de poderse demostrar, particularmente en el contexto de la actividad antitumoral de los cannabinoides.

Otra posible aproximación en el contexto del tratamiento del cáncer con fármacos cannabinoides es la de la utilización de agonistas sintéticos de los receptores CB₁ y/o CB₂. Así, diversos estudios preclínicos han mostrado que la estimulación selectiva del receptor CB₂ permite inhibir el crecimiento de distintos tipos de tumores (por ejemplo, glioma, melanoma, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y cáncer de páncreas). La potencial ventaja de la utilización de agonistas selectivos del receptor CB₂ es que permitiría evitar los efectos psicoactivos del THC o de aquellos cannabinoides que actúen mediante la estimulación del receptor CB₁, manteniendo la eficacia antitumoral. En cualquier caso, es importante tener en consideración que una de las ventajas de la utilización de fármacos cannabinoides en cáncer es la capacidad de estos compuestos para actuar como agentes analgésicos, antieméticos y orexigénicos, efectos todos ellos asociados en gran medida a la estimulación del receptor CB₁ (Aggarwal 2016) y que, por tanto, no se conseguirían mediante la utilización de agonistas que actuaran únicamente a través del receptor CB₂. En

cualquier caso, en este momento todavía no se dispone de agonistas selectivos de dicho receptor CB_2 que puedan utilizarse en la clínica, por lo que habría que esperar años antes de poder tener la posibilidad de ensayar este tipo de estrategia terapéutica en humanos.

Igualmente, otra serie de estudios han mostrado que el aumento de los niveles de endocannabinoides mediante la utilización de inhibidores de su degradación también puede ser utilizada para reducir el crecimiento tumoral en modelos animales de cáncer (Pisanti y cols. 2013). Aunque se trata de una estrategia potencialmente interesante, los inhibidores de la degradación de endocannabinoides se hallan todavía muy lejos de llegar a la clínica. Además, hay que tener en consideración que diversos estudios recientes sugieren que el sistema endocannabinoide podría tener, al menos en algunos casos, un papel oncogénico y no supresor tumoral (Perez-Gomez y cols., 2015; Martínez-Martínez y cols.). Estas observaciones indican que podrían existir diferencias entre la señalización en células tumorales que produce el THC (o los agonistas sintéticos de los receptores CB_1 y CB_2) y el papel desempeñado por el sistema endocannabinoide durante el desarrollo tumoral. Todo ello sugiere que antes de desarrollar a nivel clínico estrategias basadas en la modulación del tono endocannabinoide para el tratamiento del cáncer es necesario profundizar en el conocimiento a nivel molecular de esas diferencias.

9.2.2. Combinaciones de cannabinoides con otros fármacos antitumorales

Como se mencionaba anteriormente, el tratamiento del cáncer raramente se suele basar en tratamientos con un único compuesto sino en aproximaciones terapéuticas que frecuentemente implican el uso de cirugía, radioterapia y quimioterapia. En ese sentido, distintas observaciones indican que algunos cannabinoides, y particularmente el THC, potencian la acción antitumoral de los agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, la combinación de THC, o de THC y CBD, con temozolomida (el fármaco que se utiliza de manera habitual para el tratamiento de los tumores cerebrales) demostró producir un efecto más potente en

modelos animales de glioma que el que produjeron esos mismos fármacos cuando se administraron de manera no combinada (Tórreres y cols., 2011).

Resultados similares se han obtenido (siempre en modelos animales) cuando los cannabinoides se administraron de manera conjunta con radioterapia en gliomas (Scott y cols., 2014). Estas y otras observaciones sugieren que los cannabinoides podrían ensayarse como parte de las combinaciones de fármacos quimioterapéuticos que se utilizan en el tratamiento del cáncer. En cualquier caso, dadas las notables diferencias existentes en cuanto a las características y sensibilidad a las distintas terapias entre cada tipo y subtipo de tumor, así como el gran número de posibles combinaciones de fármacos, es necesario continuar con el desarrollo de este tipo de estudios preclínicos para poder determinar en qué casos concretos (tipos y subtipos de tumor, combinaciones de distintos compuestos) sería potencialmente más interesante o apropiado incluir cannabinoides como parte del tratamiento antitumoral.

9.3. Ensayos clínicos realizados

Aunque en los últimos años se han desarrollado un gran número de ensayos clínicos con el fin de analizar la eficacia de fármacos cannabinoides en el tratamiento de distintas enfermedades, de momento hay un número muy limitado de estudios clínicos en los que se haya analizado el efecto de los cannabinoides como agentes antitumorales. A mediados de la primera década de este siglo se desarrolló un primer ensayo clínico piloto en fase I (los estudios en fase I buscan analizar sobre todo la posible toxicidad asociada al tratamiento con un nuevo fármaco) para evaluar el efecto de la administración de THC en pacientes con glioblastoma multiforme (el tipo más agresivo de tumor cerebral) que habían sufrido una recaída del tumor original. En ese ensayo se obtuvieron datos esperanzadores que indicaban que el THC no produce ningún efecto tóxico en los pacientes y que sugerían que éste compuesto es capaz de actuar contra las células del tumor (Guzman y cols., 2006).

En todo caso, por el tipo de ensayo desarrollado y el pequeño número de pacientes que se trataron, no se pudieron extraer conclusiones relacionadas con la supervivencia de los pacientes, aunque sí sentar las bases para el desarrollo de otros estudios posteriores. En todo caso, no ha sido hasta los últimos dos o tres años cuando han comenzado a realizarse (o al menos a planificarse) estudios adicionales. Así, recientemente ha finalizado un ensayo clínico en el cual se ha analizado la acción combinada del fármaco Sativex (un spray oromucosal que contiene THC y CBD en las mismas proporciones) y la temozolomida en pacientes con glioblastoma multiforme recidivado (identificador en Clinical trials.gov: NCT01812616), del que se espera que pronto se hagan públicos los resultados. Igualmente hay otros estudios que acaban de finalizar o que está previsto que empiecen en el futuro cercano en los cuales se analizará el efecto de distintos cannabinoides (de manera individual o en combinación con otros fármacos) en tumores cerebrales u otros tumores sólidos.

Los resultados de estos ensayos (y de otros que se puedan desarrollar en los próximos años) proporcionarán una información muy importante relativa a la posible actividad antitumoral de los cannabinoides en humanos, así como a las razones por las que estos compuestos podrían ser más o menos eficaces en el tratamiento de un determinado tipo o subtipo de tumor. Esta información será crucial para poder realizar más estudios y establecer a medio-largo plazo si los cannabinoides podrán incorporarse como parte de los tratamientos antitumorales al menos en algunos tipos o subtipos de cáncer.

9.4. Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas

Aunque los estudios descritos más arriba son muy esperanzadores y sugieren que los cannabinoides podrían ser útiles en el tratamiento de determinados tipos de tumores, aún queda un largo camino por recorrer para saber si fármacos cannabinoides podrían prescribirse en el tratamiento de gliomas u otros tipos de cáncer. Así, lo cierto es que, en ausencia de resultados de ensayos clínicos (que aún tardarán años en proporcionar datos concluyentes), en este momento no existen evidencias científicas suficientes como para poder afirmar de manera concluyente

te que el tratamiento con cannabinoides contribuye a mejorar las terapias actuales que se administran a pacientes con tumores cerebrales u otros tipos de cáncer. Por tanto, la prioridad actual desde el punto de vista científico y médico es desarrollar estudios clínicos adicionales.

En todo caso, teniendo en cuenta que existe una evidencia sólida de la actividad antitumoral de los cannabinoides en modelos animales, que la utilización de fármacos cannabinoides por pacientes de cáncer ha demostrado su utilidad para aliviar los efectos secundarios de otros fármacos antineoplásicos y que los propios efectos secundarios de los cannabinoides son suaves cuando se comparan con los de otros agentes quimioterapéuticos, muchos pacientes se plantean si la utilización de cannabinoides podría ser de alguna ayuda en el tratamiento de su enfermedad, particularmente cuando otras opciones terapéuticas han fallado.

Como es lógico, el criterio científico-médico es el único que resulta válido a la hora de recomendar la utilización de un determinado tratamiento, así como de indicar la posología más apropiada de un determinado principio activo. Por ello, la principal recomendación para aquellos pacientes que estén interesados en utilizar los cannabinoides como parte de un tratamiento antitumoral es que no abandonen su terapia estándar y que consulten con un médico que tenga experiencia en la utilización terapéutica de los cannabinoides y pueda por tanto recomendarlos (en el caso de que lo considere adecuado) de una manera pautada y controlada.

Bibliografía

- Aggarwal SK. Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. *Curr Oncol* 2016; **23**: S33-6.
- Blazquez C, Casanova ML, Planas A, Gómez del Pulgar T y cols. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J* 2003; **17**: 529-31.
- Blazquez C, Gonzalez-Feria L, Alvarez L, Haro A y cols. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res* 2004; **64**: 5617-23.

- Blazquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M y cols. Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Res* 2008; **68**: 1945-52.
- Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blazquez C y cols. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell* 2006; **9**: 301-12.
- Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, Gómez del Pulgar T y cols. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000; **6**: 313-9.
- Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, Ravina J y cols. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006; **95**: 197-203.
- Hernandez-Tiedra S, Fabrias G, Davila D, Salanueva IJ y cols. Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization. *Autophagy* 2016; **12**: 2213-2229.
- Lorente M, Carracedo A, Torres S, Natali F y cols. Amphiregulin is a factor for resistance of glioma cells to cannabinoid-induced apoptosis. *Glia* 2009; **57**: 1374-85.
- Lorente M, Torres S, Salazar M, Carracedo A y cols. Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death Differ* 2011; **18**: 959-73.
- Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ y cols. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther* 2010; **9**: 180-9.
- Martinez-Martinez E, Martin-Ruiz A, Martin P, Calvo V y cols. CB2 cannabinoid receptor activation promotes colon cancer progression via AKT/GSK3beta signaling pathway. *Oncotarget* 2016; **7**: 68781-68791.
- Massi P, Valenti M, Vaccani A, Gasperi V y cols. 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *J Neurochem* 2008; **104**: 1091-100.
- McAllister SD, Murase R, Christian RT, Lau D y cols. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **129**: 37-47.
- Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL y cols. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975; **55**: 597-602.

- Perez-Gomez E, Andradas C, Blasco-Benito S, Caffarel MM y cols. Role of Cannabinoid Receptor CB2 in HER2 Pro-oncogenic Signaling in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; **107**.
- Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C y cols. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2013; **34**: 273-82.
- Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, Hernandez-Tiedra S y cols. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest* 2009; **119**: 1359-72.
- Scott KA, Dalglish AGLiu WM. The combination of cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther* 2014; **13**: 2955-67.
- Torres S, Lorente M, Rodriguez-Fornes F, Hernandez-Tiedra S y cols. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther* 2011; **10**: 90-103.
- Velasco G, Hernandez-Tiedra S, Davila DLorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016.
- Velasco G, Sanchez CGuzman M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 2012; **12**: 436-44.

Cannabinoides y trastornos mentales

10

L. Urigüen, B. García Bueno, J.C. Leza y L.F. Callado

10.1. Introducción

Durante los últimos años han surgido numerosas evidencias que demuestran que el consumo crónico de altas cantidades de cannabis puede aumentar el riesgo de padecer una patología mental. El ejemplo que recibe más evidencias científicas de este hecho es el aumento en el riesgo de sufrir un primer episodio psicótico directamente relacionado con el consumo considerable de cannabis en la adolescencia. Sin embargo, cada vez son más los estudios que apuntan que también diferentes cannabinoides pueden ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de varios desórdenes mentales. En este capítulo se presentan las últimas evidencias científicas existentes en este campo en las principales enfermedades mentales: esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés postraumático y trastornos de ansiedad.

10.2. Esquizofrenia

10.2.1. Bases científicas

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Se desconocen las bases biológicas que subyacen en el origen de la enfermedad aunque clásicamente se ha asociado con una disfunción de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica, en gran parte debido al conocimiento del mecanismo de acción de los antipsicóticos más eficaces. En los últimos años, numerosas evidencias han sugerido que determinadas alteraciones en el Siste-

ma Endocannabinoide (SCE) estarían relacionadas con la fisiopatología de la esquizofrenia. Se han descrito niveles alterados de endocannabinoides en líquido cefalorraquídeo y sangre de pacientes con esquizofrenia. Además, diferentes grupos de investigación han demostrado cambios específicos en la densidad del receptor cannabinoide CB₁ en tejido cerebral de sujetos con esquizofrenia (Dalton *y cols.*, 2011).

Mediante técnicas de neuroimagen se ha demostrado un aumento de la fijación de radioligandos a los receptores CB₁ en la mayoría de las regiones cerebrales estudiadas en sujetos con esquizofrenia al compararlos con los sujetos control. Sin embargo, también se ha sugerido que algunas de estas diferencias son debidas al tratamiento con fármacos antipsicóticos (Urigüen *y cols.*, 2009). Estudios más recientes realizados en tejido cerebral postmortem de sujetos con esquizofrenia sugieren que existe una desregulación de la concentración cerebral de 2-AG and AEA en la esquizofrenia. De este modo, los niveles de 2-AG estarían aumentados en diversas áreas cerebrales (cerebelo, hipocampo y corteza prefrontal) de sujetos con esquizofrenia, mientras que se produciría una disminución de AEA en esas mismas regiones (Muguruza *y cols.*, 2013).

La desregulación del SCE aparece no sólo en estadios crónicos de la enfermedad; se extiende a estadios tempranos de la misma. Recientemente se han evidenciado disminución en la expresión de enzimas de síntesis y aumento de la expresión de las de degradación de endocannabinoides en células mononucleares de sangre periférica de sujetos diagnosticados con un primer episodio psicótico (Bioque *y cols.*, 2013). Con posterioridad, estas alteraciones en las enzimas implicadas en la regulación del tono endocannabinoide han sido directamente relacionadas con déficits cognitivos (atención y memoria verbal) característicos de la psicosis temprana (Bioque *y cols.*, 2016), lo que apunta a un posible uso clínico como biomarcadores de estado de la enfermedad.

10.2.2. Aproximaciones farmacológicas

Durante los últimos años se ha desarrollado un interés creciente en el estudio del SCE como nueva diana para el tratamien-

to de la esquizofrenia. Ello se debe fundamentalmente al papel homeostático del SCE en la neurotransmisión pero también respecto a los procesos inflamatorios. Hasta el momento se han llevado a cabo dos aproximaciones farmacológicas para modular el funcionamiento del SCE en la esquizofrenia. La primera aproximación ha sido el bloqueo selectivo del receptor CB₁ para el tratamiento de los síntomas psicóticos y las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad. Esta aproximación no ha sido eficaz en la mejora de ninguno de los dos síntomas. La segunda aproximación ha sido la modulación de los niveles de endocannabinoides mediante la utilización del fitocannabinoide cannabidiol y de inhibidores selectivos de la FAAH. Actualmente se están estudiando las propiedades antipsicóticas del cannabidiol (CBD) en humanos. Desafortunadamente, todavía existen pocos datos en la literatura científica referentes a estos estudios sobre los efectos antipsicóticos del CBD. Sin embargo, ya existen las primeras evidencias que sugieren que el cannabidiol podría mejorar los síntomas psicóticos con un mejor perfil de efectos adversos que los antipsicóticos utilizados actualmente en clínica..

10.2.3. Ensayos clínicos realizados

Los primeros ensayos clínicos que se realizaron fueron los referentes al estudio de la eficacia de los antagonistas CB₁. Hasta el momento se han investigado clínicamente dos antagonistas/agonistas inversos: rimonabant (SR-141716A) y AVE1625.

El rimonabant se ha utilizado en diversos ensayos clínicos para el estudio de la eficacia en la mejora de los síntomas psicóticos y la potenciación del funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en un ensayo clínico a gran escala aleatorizado en el que se investigaron cuatro nuevos compuestos en 481 pacientes con esquizofrenia, no se observó un efecto significativo, beneficioso o perjudicial, en la psicopatología de los 72 pacientes tratados con rimonabant (20 mg/día) frente a los tratados con placebo (Meltzer *y cols.*, 2004).

En otro ensayo clínico con 17 pacientes, el rimonabant (20 mg/día) mostró efectos muy limitados en la mejora del funcionamiento cognitivo (Boggs *y cols.*, 2012), mientras que el grupo placebo experimentó una mejoría significativa. Los resultados de

este estudio con un tamaño muestral pequeño sugieren que no existe un efecto positivo de los antagonistas CB₁ en la mejora del déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia.

La empresa Sanofi comenzó otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego, multicéntrico, de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia procognitiva de otro antagonista CB₁, AVE-1625, administrado de forma oral y como coadyuvante de la medicación antipsicótica en 873 pacientes con esquizofrenia (Sanofi, 2009) <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439634>). Este estudio se paralizó debido a un insuficiente nivel de eficacia. En resumen, ninguno de los dos antagonistas/agonistas inversos CB₁ han demostrado efectos significativos sobre la sintomatología psicótica o la cognición en la esquizofrenia.

Posteriormente, se han realizado diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia de compuestos cannabinoides naturales como el CBD, que, a diferencia del THC, no presenta efectos psicoactivos.

En 1995, Zuardi y cols. publicaron el caso de un paciente con esquizofrenia resistente al tratamiento donde una monoterapia con CBD (hasta 1500 mg/día) era capaz de mejorar la sintomatología. Desde entonces, se han comenzado cinco ensayos clínicos aleatorizados y un estudio “open-label” sobre la eficacia del CBD; aunque hasta el momento sólo dos de ellos han publicado los resultados. En el primero se comparó la eficacia del CBD (600–800 mg/día) frente a la del antipsicótico amisulpride (600–800 mg/día), un antagonista selectivo dopaminérgico D_{2/3}, durante 4 semanas. Ambos compuestos produjeron una mejoría clínica significativa con una eficacia antipsicótica comparable. Además, el cannabidiol produjo menos efectos adversos que el amisulpride (menos aumento de prolactina, menos aumento de peso y menos síntomas extrapiramidales) (Leweke y cols., 2012).

Actualmente hay en marcha al menos dos ensayos clínicos más. Uno de ellos compara el efecto del CBD frente al placebo, y el otro CBD frente a placebo como coadyuvante en pacientes tratados con risperidona. Ninguno de los dos ha publicado todavía los resultados (Leweke y cols., 2016). En resumen, los datos de los que disponemos en la actualidad sobre los efectos antipsicó-

ticos del CBD son todavía limitados aunque arrojan resultados prometedores.

10.2.4. Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas

La evidencia de los estudios preclínicos sobre el papel relevante del SCE en la esquizofrenia y el potencial terapéutico de la manipulación de este sistema ha llevado a la realización de numerosos ensayos clínicos con antagonistas CB₁ y CBD. Los prometedores, aunque preliminares, resultados sobre la eficacia del CBD en el tratamiento de la sintomatología en pacientes con esquizofrenia hacen necesarios más estudios para probar la eficacia y seguridad de este compuesto a largo plazo.

10.3. Depresión

10.3.1. Bases científicas

La depresión es un trastorno psiquiátrico caracterizado por un conjunto de síntomas cuya característica principal es la pérdida de la capacidad para disfrutar o mostrar interés y/o placer en las actividades habituales (anhedonia). Otras características son cambios en el peso corporal, en el patrón del sueño y en el comportamiento psicomotor así como en el funcionamiento cognitivo. La coincidencia entre las alteraciones que se producen durante la depresión en determinadas funciones fisiológicas y aquellas inducidas por la señalización cannabinoide sugiere que la activación del sistema endocannabinoide juega un papel importante en la regulación de los trastornos del ánimo. Existen numerosas evidencias que indican que el SCE se encuentra alterado en estados de ansiedad y depresión tanto en humanos como en modelos animales de experimentación.

En humanos, la administración de THC produce sentimientos subjetivos de euforia y ansiolisis, pero también disforia y ansiedad, dependiendo del contexto y el patrón de consumo. También se ha observado la existencia de cambios en la señalización cannabinoide en pacientes deprimidos. Así, se ha encontrado un aumento tanto de la expresión génica del receptor cannabinoide

CB₁ como de su funcionalidad en la corteza prefrontal postmortem de individuos suicidas diagnosticados de depresión. Se ha demostrado también que los niveles séricos de 2-AG y AEA están significativamente reducidos en mujeres diagnosticadas de depresión. Del mismo modo, estudios recientes sugieren la implicación de determinadas variantes del gen CNR1, que codifica para el receptor cannabinoide CB₁, en la depresión y la respuesta a antidepresivos. Así, el polimorfismo CNR1 rs1049353A/G parece estar implicado en el riesgo a la resistencia al tratamiento con antidepresivos, particularmente en mujeres deprimidas con elevados niveles de ansiedad asociados (Domschke y cols., 2008).

10.3.2. Aplicaciones farmacológicas

Se ha sugerido que moléculas que inhiban la degradación de los endocannabinoides sólo en aquellas áreas cerebrales en las que el SCE se encuentre alterado ejercería un efecto antidepresivo evitando los efectos indeseados de la activación directa de todos los receptores CB₁ y CB₂. Además, el cannabidiol se ha propuesto también como una buena herramienta a explorar, por sus potenciales efectos antidepresivos.

10.3.3. Ensayos clínicos realizados

Además de casos anecdóticos de pacientes que sugieren que el THC produce efectos antidepresivos y ansiolíticos, pocas son las evidencias clínicas que demuestran, a día de hoy, la eficacia antidepresiva de los cannabinoides.

No existen ensayos clínicos sobre depresión y cannabinoides que reúnan los criterios para calificarlos como tal. Sin embargo, cinco estudios clínicos para otra indicación contienen la depresión como factor medible. Cuatro de ellos son ensayos clínicos sobre dolor crónico, y el último para la espasticidad en Esclerosis Múltiple. Uno de ellos estudiaba el dronabinol, 3 de ellos el nabiximols y otro la nabilona (Whiting y cols., 2015). Hay otro abierto, sin resultados aún, con CBD en fase depresiva de un trastorno bipolar (www.clinicaltrialsregister.eu EudraCT Number: 2015-000465-31).

De los resultados de estos estudios se puede concluir que no existen diferencias significativas entre los cannabinoides dronabinol y nabiximols frente a placebo en el tratamiento de la depresión.

10.3.4. Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas

La modulación de la actividad del SCE parece presentar un importante potencial terapéutico para el tratamiento de la depresión. Esta actividad antidepresiva se basaría en el incremento de la neurotransmisión monoaminérgica, el incremento de la neuroplasticidad, o en la normalización de la actividad del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal. Sin embargo, por el momento no existen evidencias clínicas que avalen la eficacia de los cannabinoides para el tratamiento de la depresión.

10.4. Trastorno bipolar

10.4.1. Bases científicas

El trastorno bipolar es una enfermedad mental crónica con un curso recurrente que requiere por tanto un tratamiento de por vida. En la mayoría de los casos la enfermedad presenta una alternancia de episodios maníacos y depresivos, que puede acompañarse también en algunos pacientes de síntomas psicóticos. Se ha postulado que el consumo de cannabis puede adelantar el inicio de los síntomas de esta patología e incluso provocar una peor evolución de los pacientes. En este sentido se ha observado que los adolescentes que padecen un trastorno bipolar y consumen cannabis presentan diferencias estructurales en algunas regiones cerebrales que pueden estar relacionadas con alteraciones en la regulación de la emoción y la motivación.

10.4.2. Aproximaciones farmacológicas

El tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar sigue siendo problemático. En algunos casos se pautan combinaciones de fármacos que dificultan el cumplimiento del tra-

tamiento y aumentan las probabilidades de interacciones y de aparición de efectos adversos. En este contexto, la posible utilidad de los cannabinoides para el tratamiento de estos pacientes no debe ser descartada. El THC en algunas situaciones y a determinadas dosis presenta efectos ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos que pudieran ser de utilidad en pacientes con trastorno bipolar. Por su parte, los efectos antipsicóticos del CBD pudieran ser también eficaces en pacientes bipolares que presenten síntomas psicóticos. Así mismo, sus efectos anti-convulsivos y neuroprotectores frente a la toxicidad mediada por glutamato podrían generar un efecto estabilizador del estado de ánimo similar al producido por varios fármacos que se utilizan actualmente en el tratamiento del trastorno bipolar (Asthon *y cols.*, 2005).

10.4.3. *Ensayos clínicos realizados*

No existen en la actualidad ensayos clínicos como tal sobre la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno bipolar. Lo que sí se puede encontrar en la literatura son numerosos casos que refieren una mejoría de la sintomatología en pacientes bipolares tras el consumo de cannabinoides. Así por ejemplo ya en 1998 Grinspoon y Bakalar describieron cinco casos de pacientes en que el consumo de cannabis mejoró los síntomas maniacos. Del mismo modo, otros autores han descrito casos en que el consumo de marihuana redujo la sintomatología depresiva en pacientes bipolares (Asthon *y cols.*, 2005).

10.4.4. *Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas*

Existen numerosas referencias que avalan la posibilidad de que la utilización de cannabinoides puede ser de utilidad terapéutica en pacientes bipolares. Sin embargo es imprescindible realizar ensayos clínicos rigurosos a gran escala para poder aportar evidencias que clarifiquen el posible papel de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno bipolar.

10.5. Trastornos por estrés postraumático

10.5.1. Bases científicas

El trastorno por estrés postraumático (TEP) es una patología psiquiátrica crónica que aparece en pacientes que han experimentado una situación vital traumática intensa que ha podido poner en peligro su propia vida. La sintomatología del TEP se caracteriza por alteraciones en la memoria, en la esfera afectiva, y por altos niveles de ansiedad. Por ello, se considera esta patología como la consecuencia de una mala adaptación a una situación de estrés intenso.

Diversas evidencias apuntan a una alteración del SCE en pacientes con TEP. Así, se ha demostrado una reducción significativa en los niveles plasmáticos de 2-AG y anandamida en pacientes con TEP. Del mismo modo, estudios de neuroimagen han demostrado un aumento de la densidad de receptores CB₁ en el cerebro de estos pacientes (Berardi y cols., 2016).

10.5.2. Aproximaciones farmacológicas

La búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos efectivos para el TEP se ha centrado en el desarrollo de fármacos que actuaran como potenciadores cognitivos. En este sentido, la posible utilidad de los cannabinoides ha sido ampliamente valorada dada la capacidad de estas sustancias de modular los procesos de memoria, y de reducir los niveles de ansiedad y depresión.

Se ha postulado que la administración de cannabinoides inmediatamente tras la aparición del evento traumático podría reducir el impacto posterior del recuerdo de dicho evento al interferir en los procesos de consolidación de la memoria. Del mismo modo, los cannabinoides podrían reducir el recuerdo del trauma experimentado interfiriendo en los procesos de recuperación de la memoria. Finalmente, los cannabinoides podrían también aumentar los procesos de aprendizaje implicados en la extinción del recuerdo ligado a la experiencia traumática.

10.5.3. *Ensayos clínicos realizados*

Un ensayo clínico abierto demostró que la administración oral de 0.5 mg de nabilona 1 hora antes de dormir disminuía o eliminaba completamente la aparición de pesadillas en un 77% de los pacientes con TEP. Además en algunos casos reducía también la aparición de flashbacks durante el día (Fraser, 2009). Otro estudio reciente ha demostrado también una reducción de la gravedad de los síntomas en pacientes con TEP que empezaron a consumir cannabis medicinal en Nuevo México (Greer y cols., 2014). Finalmente, en un ensayo clínico doble ciego controlado por placebo la administración de nabilona producía una mejoría significativa de los síntomas de TEP en un 70% de los pacientes incluidos (Jetly y cols., 2015).

Todos estos datos avalan un potencial efecto terapéutico de los cannabinoides reduciendo la sintomatología en pacientes con TEP.

10.5.4. *Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas*

El intento de bloquear la recuperación de recuerdos traumáticos mediante la utilización de cannabinoides parece ser efectivo en reducir la intensidad y la persistencia de esos recuerdos y por tanto reduciendo la aparición de síntomas asociados. Un nuevo reto es valorar la utilidad de los cannabinoides para potenciar el éxito de las terapias psicológicas de extinción, reduciendo así las respuestas de miedo y ansiedad generadas por estos recuerdos traumáticos.

10.6. **Trastornos por ansiedad**

10.6.1. *Bases científicas*

Además del ya comentado síndrome de estrés post-traumático, las principales patologías relacionadas con la ansiedad son el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico y ciertos desórdenes de tipo obsesivo/compulsivo. Estas patologías no sólo se caracterizan por el sufrimiento de una sensación

de ansiedad y de miedo incontrolable sino también por una baja autopercepción, problemas en la esfera social y laboral e incluso un número importante de suicidios. Los tratamientos actuales están principalmente basados en el uso de distintas familias de fármacos antidepresivos y benzodiazepinas. Sin embargo, la desaparición de la sintomatología no es completa en la mayoría de los casos, lo que hace necesaria la aparición de nuevas estrategias terapéuticas en las que compuestos cannabinoides con capacidad ansiolítica podrían tener cabida.

Hay un gran número de evidencias tanto en el ámbito preclínico como en estudios en humanos que señalan al SCE como un importante regulador de los circuitos neuronales que controlan la respuesta a estrés y los mecanismos de ansiedad, memoria y miedo en los que está altamente expresado (i.e. hipocampo, corteza prefrontal, amígdala, hipotálamo, n. basal de la stria terminalis). De hecho muchos autores consideran la activación del SCE como un mecanismo de defensa frente a condiciones de estrés incontrolable, de alta intensidad y/o crónicas que pueden desembocar en estas patologías (Lutz y cols., 2015). En general, numerosos estudios relacionan la aparición de episodios graves de ansiedad con un tono endocannabinoide general bajo.

Por otro lado existen también evidencias de que el consumo crónico de cannabis puede estar relacionado con la aparición de episodios de ansiedad. Esto alerta de la necesidad de más estudios que evalúen los efectos potencialmente bifásicos (dosis bajas causan efectos opuestos a los observados a altas dosis) que pueden provocar los cannabinoides en función de la dosis utilizada y que podrían alterar de manera profunda el papel del SEC como mecanismo homeostático en las distintas áreas cerebrales implicadas en la regulación del estrés. Existen algunas evidencias que aún tienen que ser corroboradas que relacionan la existencia de polimorfismos genéticos en algunos de los elementos del SCE (principalmente en el receptor CB₁) con un aumento en el riesgo de sufrir trastornos de ansiedad e incluso para explicar la posible susceptibilidad individual a desarrollar un episodio de ansiedad tras el consumo o administración de compuestos cannabinoides.

10.6.2. Aproximaciones farmacológicas

El principal cannabinoide propuesto para el tratamiento de los trastornos por ansiedad es el CBD. Existe una gran evidencia preclínica en modelos animales de trastornos de ansiedad que indican que el tratamiento con CBD es fundamentalmente ansiolítico a través de su unión con receptores tipo CB₁ y 5HT-1A en distintas áreas cerebrales. La evidencia a nivel clínico es menor, aunque existen resultados esperanzadores que indican el potente efecto ansiolítico y la ausencia de efectos ansiogénicos y sedantes, lo que hace que el CBD tenga un perfil de seguridad excelente. Estos resultados necesitan ser corroborados en estudios con una administración crónica de CBD u otros cannabinoides agonistas parciales del receptor CB₁ en pacientes afectados con distintos trastornos de la ansiedad (Blessing y cols., 2015).

Otras aproximaciones farmacológicas con potencial ansiolítico que están emergiendo de la investigación preclínica es el uso de compuestos cannabinoides agonistas específicos del receptor CB₂, moduladores del receptor TRPV1, moléculas que bloqueen los mecanismos de desactivación de los endocannabinoides y finalmente, de agentes bloqueantes del receptor CB₁ del tipo agonistas inversos, antagonistas neutros o antagonistas específicos periféricos que tengan un perfil más seguro y menos controvertido que los utilizados hasta la fecha (Micale y cols., 2013).

10.6.3. Ensayos clínicos realizados

La cantidad de ensayos clínicos destinados a evaluar el potencial terapéutico de los cannabinoides en trastornos de ansiedad es mucho más reducida que para el caso de otras patologías psiquiátricas como las que se han descrito en apartados anteriores. No obstante, existen ensayos clínicos planificados para evaluar la eficacia del CBD en pacientes diagnosticados con un trastorno de ansiedad crónica (<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548559>). Otros ensayos clínicos se centran en la capacidad de cannabinoides como el dronabinol para el control de los circuitos cerebrales que regulan la memoria de extinción del miedo (<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472847>) y del canna-

binoide sintético nabilona para el tratamiento específico de desórdenes de tipo obsesivo/compulsivo (<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911324>) de los que todavía se desconocen los resultados. En Europa, se está realizando uno sin resultados aún, sobre CBD en ansiedad fóbica (www.clinicaltrialsregister.eu. EudraCT Number: 2014-004094-17).

10.6.4. Estado actual de las posibles aplicaciones terapéuticas

Existe suficiente evidencia preclínica para el uso de CBD y otros compuestos cannabinoides relacionados en tratamientos ansiolíticos, sin embargo la evidencia clínica en pacientes crónicos es todavía escasa y se enfrenta a la naturaleza bifásica de estos compuestos (posiblemente dependiente del receptor CB₁ y del subtipo neuronal Glutamatérgico o GABAérgico y área cerebral donde se exprese), el gran número de mecanismos por los que CBD puede realizar sus efectos y a la complejidad inherente a los circuitos cerebrales que regulan la respuesta a estrés y al miedo.

Bibliografía

- Asthan CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol* 2005;**19**:293-300.
- Berardi A, Schelling G, Campolongo P. The endocannabinoid system and post traumatic stress disorder (PTSD): From preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings. *Pharmacol Res* 2016;**111**:668-78.
- Bioque M, Cabrera B, García-Bueno B, Mac-Dowell KS, Torrent C, Saiz PA, Parellada M, González-Pinto A, Lobo A, Leza JC, Bernardo M. Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2016;**75**:14-21.
- Bioque M, García-Bueno B, MacDowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, González-Pinto A, Rodríguez-Jiménez R, Lobo A, Leza JC, Bernardo M. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;**38**:2568-77.

- Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;**12**:825-36.
- Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, y cols. Rimonabant for neurocognition in schizophrenia: A 16-week double blind randomized placebo controlled trial. *Schizophr Res* 2012;**134**:207-10.
- Dalton VS, Long LE, Weickert CS, Zavitsanou K. Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2011;**36**:1620-30.
- Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, y cols. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: Impact on antidepressant treatment response and emotion processing in Major Depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;**18**:751-9.
- Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther* 2009;**15**:84-8.
- Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. PTSD Symptom Reports of Patients Evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *J Psychoact Drugs* 2015;**46**:73-7.
- Grinspoon L, Bakalar JE. The use of cannabis as a mood stabiliser in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoact Drugs* 1998;**30**:171-7.
- Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;**51**:585-8.
- Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;**79**:604-12.
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, y cols. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;**2**:e94.
- Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Review Neuroscience* **16**(12):705-18.
- Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;**161**:975-84.
- Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. Endocannabinoid system and mood disorders: Priming a target for new therapies. *Pharmacol Ther* 2013;**138**:18-37.

- Muguruza C, Lehtonen M, Aaltonen N, Morentin B, y cols. Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. *Schizophr Res* 2013;**148**:145–50.
- Sanofi (2009): Efficacy and Safety of AVE1625 as a Co-treatment With Antipsychotic Therapy in Schizophrenia (CONNECT). <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439634>. NLM Identifier: NCT00439634. Accessed March 31, 2015.
- Urigüen L, García-Fuster MJ, Callado LF, Morentin B, y cols. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;**206**:313–24.
- Whiting P, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio, y cols. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;**313**:2456-73.
- Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995;**56**:485–86.

Los cannabinoides en el tratamiento del dolor

11

D. Pascual y C. Goicoechea

11.1. Introducción

El dolor, según la Asociación para el Estudio del Dolor (IASP) se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido, o se describe en términos de dicho daño" (International Association of the Study of Pain). La función fisiológica del dolor es señalar al sistema nervioso que una zona del organismo está expuesta a una situación que puede provocar una lesión. La mayoría de los dolores se resuelven una vez que el estímulo nocivo se elimina y el cuerpo se ha curado, pero puede persistir a pesar de la eliminación del estímulo y aparente curación del organismo. Incluso a veces el dolor surge en ausencia de cualquier estímulo detectable, daño o enfermedad.

El dolor es la razón más común para la consulta médica en la mayoría de los países desarrollados. Es un síntoma importante en muchas condiciones médicas, y puede interferir con la calidad de vida de una persona y el funcionamiento general.

Como hemos mencionado anteriormente, el dolor suele ser transitorio, durando sólo hasta que se elimina el estímulo nocivo o se cura el daño o patología subyacente. Pero en algunas situaciones, como la artritis reumatoide, la neuropatía periférica o el cáncer, el dolor puede persistir durante años. A este tipo de dolor se le denomina dolor crónico o persistente, y el dolor que se resuelve rápidamente se llama agudo.

11.1.1. Tipos de dolor

Tradicionalmente, la distinción entre dolor agudo y dolor crónico se ha basado en un intervalo arbitrario de tiempo desde el inicio; Los dos marcadores más comúnmente utilizados son 3 meses y 6 meses desde el inicio del dolor.

El dolor crónico se puede dividir en "nociceptivo" (causado por el tejido inflamado o dañado que activa sensores de dolor especializados llamados nociceptores), y "neuropático" (causado por daño o mal funcionamiento del sistema nervioso).

El dolor nociceptivo puede dividirse en superficial y profundo. El dolor superficial se inicia por la activación de los nociceptores en la piel o en los tejidos superficiales. En el caso del dolor profundo podemos distinguir "dolor somático" y "dolor visceral". El dolor somático profundo se inicia mediante la estimulación de nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un mal localizado. El dolor visceral se origina en las vísceras (órganos). El dolor visceral es a menudo extremadamente difícil de localizar y varias regiones viscerales producen dolor "referido".

El dolor neuropático se divide en "periférico" (originario del sistema nervioso periférico) y "central" (originado en el cerebro o la médula espinal).

11.1.2. *Farmacos analgésicos y sistema cannabinoide*

Existen numerosos fármacos analgésicos para el tratamiento del dolor. En el caso del dolor agudo, suele ser fácil controlar el dolor. En el caso del dolor crónico, el tratamiento presenta más problemas. Por este motivo, la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos que presenten ventajas frente a los existentes (eficaces y con pocos efectos adversos) ha sido un objetivo muy importante entre los investigadores clínicos y básicos.

Desde hace muchos años se conoce el poder analgésico de los cannabinoides. En experimentos con animales, los cannabinoides naturales y sintéticos han demostrado su poder analgésico en diferentes modelos de dolor agudo, inflamatorio y neuropático. Como los seres humanos tenemos receptores cannabinoides en el sistema nervioso central y periférico, pa-

rece lógico probar estos cannabinoides como analgésicos en situaciones donde los fármacos actuales no son eficaces o producen numerosos efectos adversos.

Se ha identificado el Sistema Cannabinoide endógeno como un objetivo válido y prometedor para el desarrollo de fármacos analgésicos terapéuticos. El receptor CB₁ está ubicado en las regiones del sistema nervioso periférico y central donde se controla la señalización del dolor. Podemos encontrar receptores cannabinoides en los nociceptores, en el asta posterior de la médula espinal, la materia gris periacueductal, el tálamo y las regiones corticales asociadas al procesamiento central del dolor. Los estudios preclínicos han desvelado las propiedades analgésicas de los agonistas de CB₁ en numerosos modelos de dolor con animales. El potencial terapéutico de los receptores CB₂ también merece atención porque la modulación de estos receptores, además de la acción directa sobre la liberación de neurotransmisores, disminuye la liberación de los mediadores proinflamatorios que participan en los efectos antinociceptivos.

A continuación, pasaremos a enumerar las distintas patologías dolorosas donde se han realizado estudios y ensayos clínicos a partir del año 2010 y comentaremos donde hay una evidencia científica en el uso de los derivados cannabinoides como analgésicos.

11.2. Los cannabinoides como analgésicos

11.2.1. Dolor oncológico

El dolor oncológico como su nombre indica, es aquel que se produce en un proceso tumoral. Habría que diferenciarlo de aquel dolor provocado por el tratamiento con antineoplásicos. La radioterapia y la quimioterapia pueden producir dolor que persisten aún después de finalizado el tratamiento. Cerca de la mitad de los pacientes con tumores malignos experimentan dolor; dos tercios de esos pacientes, experimentan dolor en grados que afectan su sueño, su ánimo, su apetito, sus relaciones sociales y sus actividades diarias, reduciendo mucho su calidad de vida. En general, el dolor oncológico responde bien

a los tratamientos actuales, aunque hay un porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento. Los pacientes con cáncer avanzado que tienen dolor y responde mal a la terapia con opioides, plantean un desafío clínico.

El uso de cannabinoides en este tipo de dolor ha sido ampliamente estudiado, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos. En el año 2010, Johnson y *cols.*, publican un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo, en el que comparan la eficacia del Sativex y THC, con placebo, para aliviar el dolor en pacientes con cáncer avanzado. El ensayo evaluó a 177 pacientes con dolor que no estaba controlado con analgesia. Los resultados mostraron que el Sativex produjo una mejora en la intensidad del dolor comparado con el placebo, mientras que el grupo THC no mostró cambios significativos. El doble de pacientes que tomaron Sativex mostraron una reducción de más del 30% vs placebo (23 [43%] frente a 12 [21%]). Los autores concluyen que el Sativex es eficaz para el alivio del dolor en pacientes con dolor avanzado de cáncer que no se alivia completamente con opioides fuertes. Estos mismos autores realizaron un seguimiento de los pacientes y publicaron un ensayo clínico sobre la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad. (Johnson y *cols.*, 2013). Encontraron que el uso a largo plazo del Sativex fue bien tolerado y que no había una pérdida del efecto analgésico cuando se usaba a largo plazo. Además, estos pacientes no necesitaron aumentar la dosis ni de este ni de otra medicación que estuvieran tomando. Los autores concluyen que el uso de los cannabinoides como coadyuvantes podría ser muy útil en el tratamiento del dolor oncológico.

En el año 2011 se realizó un ensayo clínico con Nabiximols (nombre adoptado por los Estados Unidos para Sativex) (Portenoy y *cols.*, 2011). Fue un estudio aleatorizado con 360 pacientes con cáncer avanzado y dolor refractario a opiáceos, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes recibieron placebo o nabiximols en distintas dosis durante 5 semanas. Un total de 263 completaron el estudio. Los resultados obtenidos fueron algo controvertidos ya que el nabiximol mostró analgesia únicamente a las dosis más bajas. Los autores concluyen que este estudio apoya la eficacia y la seguridad del nabiximol a dosis más bajas y

proporciona información de dosis importante para futuros ensayos.

Sin embargo, no todos los ensayos demuestran la eficacia analgésica de los cannabinoides. En este año se ha publicado un último ensayo en el que entre otras cosas, se valora la eficacia analgésica del cannabinoide nabilona en pacientes con cáncer (Côté y cols., 2016). El objetivo del estudio fue comparar los efectos de nabilona vs placebo sobre la calidad de vida y los efectos secundarios durante la radioterapia de carcinomas de cabeza y cuello. Los autores encuentran que la nabilona no reduce el dolor en este tipo de pacientes

11.2.2. *Dolor crónico neuropático*

En muchas de las personas que sufren dolor crónico, este tiene un origen neuropático. Esta es una condición que está asociada con numerosas enfermedades, incluyendo diabetes, cáncer, esclerosis múltiple y VIH. En muchos casos, el uso de medicamentos analgésicos estándar como los opiáceos y los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) es ineficaz para aliviar el dolor neuropático. Además, el uso a largo plazo de la mayoría de los analgésicos convencionales, se asocia con una serie de efectos secundarios adversos (cardiovasculares, hepáticos, renales o incluso, muerte accidental por sobredosis).

En una encuesta realizada en Estados Unidos se indicaba que, el uso de cannabis es común entre los pacientes con dolor crónico y que la mayoría de estos pacientes referían alivio del dolor (Ryan-Ibarra y cols., 2014). Además de estas situaciones anecdóticas, se han realizado varios ensayos clínicos en los que se ha comprobado el efecto analgésico del cannabis o de derivados sintéticos en el dolor neuropático.

11.2.3. *Dolor neuropático puro*

Se han descrito numerosos ensayos clínicos en los que se ha probado el efecto analgésico de diferentes derivados y fármacos sobre el dolor neuropático.

Se ha comparado el efecto de la nabilona con la gabapentina (Bestard y Toth, 2011). Los autores encontraron que los beneficios de la monoterapia o la terapia adyuvante con nabilona parecen comparables a la gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático.

En la universidad de McGill se realizó un ensayo en el año 2010 (Ware y cols., 2010). Participaron en el estudio 21 adultos con dolor neuropático post-traumático o posquirúrgico. Los pacientes refirieron un alivio del dolor cuando consumieron tres veces al día durante cinco días el preparado de cannabis más concentrado en THC (9,4%).

Más recientemente se han realizado otros ensayos clínicos en los que se valoró el efecto analgésico de los cannabinoides en este tipo de dolor. En el primero de ellos, (Eisenberg y cols., 2014) se ha explorado la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad, la eficacia y la facilidad de uso de un nuevo inhalador portátil (tMDI) en pacientes que sufren de dolor neuropático crónico. Se realizó en un grupo de 8 pacientes. Se observó una reducción significativa del 45% en la intensidad del dolor, 20 minutos después de la inhalación, volviendo a la línea de base en 90 minutos.

En otro ensayo clínico realizado también en el 2014, se investigó la eficacia del Sativex en el dolor neuropático periférico asociado con alodinia (Serpell y cols., 2014). Este estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 15 semanas. En total, se seleccionaron 303 pacientes con dolor; 128 recibieron el cannabinoide y 118 el placebo, además de su terapia analgésica actual. Al terminar el estudio, los autores describen que se obtienen mejoras clínicamente importantes del dolor en una proporción significativa de pacientes resistentes al tratamiento con el cannabinoide inhalado.

11.2.4. Neuropatía asociada a Esclerosis múltiple (dolor neuropático central)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central que causa inflamación, debilidad muscular y pérdida de la coordinación motora. Con el

tiempo, los pacientes con EM típicamente se convierten en discapacitados permanentes.

Son abundantes en la literatura científica los ensayos clínicos en los que se evalúa la capacidad de los cannabinoides para reducir los síntomas relacionados con la EM como el dolor y la espasticidad.

En el año 2016, Russo y sus colegas realizaron un estudio en el que evaluaron el Sativex® en el dolor neuropático en la EM. Estos autores vieron como el cannabinoide reducía el dolor neuropático en estos pacientes (Russo y cols., 2016).

En los últimos años, las administraciones sanitarias de diferentes países como Canadá, Dinamarca, Alemania, España y el Reino Unido, han aprobado el uso con receta de extractos de cannabis para tratar los síntomas de la esclerosis múltiple. La aprobación reglamentaria en toda la Unión Europea y en los Estados Unidos está pendiente.

11.2.5. Dolor neuropático asociado a lesión medular (dolor neuropático central)

El dolor es un síntoma frecuente reconocido por la mayoría de los pacientes con lesión medular y que influye en la calidad de vida y la capacidad para colaborar con la rehabilitación.

Hasta la fecha se ha realizado algún ensayo clínico en el que se ha probado la eficacia analgésica del cannabis y sus derivados en este tipo de dolor. En el 2010, se realizó un estudio aleatorio, controlado, doble ciego, y cruzado para probar la eficacia y seguridad del dronabinol, en el alivio del dolor neuropático en personas con lesión de la médula espinal. Se comparó su eficacia frente a la difenhidramina. Los autores no encontraron diferencias entre el dronabinol y la difenhidramina para aliviar el dolor neuropático crónico por debajo del nivel de lesión (Rintala y cols., 2010).

Un grupo de la universidad de California, ha publicado este año un ensayo en el que evaluaron la eficacia analgésica del cannabis vaporizado en 42 pacientes con dolor neuropático relacionado con lesión medular. Encontraron que el cannabis presentaba una respuesta analgésica significativa (Wilsey y cols., 2016).

11.2.6. *Neuropatía asociada a la diabetes*

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por defectos en la secreción de insulina que dan lugar a hiperglucemia. Hay dos tipos principales de diabetes. Las personas diagnosticadas con diabetes tipo 1, son incapaces de producir insulina pancreática y dependen de la insulina. Las personas con diabetes tipo 2 presentan resistencia a insulina. Si esta enfermedad no está correctamente tratada, con el tiempo, la diabetes puede producir retinopatía, insuficiencia renal, polineuropatía, endurecimiento de las arterias e incluso la muerte. Los pacientes con diabetes a menudo presentan una neuropatía diabética con dolor en las extremidades.

Se ha realizado algún ensayo clínico en el que se ha comprobado si los cannabinoides presentaban una eficacia analgésica en el control de este tipo de dolor neuropático. En un artículo publicado recientemente (Wallace *y cols.*, 2015), los autores realizaron un ensayo controlado comparado con placebo en el que probaban el efecto del cannabis inhalado. Los autores concluyeron que el cannabis proporciona una reducción dosis dependiente en el dolor de la neuropatía diabética en pacientes con dolor refractario al tratamiento.

11.2.7. *Neuropatía inducida por antitumorales*

El tratamiento con antitumorales presenta numerosos efectos adversos. Uno de los más comunes es la neuropatía periférica. La tercera parte de quienes tienen cáncer presentan neuropatía inducida por quimioterapia, con frecuencia asociada a dolor secundario, que modifica negativamente la calidad de vida en el 50% de los casos. Los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la neuropatía periférica son los taxanos (paclitaxel), platinos (cisplatino), o los alcaloides de la vinca (vincristina).

Los cannabinoides han demostrado eficacia analgésica en muchos estudios preclínicos en diferentes modelos animales de neuropatía inducida por estos fármacos. Hasta la fecha, únicamente se ha realizado un ensayo clínico en la que se ha valorado

el efecto del cannabis inhalado en la neuropatía inducida por anti-tumorales.

En el año 2014, se realizó un ensayo clínico piloto doble ciego controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia del cannabis inhalado (Sativex) (Lynch y cols., 2014) en 16 pacientes. Los autores encontraron que cinco de los pacientes respondieron al tratamiento y mejoraron del dolor neuropático, disminuyendo la valoración de su dolor en más de dos puntos en la Escala Visual Analógica (EVA).

11.2.8. Neuropatía post-herpética

La neuralgia post-herpética es un acontecimiento adverso frecuente en pacientes con herpes zoster y que muchas veces es difícil de tratar. La terapia analgésica convencional a menudo no logra reducir el dolor que esta infección produce.

Se ha propuesto que la terapia con cannabinoides por vía tópica podría ser eficaz en el tratamiento de este tipo de dolor neuropático. En el año 2010, un grupo alemán, publicó un ensayo con pacientes en el que valoraba la eficacia de una crema que contenía un derivado cannabinoide, la N-palmitoiletanolamina (Phan y cols., 2010). Fue un ensayo con ocho pacientes en el que se valoró el dolor mediante una EVA. Los autores encontraron que en el 62,5% de los pacientes experimentaron una reducción media del dolor de más del 87 % sin presentar efectos adversos destacables.

11.3. Uso de cannabinoides como analgésicos en otras patologías del sistema nervioso central (Parkinson)

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo del sistema nervioso central que produce temblores, movimiento lento y rigidez muscular. No hay cura para la EP, y los fármacos que se utilizan únicamente sirven para tratar los síntomas de la enfermedad.

Hasta la fecha se han realizado tres ensayos clínicos en los que se ha visto cierta eficacia del cannabis en la reducción del dolor que presentan los enfermos de Parkinson. En uno de ellos,

veintidós pacientes con EP que asistieron a un ambulatorio de 2011 a 2012 fueron evaluados al inicio y 30 minutos después de haber fumado cannabis. A todos los pacientes se les pasó varios cuestionarios para valorar el dolor. Al finalizar el estudio, los autores encontraron una mejoría significativa en los síntomas motores y en las puntuaciones del sueño y dolor, sin observarse efectos adversos significativos (Lotan y cols., 2014).

En el año 2016, se ha publicado un estudio en el que se evaluó el efecto del cannabis sobre los síntomas motores y los parámetros del dolor en pacientes con EP (Shohet y cols., 2016). Para valorar este efecto se utilizaron veinte pacientes con EP que recibieron permiso para consumir cannabis. Estos pacientes fueron sometidos a una evaluación antes y 30 minutos después del consumo de cannabis y así como después de un uso prolongado. El dolor se evaluó con diferentes escalas y se realizaron pruebas sensitivas. Los resultados obtenidos mostraron que el cannabis mejoró los síntomas de dolor en los pacientes con EP.

11.4. Dolor crónico no oncológico

11.4.1. Uso de cannabinoides como analgésicos en paciente con Fibromialgia

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico de etiología desconocida. La enfermedad se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, fatiga y múltiples puntos sensibles en el cuello, columna vertebral, hombros y caderas denominados puntos gatillo. Es una patología que se trata con analgésicos convencionales y que muy a menudo, está mal controlada.

Los pacientes con fibromialgia indican con frecuencia consumo de cannabis con un fin terapéutico para tratar los síntomas de la enfermedad (Ste-Marie y cols., 2012). Hasta la fecha, sin embargo, hay pocos ensayos clínicos que evalúen el uso de cannabinoides para tratar la enfermedad.

En el año 2011, investigadores del Instituto de Recerca-Hospital del Mar de Barcelona realizaron un ensayo en el que evaluaron los beneficios asociados del cannabis. En el estudio utilizaron 28 pacientes con fibromialgia y los compararon con

otros 28 pacientes con FM que no utilizaron la sustancia. Los autores encontraron que el consumo de cannabis, estaba asociado con efectos beneficiosos sobre varios de los síntomas de la fibromialgia, incluyendo el alivio del dolor y la rigidez muscular (Fiz y cols., 2011).

11.4.2. Uso de Los cannabinoides como analgésicos en la artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones caracterizada por dolor, rigidez e hinchazón, así como una eventual pérdida de la función de los miembros. Se estima que la artritis reumatoide afecta alrededor del uno por ciento de la población, principalmente mujeres.

Un reciente metaanálisis (Fitzcharles y cols., 2016) en el que se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los cannabinoides en el dolor crónico asociado a diversas enfermedades reumáticas como la osteoartritis y la artritis reumatoide. Los autores concluyen que la baja cantidad y calidad de los datos disponibles sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los cannabinoides en el dolor crónico refractario al tratamiento convencional asociado con enfermedades reumáticas no permiten ninguna recomendación actual para uso clínico rutinario. Recomiendan la realización de más ensayos controlados aleatorizados.

11.5. Resumen de las evidencias del posible uso terapéutico de los cannabinoides

Los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la fecha permiten establecer que los cannabinoides presentan una eficacia analgésica en determinados tipos de dolor, mientras que en otros, la eficacia y los efectos adversos hacen que no se recomiende su uso. Posiblemente hagan falta más ensayos clínicos para corroborar o refutar esas hipótesis. Durante los próximos años, se definirá mejor la función y la importancia de los cannabinoides y se evaluará su potencial terapéutico en varias patologías que, actualmente, no se pueden tratar adecuadamente. Los cannabinoides se han incluido en la lista como agentes de tercera o cuarta línea para el dolor neuropático

crónico y llegan al tratamiento de segunda línea en el caso del dolor neuropático central causado por la EM.

	Evidencias	Recomendaciones
<i>Dolor neuropático</i>	Los cannabinoides presenta cierto efecto analgésico a corto plazo y buena tolerabilidad comparado con placebo	Los cannabinoides, incluyendo el Sativex, pueden ser utilizados como agentes de tercera línea en el manejo del dolor neuropático.
<i>Esclerosis múltiple</i>	El Sativex reduce el dolor central en la esclerosis múltiple	Puede utilizarse como estrategia terapéutica en el dolor por espasticidad
<i>Dolor oncológico</i>	Existen evidencias que demuestran el efecto analgésico de los cannabinoides en el dolor oncológico, además de ser útiles en otra sintomatología asociada al cáncer y su tratamiento.	Utilizar con precaución en pacientes refractarios a otros tratamientos y nunca como primera opción
<i>Dolor crónico no oncológico</i>	La evidencia del efecto analgésico de los cannabinoides en patologías dolorosas crónicas como la artritis reumatoide y fibromialgia es limitada	No se recomienda su uso

La decisión por parte del facultativo de incorporar los cannabinoides como analgésicos dependerá de la gravedad del dolor subyacente y del resultado de otros tratamientos que se hayan probado y hayan fracasado. Deberán considera también estrategias que minimizan el daño, como los vaporizadores que eliminan la necesidad de fumar. Estas alternativas dependen de la disponibilidad local y del coste.

Bibliografía

- Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2011; **11**(4):353-68.
- Cancer Council Australia. Medical use of cannabis: a joint position statement with the Clinical Oncology Society of Australia. Sydney: Cancer Council Australia; 2014.
- Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016; **125**(4):317-24.

- Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; **28**(3):216-25
- Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J y cols. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One.* 2011; **21**;6(4) : e18440.
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ y cols. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; **68**(5):681-8.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED y cols. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010; **39**(2):167-79.
- Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013; **46**(2):207-18.
- Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol.* 2014; **37**(2):41-4.
- Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014; **47**(1):166-73.
- National Cancer Institute. Cannabis and cannabinoids – for health professionals (PDQ). Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2015. www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq [cited 2015 Nov 4]
- Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; **8**(2):88-91.
- Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R y cols. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; **13**:438–49.

- Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA y cols. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010; **89**(10):840-8.
- Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E y cols. Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. *Pain Med.* 2016; **17**(6):1145-54.
- Ryan-Ibarra S, Induni M, Ewing D. Prevalence of medical marijuana use in California, 2012. *Drug Alcohol Rev.* 2015; **34**(2):141-6.
- Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M y cols. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain.* 2014; **18**(7):999-1012.
- Shohet A, Khlebtovsky A, Roizen N, Roditi Y y cols. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Pain.* 2016. doi: 10.1002/ejp.942.
- Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA y cols. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; **64**(8):1202-8.
- Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B y cols. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain.* 2015; **16**(7):616-27
- Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A y cols. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010; **182**(14): E694-701.
- Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H y cols. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* 2016; **17**(9):982-1000.

Cannabinoides Y drogodependencia

12

F. Berrendero, E. Martín-García y R. Maldonado

12.1. Introducción

La adicción se considera un trastorno crónico recurrente caracterizado por la compulsión por buscar y tomar la droga, la pérdida de control sobre el consumo de ésta y el desarrollo de un estado emocional negativo debido a un síndrome de abstinencia motivacional que aparece cuando el acceso a la droga está restringido. Esta definición se encuentra en la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), elaborado por la asociación americana de psiquiatría en 2013, con la denominación de trastorno del uso de sustancias de tipo severo (American Psychiatric Association, 2013). En este contexto, el propósito actual de la investigación neurobiológica sobre la adicción es entender los mecanismos genéticos, epigenéticos, de comportamiento, celulares y moleculares subyacentes a la transición a la adicción. Es decir, dilucidar por qué algunos individuos vulnerables pasan de un consumo ocasional y controlado de drogas a una pérdida de control sobre la búsqueda y la toma de drogas, o predecir el riesgo de la recaída, incluso después de períodos prolongados de abstinencia siendo éste un sello distintivo de la conducta adictiva.

La adicción es principalmente una enfermedad del sistema de recompensa del cerebro. Este sistema utiliza el neurotransmisor dopamina como uno de sus principales componentes para transmitir información. Notablemente, todas las drogas adictivas, directa o indirectamente, funcionan provocando aumentos exagerados pero transitorios de los niveles de dopamina extracelular en

una región clave del sistema de recompensa, el núcleo accumbens (NAc), localizado en el estriado ventral. El NAc recibe proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral (VTA) a través de la vía mesolímbica. La liberación transitoria de dopamina en el NAc es un evento necesario, aunque no suficiente, en los procesos complejos que producen la sensación de placer. El aumento de la dopamina parece estar positivamente correlacionado con el placer que experimentan los individuos al tomar drogas de abuso. Tal elevación aguda de dopamina es similar, y en algunos casos excede significativamente, los aumentos fisiológicos producidos por refuerzos naturales.

Así, el NAc juega un papel crítico en los efectos del refuerzo primario agudo de las drogas, pero hay múltiples regiones del cerebro, sistemas y circuitos que también están alterados en la adicción. Por ejemplo, los sistemas endocannabinoide y opioide endógeno juegan un papel crucial en la regulación del sistema de la recompensa. Esta complejidad, explica por qué no todos los usuarios de drogas se vuelven adictos, y solo un subconjunto de individuos con vulnerabilidad escala su consumo de drogas hasta alcanzar una pérdida de control sobre el consumo de éstas. Los compuestos capaces de inducir un proceso adictivo incluyen a los opiáceos, psicoestimulantes, cannabinoides, alcohol y nicotina entre otros. El mecanismo de acción por el cual estos compuestos inducen sus efectos farmacológicos es también muy diverso e implica a diferentes sistemas neuroquímicos y estructuras cerebrales. En consecuencia, la neurobiología de la adicción intenta comprender no sólo el neurocircuito del proceso de transición a la adicción, sino también proporcionar las claves para comprender la vulnerabilidad y proporcionar mecanismos de prevención y tratamientos eficaces para esta enfermedad devastadora y compleja.

12.2. Compuestos cannabinoides y sistema endocannabinoide

Los derivados del cannabis sativa se conocen desde hace miles de años tanto por su uso recreativo como por sus propiedades medicinales. El interés por estas sustancias ha au-

mentado considerablemente en las últimas décadas, debido a la identificación y caracterización de un sistema cannabinoide endógeno situado en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos que podría servir como diana terapéutica. Sin embargo, los derivados del cannabis se han convertido en las drogas de abuso ilegales con una mayor tasa de consumo en los países desarrollados, constituyendo un importante problema de salud, especialmente entre la población más joven.

Muchos compuestos activos han sido aislados del cannabis y se conocen con el nombre de fito-cannabinoides. Entre ellos destacan el delta9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el delta8-tetrahidrocannabinol y el cannabiol. Entre ellos, el THC es el principal componente psicoactivo de los extractos de cannabis, mientras que otro abundante fito-cannabinoide, el CBD, carece de los efectos psicoactivos, produce respuestas antiinflamatorias, y puede disminuir algunas de las respuestas psicoactivas del THC. Desde un punto de vista químico se han definido 3 tipos de plantas, dependiendo de la concentración de los principales cannabinoides: 1) tipo droga, con un alto contenido en THC (proporción de THC/CBD mucho mayor que 1), 2) tipo intermedio, en el que las concentraciones de THC son más bajas (relación THC/CBD alrededor de 1), 3) tipo fibra, en el que el contenido en THC es muy bajo (relación THC/CBD inferior a 1). En Europa, el contenido máximo de THC permitido para el cultivo de cannabis en plantas de tipo fibra es de 0,2-0,3% de materia seca. Por el contrario, las nuevas variantes de plantas seleccionadas genéticamente que se cultivan para un consumo recreativo pueden alcanzar un contenido de THC superior al 20%. Además de esta variabilidad, los agonistas sintéticos cannabinoides muestran diferentes actividades intrínsecas y diversa selectividad para unirse a los receptores cannabinoides, añadiendo más dificultad al estudio de los efectos que ejercen los compuestos cannabinoides en el sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide es un sistema neuromodulador que está formado por tres elementos principales: 1) receptores de la superfamilia de receptores acoplados a proteí-

nas G, GPR (siglas del inglés, “G protein-coupled receptor”), caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana, 2) ligandos endógenos que se unen a estos receptores, llamados endocannabinoides y 3) enzimas responsables de su síntesis o degradación. El receptor cannabinoide tipo 1 (CB₁) se encuentra expresado en una gran cantidad de estructuras del SNC, en neuronas, glía y diferentes orgánulos celulares como endosomas y mitocondrias. El receptor cannabinoide tipo 2 (CB₂), por el contrario, tiene una expresión generalmente baja en el SNC, donde está restringida en su mayor parte a la microglía, mientras que es alta en células y tejidos periféricos del sistema inmune (Volkow y cols. 2016).

El descubrimiento del sistema endocannabinoide impulsó la investigación para identificar ligandos endógenos de los receptores cannabinoideos, denominados endocannabinoides. El primer ligando endógeno identificado fue la araquidonoiletanolamida, también conocida como anandamida (AEA) que se comporta como un agonista parcial de los receptores CB₁ y CB₂. El segundo endocannabinoide identificado fue el 2-araquinodil glicerol (2-AG) y su concentración en cerebro es mucho mayor que la de anandamida y actúa como agonista total de los receptores CB₁ y CB₂ con más potencia que AEA (Volkow y cols., 2016). A diferencia de la mayoría de neurotransmisores la AEA y el 2-AG no se almacenan en vesículas presinápticas, y en cambio se sintetizan y se liberan a demanda en el terminal postsináptico de manera dependiente de la actividad neuronal. Así, los endocannabinoides liberados tras una despolarización a partir de neuronas postsinápticas activan receptores CB₁ presentes en neuronas presinápticas. Esta activación presináptica de los receptores cannabinoideos implica la inhibición de la liberación de los neurotransmisores excitadores (por ejemplo, glutamato) o inhibidores (por ejemplo, GABA), produciendo una inhibición o desinhibición, respectivamente, de la neurona postsináptica. Este sistema representa un mecanismo de retroalimentación negativo que permite a múltiples tipos celulares autorregular su actividad. De acuerdo con este efecto neuromodulador rápido, la disponibilidad de los endocannabinoides en el espacio sináptico necesita ser re-

gulado mediante el mantenimiento de un fino equilibrio entre su síntesis y degradación.

La síntesis de los endocannabinoides se produce a demanda y éstos son liberados desde los somas celulares de las neuronas postsinápticas de forma retrógrada. La AEA es sintetizada por la fosfolipasa D a partir de la N-araquidonoil fosfatidiletanolamina, se mantiene en niveles altos de forma breve y se degrada debido a la acción de la enzima FAAH (siglas en inglés de "Fatty acid amide hydrolase"). En cambio, el 2-AG se sintetiza como resultado de la hidrólisis del diacilglicerol por acción de la diacilglicerol lipasa y después de su recaptación en la célula, es principalmente degradado por acción de la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en ácido araquidónico y glicerol.

Dada la complejidad y ubicuidad de los citados elementos que componen el sistema endocannabinoide en el SNC, no es de extrañar que el desequilibrio de este sistema se haya relacionado con gran variedad de enfermedades psiquiátricas, incluyendo trastornos psicóticos, depresión, alteraciones cognitivas y la adicción a drogas. Por lo tanto, el desarrollo de futuros tratamientos requiere una comprensión más detallada y mecanicista del papel preciso que el sistema endocannabinoide desempeña en circuitos y poblaciones neurales específicas.

12.3. Papel del sistema endocannabinoide en las propiedades adictivas de las drogas de abuso

El sistema endocannabinoide tiene un papel fundamental en la modulación del circuito del refuerzo donde los receptores CB₁ están expresados de forma abundante. En concreto, las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocorticolímbica están controladas por neuronas excitadoras glutamatérgicas e inhibitoras GABAérgicas que a su vez son moduladas por la actividad de los receptores CB₁. Específicamente, los endocannabinoides regulan la búsqueda de recompensas modulando la señalización dopaminérgica en el VTA, un componente central del sistema de recompensa cerebral. En este sistema, el disparo de las neuronas dopaminérgicas es impulsado por la excitación que ejerce el glutamato, produciendo como resultado ma-

yores niveles de dopamina en el NAc, lo cual es esencial para los efectos de refuerzo y placer de los estímulos gratificantes, incluidos los inducidos por drogas. Este disparo de las neuronas dopaminérgicas activa la modulación retrógrada del sistema endocannabinoide hacia sus entradas sinápticas, controlando así los niveles de dopamina en el NAc.

Además, el sistema endocannabinoide también modula las proyecciones de glutamato en el NAc, posiblemente las que provienen del córtex prefrontal, un mecanismo adicional por el cual el sistema endocannabinoide regula la liberación de dopamina en el NAc. En este núcleo, la dopamina influye en la motivación por la búsqueda de las recompensas, integrando las entradas convergentes corticales, hipocampales y de la amígdala. A nivel funcional, el sistema endocannabinoide está involucrado en los aspectos motivacionales del comportamiento dirigido a obtener recompensas, tales como las producidas por los alimentos apetitivos, las drogas de abuso (incluyendo el cannabis, el alcohol, los opiáceos, los psicoestimulantes y la nicotina), las recompensas sociales, los refuerzos sexuales o la recompensa asociada con la actividad física (Volkow y cols., 2016).

El citado efecto modulador del sistema endocannabinoide sobre los efectos reforzantes primarios de las drogas de abuso puede ser diferencial dependiendo de la subpoblación neuronal en la que esté localizado el receptor CB₁. Se ha demostrado que aumentando o reduciendo la actividad del receptor CB₁ a nivel farmacológico o genético se puede aumentar o reducir el efecto que tienen las drogas sobre la actividad neuronal dirigida a la obtención del refuerzo o a la búsqueda compulsiva de la droga. Sin embargo, hasta el momento, las terapias farmacológicas dirigidas a cambiar la actividad de los receptores CB₁ están basadas en producir modificaciones de forma global sin distinguir su localización en subpoblaciones neuronales GABAérgicas o glutamatérgicas. Debido a ello, su utilidad se ha visto reducida como consecuencia de la aparición de efectos secundarios inespecíficos como la presencia de ansiedad y el desarrollo de sintomatología depresiva.

Recientemente se están utilizando métodos más específicos basados en el uso de ratones knockout condicionales que no expresan receptores CB₁ en neuronas GABAérgicas o glutamatérgicas, mediante el uso de la tecnología de recombinación genética Cre/loxP. Estos estudios han descrito una regula-

ción bimodal de la ingesta de alimentos por parte de los receptores CB₁ en la transmisión glutamatérgica cortical, responsable del efecto orexigénico y por los receptores CB₁ en neuronas GABAérgicas del estriado ventral mediadoras de la acción hipofágica por reducción de la transmisión inhibitoria local (Bellocchio y cols., 2010). Por otro lado, también se ha descrito un control diferencial de los receptores CB₁ localizados en neuronas GABAérgicas o glutamatérgicas en las propiedades del refuerzo primario y secundario de la cocaína (Martin-García y cols., 2016), o en los efectos de la abstinencia a la nicotina (Saravia y cols., 2016).

Para comprender mejor el papel que juega el sistema endocannabinoide en las propiedades adictivas de las drogas de abuso es necesario estudiar el efecto del THC sobre el circuito del refuerzo. El THC es el principal componente psicoactivo del cannabis y provoca sus efectos psicoactivos agudos a través del receptor CB₁. El contenido de THC del cannabis ha aumentado en los últimos años y los análogos de THC sintéticos (potentes agonistas de los receptores de cannabinoides, denominados "spice") son ahora ampliamente utilizados (Bloomfield y cols., 2016). La probabilidad de un futuro aumento del consumo de cannabinoides a través de los cigarrillos electrónicos (cannavaping) y los productos comestibles cambia aún más el panorama. Dado el uso generalizado de los cannabinoides y los vínculos entre la exposición al THC y sus consecuencias adversas, es imperativo que se comprendan los efectos neurobiológicos del THC. Recientemente, se ha encontrado que el consumo crónico de cannabis se asocia con reducciones en la función dopaminérgica (Bloomfield y cols., 2016). Puesto que se piensa que tanto los efectos gratificantes como parte de los psicoactivos del THC y sus análogos están mediados por el sistema dopaminérgico, la demostración de alteraciones dopaminérgicas en los usuarios humanos in vivo es de relevancia clínica para la prevención y el tratamiento de los trastornos y psicosis asociados al consumo de cannabis.

12.4. Prevalencia actual del consumo mundial de cannabis

La prevalencia anual de consumo mundial de cannabis en el año 2013 rondaba unos 181,8 millones de usuarios, y se es-

tima que dicho consumo se ha incrementado de manera considerable en estos últimos años (World Drug Report, 2015). Este consumo incluye de manera predominante la utilización de dos variedades de preparaciones de cannabis: la marihuana elaborada a partir de las hojas y cogollos del cannabis, y el hachís, una resina sólida elaborada a partir de las porciones del cannabis que contienen mayor concentración de principios psicoactivos. La mayor concentración de estos principios psicoactivos en el hachís hace que esta preparación sea preferida por muchos narcotraficantes al ser más fácil su transporte. El cultivo de cannabis con la finalidad de obtener marihuana para su uso recreativo tiene lugar en la mayor parte de los países del mundo por lo que resulta muy difícil poder estimar las cantidades totales de producción de esta droga. Sin embargo, el cultivo de cannabis para la producción de resina de hachís se encuentra confinado a unos cuantos países en el norte de África, Oriente Medio y suroeste asiático, siendo Afganistán el país asiático donde este tipo de cultivo se ha incrementado en mayores proporciones en la última década (UNODC, 2013).

En Europa, el consumo de cannabis (prevalencia anual de 5,7 % de la población en 2013) es superior a la media mundial (3,9 %) y este continente destaca sobre todo por ser el principal consumidor mundial de resina de hachís que se ha estimado en unas 750 toneladas en el año 2012 (EMCDDA, 2014). En este sentido, cabe destacar que las incautaciones de resina de hachís en España representaron en 2013 el 23% del global a nivel mundial (UNODC, 2013). Sin embargo, el uso de marihuana se ha incrementado de manera considerable y está tomando un protagonismo creciente con respecto a la resina de hachís en estos últimos años en Europa debido a la producción local y auto-cultivo de marihuana. No obstante, se estima que la producción local de marihuana sigue siendo inferior a la demanda en Europa estimada en el año 2012 en 1.280 toneladas (EMCDDA, 2014). La prevalencia anual de consumo de cannabis en la población escolar es muy elevada en Europa. En España, dicha prevalencia anual en estos jóvenes escolares (14-18 años) oscila entre 26,6 % en 2012 y 25,4 % en 2014 con unas edades de inicio de consumo inferiores a los 15 años (ESTUDES, 2015).

El consumo de cannabis en América es bastante elevado en comparación con otros continentes. En este sentido, se estima que la prevalencia anual de consumo en 2012 era de 11.6 %

en América del Norte con un consumo mayoritario de marihuana. En este sentido, Estados Unidos y Méjico son los países que recogen las mayores incautaciones policiales de marihuana a nivel mundial. Resulta particularmente llamativo el elevado porcentaje de escolares consumidores de cannabis cuya prevalencia anual se ha incrementado al 25,8 % en los estudiantes de enseñanza secundaria en Estados Unidos en 2013 (Johnston y *co/s.*, 2015). En América del Sur también se aprecia un notable incremento en el consumo de marihuana en particular en Brasil, Uruguay, Chile y Bolivia (World Drug Report, 2015).

El consumo de cannabis en Oceanía se encuentra también a niveles elevados estimándose una prevalencia anual de consumo de 10,7 % en 2013 (World Drug Report, 2015). En Nueva Zelanda, el consumo predominante proviene del cultivo local de marihuana sin que haya evidencias de grandes importaciones ni consumos importantes de otras preparaciones de cannabis. En Australia, la forma predominante de consumo es también la marihuana y aunque la prevalencia de consumo permanece estable, la edad media de los usuarios se ha incrementado en la última década. Este dato sugiere la existencia de una cohorte de usuarios de cada vez mayor edad en Australia (World Drug Report, 2015).

El consumo de cannabis en Asia se estima que es inferior a otros continentes con una prevalencia anual de consumidores de 1,9 % y esta prevalencia tiende a incrementarse en los últimos años (World Drug Report, 2015). Una observación importante a destacar en este continente es la práctica ausencia de datos de consumo de cannabis en China, país donde los expertos estiman que se está produciendo un mayor incremento de usuarios de esta droga en los últimos años y cuya prevalencia anual de consumo se estimó en torno al 2 % en el año 2000, a pesar del carácter altamente especulativo de dicha estimación (UNODC, 2013). También es preciso destacar el importante aumento en la producción y exportación de resina de hachís en Afganistán que está incrementando el narcotráfico. En este sentido, países como Pakistán han duplicado las incautaciones policiales de resina de cannabis procedentes de Afganistán en tan solo un año (2012 vs 2013) (World Drug Report, 2015).

Los datos referentes al consumo de cannabis en África son muy deficientes aunque el consumo parece elevado en este continente. Se estima que la prevalencia anual de consumo en Áfri-

ca en el año 2013 rondaba el 7,5 % de la población destacando los países del centro y oeste africano con una prevalencia estimada de consumo en torno al 12,4 % en dicho año en estas regiones (World Drug Report, 2015). No obstante, las prevalencias de consumo en algunos países como Nigeria podrían alcanzar valores más elevados. Cabe destacar que en el norte de este continente se encuentran países que representan centros importantes de producción y exportación de resina de hachís siendo Argelia y Marruecos los países africanos con unas mayores incautaciones policiales de esta resina en 2013 (202 y 107 toneladas respectivamente) (World Drug Report, 2015).

Es importante señalar que en la última década se han apreciado modificaciones significativas en el contenido de sustancias psicoactivas en las preparaciones de cannabis consumidas en diversos continentes con una tendencia a aumentar el contenido de THC y disminuir el de CBD debido sobre todo al cultivo de determinadas variedades seleccionadas desde el punto de vista genético y al control exhaustivo de las condiciones de este cultivo. En este sentido, las concentraciones de THC en la marihuana procedente del cultivo local en Europa se encontraba en torno al 15 % en 2013 mientras que el contenido de CBD descendía por debajo del 1 %, en contraste con el alto contenido de CBD en la resina de hachís consumida en Europa que oscila alrededor del 7 % (Niesink y cols., 2015). Cambios similares se han descrito en esta década en Oceanía, con un 15 % de THC y 0,14 % de CBD en la marihuana de los últimos años, y Estados Unidos, con un 12,6 % de THC y 0,14 % de CBD en dicha marihuana.

12.5.Principales efectos adversos asociados al consumo recreativo de cannabis

En este apartado no realizaremos una revisión exhaustiva de las consecuencias del consumo de cannabis. Debido a la limitación de espacio, tan solo resumiremos de manera muy breve los principales efectos negativos que se pueden asociar al consumo recreativo de esta droga sin pretender con ello realizar una enumeración detallada de todos los posibles efectos perjudiciales potencialmente asociados a este consumo.

El sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en el control de la memoria y la cognición actuando en diversas estructuras del sistema límbico y cortical. Mediante dichos mecanismos este sistema favorece el olvido de las memorias aversivas con la finalidad de preservar un adecuado control del estado emocional (Lutz y cols., 2015). Debido a esta función fisiológica del sistema endocannabinoide, el consumo de cannabis produce efectos amnesiantes de carácter anterógrado que generan importantes alteraciones en la esfera de la memoria y el aprendizaje sobre todo en los consumidores crónicos de esta droga. En este sentido, las recientes encuestas escolares realizadas por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas han demostrado una clara relación entre el fracaso escolar y el consumo de cannabis en adolescentes de edades comprendidas entre 14 y 18 años (ESTUDES, 2015).

El papel del sistema endocannabinoide en el control del equilibrio emocional (Lutz y cols., 2015) se relaciona con la capacidad del cannabis de modificar el estado de ansiedad de los consumidores y poder producir efectos tanto ansiogénicos como ansiolíticos. La aparición de estos efectos depende de una gran variedad de factores que incluyen la experiencia previa de consumo, la dosis y composición de principios activos del cannabis consumido, las expectativas del consumo y las condiciones ambientales, entre otros. En algunos casos se ha descrito incluso la aparición de crisis de pánico sobre todo con la utilización de dosis elevadas de THC y/o en consumidores noveles. Sin embargo, los efectos del consumo de cannabis en el desarrollo de depresión se encuentran menos documentados.

La relación entre el consumo de cannabis y la incidencia de síntomas psicóticos ha quedado esclarecida en los últimos años. Un meta-análisis publicado en la prestigiosa revista *Lancet* ha demostrado que la incidencia de psicosis se incrementa 40 % en la población de consumidores de cannabis con respecto a la población no consumidora, mientras que en los consumidores problemáticos de cannabis esta incidencia se duplica con respecto a los no consumidores (Moore y cols., 2007). Las nuevas variedades de cannabis con concentraciones superiores de THC, con efectos pro-psicóticos en diversos modelos experimentales, y concentraciones inferiores de CBD, que tiene

efectos antipsicóticos, poseen por consiguiente una mayor capacidad potencial para producir manifestaciones psicóticas.

El sistema endocannabinoide desempeña un importante papel en el control del movimiento a nivel de los ganglios basales y el cerebelo (Mechoulam y Parker, 2013). Como consecuencia, los consumidores de cannabis pueden presentar diversas modificaciones en su actividad motora que incluyen sedación, alteraciones de la coordinación del movimiento y un incremento en el tiempo de reacción motora frente a un estímulo. Por estas razones, el consumo de cannabis dificulta en gran medida la capacidad de conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

El consumo de cannabis produce una desinhibición en el control de la conducta, al igual que diversas otras drogas de abuso (Mechoulam y Parker, 2013). Esta desinhibición se ha relacionado con una disminución del control inhibitorio que las áreas corticales, responsables del control racional de la conducta, realizan sobre el sistema límbico, encargado del control del comportamiento instintivo y emocional. Dicha desinhibición se asocia en ocasiones a diversos comportamientos de riesgo que pueden incluir la conducción de vehículos bajo los efectos de cannabis o las relaciones sexuales sin protección y/o no deseadas.

Por último cabe mencionar el efecto broncodilatador del THC (Maccarrone y cols., 2015). El cannabis se consume aislado o mezclado con tabaco sobre todo inhalando los productos que resultan de su combustión. El efecto broncodilatador del THC favorece la llegada a los alveolos pulmonares del conjunto de sustancias tóxicas que resultan de la combustión del cannabis y el tabaco, incrementando de manera considerable los efectos negativos que estas sustancias pueden producir a nivel pulmonar.

12.6. Abuso de cannabinoides sintéticos: fenómeno “Spice”

En la última década, una serie de nuevas drogas conocidas como “smart drugs” o “legal highs” han ganado popularidad como alternativa al consumo de drogas de abuso de carácter más tradicional. Los tres grupos principales de smart drugs lo constituyen las piperacinas (principalmente el BZP; 1-

benzilpiperacina), el “Spice” y las catinonas (fundamentalmente la mefedrona; 4-metilcatinona) (Burillo-Putze y cols., 2011).

12.6.1. ¿Qué es el Spice?

El término Spice (también conocido como “K2” o “Kronic”) hace referencia a un preparado elaborado a base de hierbas a las que se rocía de forma deliberada uno o más cannabinoides sintéticos. Los fabricantes venden estos productos como inciensos o fragancias herbales fundamentalmente a través de internet. Los consumidores fuman estos preparados a pesar de que los envases suelen estar etiquetados con la indicación “no apto para el consumo humano”. El abuso de Spice se ha popularizado en los últimos años fundamentalmente entre los jóvenes. El fácil acceso, precio asequible, la percepción de que el producto es legal y la dificultad de la detección de estos cannabinoides sintéticos en análisis estandarizados de drogas son factores que han contribuido a la rápida difusión del Spice. De hecho, el desarrollo de nuevas estrategias que permitan la identificación y cuantificación de estos compuestos constituye un importante reto científico en la actualidad (Spaderna y cols., 2013).

Los cannabinoides sintéticos presentes en el Spice poseen efectos psicoactivos más potentes que el THC. El incremento del efecto parece ser debido a que estos compuestos muestran una afinidad y actividad intrínseca sobre el receptor cannabinoide CB₁ mucho mayor a la del THC. Además, a diferencia del cannabis, el Spice carece de cannabinoides naturales como el CBD que suele disminuir algunos de los efectos psicoactivos del THC. Entre los cannabinoides sintéticos identificados en el Spice podemos encontrar derivados de los dibenzopiranos (HU-210), aminoalquil indoles (JWH-018, JWH-073, JWH-250), y de los ciclohexil fenoles (CP-47,497) (Burillo-Putze y cols., 2011), existiendo una gran variabilidad en el tipo y cantidad de estos compuestos entre distintos lotes de un mismo producto. Además, los fabricantes van cambiando con relativa frecuencia la composición del Spice con el objeto de ir por delante de la legislación. De esta forma, cannabinoides sintéticos con actividad farmacológica y estructura similar son reemplazados por aquéllos que van siendo prohibidos o controlados por las autoridades. Otros compuestos que con

frecuencia están presentes en el Spice son el clenbuterol, un agonista β_2 adrenérgico que parece ser responsable de los efectos simpaticomiméticos observados tras una intoxicación con estos preparados, y el tocoferol (vitamina E) que dificulta la detección y el análisis de los contenidos del Spice (Müller y cols., 2016).

12.6.2. *¿Cuáles son los efectos del Spice?*

En la actualidad no existen estudios clínicos acerca de la farmacología y toxicidad de los cannabinoides sintéticos presentes en el Spice. La mayoría de la información existente proviene de foros de usuarios en internet o informes de casos obtenidos a través de los servicios de urgencia hospitalaria.

Efectos agudos del Spice

Muchos de los efectos agudos del Spice son similares a los que produce el consumo de cannabis. Sin embargo, hay diferencias importantes en cuanto a la diversidad e intensidad de los mismos. Actualmente se desconoce si estos efectos distintos son debidos a las diferencias entre los cannabinoides sintéticos y naturales, o a los componentes de origen no cannabinoide presentes en el Spice. Algunos de los síntomas característicos del Spice, que no se observan por regla general incluso a dosis altas de marihuana y que son mayoritariamente responsables de las atenciones en servicios de urgencia, son la existencia de convulsiones, taquicardia, hipertensión, emesis e hipocalemia (Fattore, 2016).

Una gran variedad de efectos agudos psicoactivos y neurológicos se han descrito tras el consumo de Spice. Entre ellos, destaca la presencia de vértigo y somnolencia, ansiedad, irritabilidad, confusión, disminución de la atención, concentración y memoria, síntomas psicóticos tales como alteraciones de la percepción y alucinaciones auditivas y visuales. En algunos casos se han observado importantes efectos cardiovasculares (arritmias, taquicardia e hipertensión), ataques de pánico, convulsiones, náuseas y vómitos, así como desarrollo de daños renales agudos. Los efectos psicoactivos suelen aparecer minutos después de la inhalación del Spice y tienen una duración aproximada de 2-5 horas. En comparación con el THC, la dura-

ción de efectos parece ser más corta para los derivados que contienen JWH-018 (1-2 horas), y mayor para los que contienen CP-47,497 (5-6 horas) (Fattore, 2016; Spaderna y cols., 2013).

El abuso repetido de Spice puede inducir tolerancia, como muestra el hecho de que, al contrario de las personas que entran en contacto con la droga por primera vez, los consumidores habituales no experimentan efectos tóxicos agudos. Además, el cese repentino del consumo puede inducir síntomas de abstinencia tales como ansiedad e irritabilidad, alteraciones del sueño o deseo intenso de consumir la droga.

Spice y psicosis

El abuso de Spice se ha relacionado con la aparición de diversos síntomas psicóticos tales como alteraciones de la percepción, ilusiones, alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, despersonalización y fenómenos de disociación. La prevalencia de estos síntomas psicóticos no es clara ya que diferentes encuestas en consumidores de Spice han dado lugar a resultados no consistentes. En cualquier caso, la mayoría de los síntomas psicóticos son transitorios y se resuelven de manera espontánea sin intervención médica. Los síntomas psicóticos no duran típicamente más de unas horas, aunque se han descrito algunos casos en los que éstos se han prolongado en el tiempo llegando a persistir durante semanas o meses (Spaderna y cols., 2013). El hecho de que la mayor duración de estos síntomas pudiera estar relacionada con una mayor predisposición a sufrir psicosis está siendo estudiado en la actualidad.

Tratamiento de la intoxicación con Spice

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico o antídoto en casos de intoxicación con Spice. El manejo clínico de esta problemática trata de controlar los diferentes síntomas que pueden aparecer tras el consumo de Spice. De esta forma, se pueden utilizar benzodiazepinas para tratar convulsiones severas o haloperidol y quetiapina para controlar síntomas psicóticos. Recientemente se ha sugerido que el uso del antagonista opioide no selectivo naloxona podría ser beneficioso en

casos de sobredosis de cannabinoides sintéticos (Jones y *cols.*, 2016), aunque su eficacia podría depender de la composición exacta de los cannabinoides presentes en el Spice.

12.7. Implicaciones y perspectivas futuras

La elevada prevalencia de consumo de cannabis en la población mundial es una realidad actual y la problemática asociada a este consumo debe ser considerada particularmente en el ámbito sanitario. Una especial atención debe ser prestada a la población adolescente donde este consumo se encuentra muy popularizado y cuyas consecuencias negativas a largo plazo podrán tener una especial relevancia. Al igual que en el comercio de las drogas legales, las campañas de banalización y promoción del cannabis deben ser evitadas. Estas campañas se basan en muchas ocasiones en el hecho de que el cannabis es una sustancia natural, al igual que muchas otras sustancias tóxicas naturales, o en sus propiedades terapéuticas, olvidando que todas las drogas han podido ser utilizadas para estos fines. Las consecuencias del consumo de cannabis a nivel cognitivo, incidencia de trastornos psicóticos y conductas desinhibidas de riesgo entre las que merece destacar la conducción de vehículos, son sin duda aspectos que deberían poder ser conocidos de manera más general y objetiva por la población.

Por otra parte, el fenómeno Spice representa una nueva tendencia en el marco del consumo de drogas de abuso. Una importante implicación es cómo este nuevo fenómeno puede informarnos acerca de la relación entre cannabinoides y psicosis. Existe una gran preocupación sobre si el uso creciente del Spice puede llevar a nuevos casos de psicosis o precipitarla en individuos con trastornos psicóticos de base. Por tanto, el seguimiento del impacto del Spice sobre los ratios de psicosis debería ser una importante iniciativa futura de salud pública. Por otra parte, tanto médicos como equipos de emergencias deberían ser conscientes de que el Spice puede causar severas consecuencias sobre la salud y generar la aparición de efectos adversos diferentes al del abuso de marihuana. El desarrollo de pruebas de detección de cannabinoides sintéticos en orina es vital para un mejor enfoque en el tratamiento de esta pro-

blemática. Un esfuerzo en las políticas de educación con el objeto de informar a la población sobre los riesgos que conlleva el consumo de estas nuevas drogas emergentes es también imprescindible.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) 2013 Washington, DC.
- Bellocchio L, Lafenetre P, Cannich A, Cota D y cols. Bimodal Control of Stimulated Food Intake by the Endocannabinoid System. *Nat Neurosci* 2010; **13**:281-3.
- Bloomfield MA, Ashok A H, Volkow N D, Howes O D. The Effects of Delta9-Tetrahydrocannabinol on the Dopamine System. *Nature* 2016; **539**:369-77.
- Burillo-Putze G, Climent B, Echarte JL, Miró Ó, Puiguriguer J. Drogas Emergentes (I): Las "Smart Drugs". *An Sist Sanit Navar* 2011; **34**:263-74.
- EMCDDA, "Perspectives on drugs: new developments in Europe's cannabis market", 2014.
- ESTUDES 2014/2015. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España. Delegación del Gobierno para el plan Nacional de Drogas, 2015.
- Fattore L. Synthetic Cannabinoids-Further Evidence Supporting the Relationship Between Cannabinoids and Psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; **79**:539-48.
- Johnston LD y cols, Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975-2014: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use (Institute for Social Research, University of Michigan, 2015)
- Jones JD, Nolan ML, Daver R, Comer SD, Paone D. Can Naloxone Be Used to Treat Synthetic Cannabinoid Overdose? *Biol Psychiatry*. 2016 Aug 18 [Epub ahead of print]
- Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci* 2015; **16**:705-18.
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA y cols. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; **36**:277-96.
- Martin-Garcia E, Bourgoin L, Cathala A, Kasanetz F y cols. Differential Control of Cocaine Self-Administration by GABAergic and Glutamatergic CB1 Cannabinoid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**:2192-205.

- Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;**64**:21-47.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR y cols. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;**370**:319-28.
- Müller HH, Kornhuber J, Sperling W. The Behavioral Profile of Spice and Synthetic Cannabinoids in Humans. *Brain Res Bull* 2016; **126**:3-7.
- Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM. Potency trends of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction.* 2015;**110**:1941-50.
- Saravia R, Flores A, Plaza-Zabala A, Busquets-Garcia A y cols. CB1 Cannabinoid Receptors Mediate Cognitive Deficits and Structural Plasticity Changes During Nicotine Withdrawal. *Biol Psychiatry* 2016; Jul 16 [Epub ahead of print]
- Spaderna M, Addy P H, D'Souza D C. Spicing Things Up: Synthetic Cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; **228**:525-40.
- UNODC and Ministry of Counter Narcotics of Afghanistan. Afghanistan: Opium Survey 2013.
- Volkow ND, Hampson A J, Baler R. Don't Worry, Be Happy: Endocannabinoids and Cannabis at the Intersection of Stress and Reward. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; Sep 2. [Epub ahead of print].
- World Drug Report, United Nations Office On Drugs and Crime, New York, 2015

Cannabinoides y los desordenes metabólicos

13

J. Suárez Pérez, A. Vargas Villate y F. Arias Horcajadas

13.1. Introducción

El sistema cannabinoide endógeno (SCE) constituye un importante sistema lipídico de señalización y regulación de la conducta alimentaria y el balance energético. Este sistema parece ser muy eficiente en situaciones de escasez de alimentos ya que controla cada aspecto relacionado con la búsqueda, ingesta, metabolismo y almacenamiento de calorías. Numerosos estudios en modelos animales indican que los agonistas de los receptores cannabinoide tipo 1 (CB₁) promueven el consumo de alimentos sabrosos y estimulan la adipogénesis y la preservación de energía mediante la inhibición del gasto energético y la termogénesis. Los agonistas cannabinoide con efectos orexigénicos más usados en modelos de animales hiperfágicos, con libre acceso a comida y dietas ricas en carbohidratos o grasas son el agonista natural Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y los agonistas endógenos anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG). Tratamientos que produzcan un exceso en la activación de los receptores CB₁ favorece la obesidad y otros desórdenes metabólicos. Todos estos efectos se explican por la presencia de estos receptores en el núcleo accumbens, hipotálamo y tronco del encéfalo donde se controla las respuestas motivacionales, la ingesta de comida y el gasto energético, y en tejidos periféricos como el tracto gastrointestinal, tejido adiposo, hígado, páncreas y músculo donde se controla el metabolismo energético.

Los receptores CB₁ también se expresan en los terminales periféricos de las neuronas sensitivas y en los terminales periféri-

cos simpáticos y parasimpáticos. En una situación con un balance energético positivo de forma prolongada, la inhibición de la actividad del SCE muestra efectos metabólicos beneficiosos; en particular, favorece una reducción de la adiposidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Sin embargo, el desarrollo de los primeros antagonistas y agonistas inversos del receptor CB₁ con propiedades anorexigénicas, cuyo mayor exponente fue Rimonabant (Sanofi-Aventis), ha generado muchas controversias por sus efectos psiquiátricos no deseados durante el tratamiento de la obesidad. A pesar de ello, recientes estudios sobre el papel fisiológico del SCE en el balance energético han permitido identificar nuevos mecanismos de acción y una nueva generación de compuestos reguladores del SCE que permiten dissociar acciones centrales y periféricas como dianas terapéuticas (Mazier y cols., 2015).

13.2.Regulación cannabinoide de la ingesta: control límbico

La identificación de los receptores CB₁ en el sistema límbico (sistema de recompensa) e hipotálamo condujo a la demostración de los efectos motivacionales y orexigénicos del cannabis, THC y endocannabinoides. Los receptores CB₁ están localizados en neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) que inervan al núcleo accumbens (NAc) y en neuronas glutamatérgicas de la corteza prefrontal que inervan el estriado dorsolateral. Estas neuronas confluyen para regular procesos incentivos y motivacionales de la ingesta. La ingestión de comida apetitosa eleva los niveles de dopamina y opiáceos en el NAc, se incrementa la síntesis de endocannabinoides, y estos inhiben la neurotransmisión de factores anorexigénicos y facilitan la transmisión de factores orexigénicos. Experimentos farmacológicos y en ratones modificados genéticamente han demostrado que los receptores CB₁ del estriado ventral ejecutan acciones hipofágicas mediante la inhibición de la transmisión GABAérgica. Por el contrario, los receptores CB₁ que modulan la transmisión glutamatérgica en el

NAC median los efectos orexigénicos que caracterizan a los cannabinoides.

Ambas configuraciones son complementarias y ello implica una desactivación o activación de la señalización dopaminérgica en las neuronas del VTA asociadas a los efectos motivacionales y preferenciales de la ingesta de comida (Bellocchio y cols., 2010). Recientemente se ha observado que la acción supresora del apetito que origina la insulina podría estar relacionada con una activación de los receptores CB₁ y una reducción de la transmisión glutamatérgica sobre las neuronas dopaminérgicas en VTA

13.3.Regulación cannabinoide de la ingesta: control hipotalámico

La activación de los receptores CB₁ en una situación de ayuno (los niveles hipotalámicos de 2-AG se incrementan y luego disminuyen tras la ingesta) permite regular las respuestas de los mediadores hipotalámicos orexigénicos y anorexigénicos, e inducir la ingesta. Estos mecanismos son dependientes de AMPK, un importante sensor nutricional. Se han encontrado receptores CB₁ en las neuronas CART y POMC del núcleo arcuato (ARC), en las neuronas MCH y orexinas del hipotálamo lateral y en neuronas CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo. Los agonistas de los receptores CB₁ actúan sobre las neuronas POMC del ARC e inducen la liberación de β -endorfinas y la inhibición de α -MSH (Koch y cols., 2015). La estimulación de los receptores CB₁ también incrementa los niveles orexigénicos de NPY en el ARC. Así, los endocannabinoides incrementan la ingesta a través de su acción directa sobre las neuronas POMC y por una acción indirecta (multisináptica) sobre las neuronas NPY. En respuesta a corticoides la activación de los receptores CB₁ reduce la liberación de CRH mediante la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica sobre neuronas anorexigénicas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Igualmente, los endocannabinoides producidos por neuronas orexigénicas MCH inhiben la neurotransmisión GABAérgica, y ello conduce a la liberación de MCH en el hipotálamo lateral.

En ayunas, cuando los niveles circulantes de leptina son bajos, los niveles de endocannabinoides se incrementan y produce aquellos cambios en la neurosecreción hipotalámica que promueven la ingesta. Por el contrario, la leptina disminuye los niveles hipotalámicos de los endocannabinoides, por lo que ejerce un control negativo sobre las neuronas secretoras de CRH y las neuronas MCH. En condiciones de resistencia a leptina (obesidad), la sobre-estimulación cannabinoide sobre neuronas reguladoras del apetito (p.e. neuronas secretoras de orexinas) provoca una desinhibición neuronal generalizada e hiperfagia. Por el contrario, una deprivación calórica prolongada generaría una liberación continuada de endocannabinoides de las neuronas POMC del ARC, y ello inhibiría la neurotransmisión GABAérgica y facilitaría la secreción de melanocortinas anorexigénicas. Por tanto, un incremento de la actividad tónica del SCE reduciría la motivación para buscar alimento.

13.4.Regulación cannabinoide de la ingesta: control orosensorial

La actividad del SCE en la ingesta de comida, particularmente si es sabrosa, muestra un papel anticipatorio que se inicia mediante los sentidos del olfato y del gusto, dos sentidos cruciales para discernir entre la aceptación o el rechazo del alimento. De hecho, la denervación sensorial provocada por capsaicina bloquea los efectos depresores del apetito que genera el rimonabant por lo que sugiere la presencia de receptores CB₁ en terminales de neuronas sensoriales que regulan la ingesta. La presencia de grasa en la boca estimula la producción de endocannabinoides en el tracto gastrointestinal a través de una respuesta eferente vagal.

Además, la activación de los receptores CB₁ en las células de las papilas gustativas incrementa las respuestas del sabor dulce. En una situación de restricción calórica o ayuno los niveles de endocannabinoides (principalmente 2-AG) se incrementan y activan los receptores CB₁ en los circuitos neuronales olfatorios (Soria-Gómez *y cols.*, 2014). Todos estos mecanismos sensitivos provocan una mayor percepción odorante y gustativa que determina la capacidad preferencial de nutrientes y genera eventos anticipatorios en la ingesta.

13.5. Regulación cannabinoide de la ingesta: control gastrointestinal

Los endocannabinoides producidos en el intestino controlan la ingesta de alimentos (preferentemente el consumo de grasas) mediante la modulación de señales de apetito y saciedad. Mecanismos sensitivos específicos localizados en la cavidad oral que permiten discriminar la composición de ácidos grasos afecta a la producción de endocannabinoides en el intestino a través de conexiones vagales eferentes desde el tronco de encéfalo. No se producen cambios en los niveles de endocannabinoides en respuesta a la ingesta de carbohidratos o proteínas.

Este efecto periférico se fundamenta en estudios donde se encontraron altos niveles de AEA y 2-AG en el yeyuno en una situación de ayuno, y por los efectos anorexigénicos, saciantes y adelgazantes tras la administración de antagonistas cannabinoide que no atraviesan la barrera hematoencefálica. De hecho, la acción orexigénica de la AEA y la acción saciante de la oleiletanolamida (OEA), otra aciletanolamina sin actividad cannabinoide, podrían estar regulando la conducta alimentaria y la motilidad intestinal. Se ha descrito la presencia de numerosos componentes del SCE (incluido los receptores CB₁) en las neuronas vagales de los plexos mientéricos y submucosos, con una distribución similar a la de la ghrelina y GLP-1 en el estómago e intestino, así como en la musculatura lisa. En ayuno, la activación del receptor CB₁ en neuronas vagales favorece la secreción de la hormona orexigénica ghrelina en células gástricas y favorece la percepción y el refuerzo del valor energético de las dietas ricas en grasa. En el intestino, el incremento de agonistas CB₁ está negativamente regulado por la señal saciante de la CCK en las aferentes vagales. Ello sugiere que el SCE forma parte de las conexiones aferentes y eferentes vagales entre el tubo digestivo y el cerebro, y parece estar modulando las transmisiones colinérgicas y no colinérgicas relacionadas con el control autónomo de la secreción gastrointestinal y motilidad digestiva (DiPatrizio y cols., 2013).

13.6. Regulación cannabinoide del metabolismo energético

El SCE ejerce efectos en tejidos periféricos que regulan el almacenamiento y el gasto de energía. La activación del SCE

favorece la disminución del gasto energético, la termogénesis en el tejido adiposo pardo y la lipólisis en el tejido adiposo blanco, cuyos procesos están bajo el control glutamatérgico del núcleo del tracto solitario (NTS) y la posterior regulación adrenérgica del sistema nervioso simpático.

En el tejido adiposo blanco, el bloqueo de los receptores CB₁ promueve la oxidación de ácidos grasos, la biogénesis mitocondrial y la transdiferenciación de adipocitos en células termogénicas de fenotipo pardo. La síntesis de endocannabinoides en los adipocitos blancos está regulada por la insulina y la leptina. La resistencia de ambas hormonas en un estado de obesidad produce una sobre-activación cannabinoide en el tejido adiposo blanco, lo que a su vez induce una acumulación de grasa (lipogénesis) y un aumento de la proliferación y diferenciación de adipocitos (adipogénesis a través de PPAR γ). La estimulación de los receptores CB₁ disminuye la secreción de adiponectina. Ello reduce la capacidad de esta adipocina para la oxidación de ácidos grasos y para la captación y producción hepática de glucosa. Además, la activación de receptores CB₁ en adipocitos y hepatocitos favorece la expresión de factores lipogénicos (SREBP-1c, ACC1, FAS) y de síntesis de triglicéridos (LPL, DGAT), y reduce la expresión de factores β -oxidantes (CPT1, ACOX1), todo ello a través de la inhibición de AMPK, favoreciendo la acumulación lipídica, la capacidad de depósito del tejido adiposo y aumentando las reservas energéticas (Silvestri y Di Marzo, 2013).

La estimulación de los receptores CB₁ hepáticos también inhiben la depuración de insulina y la captación de glucosa, y potencia la glucogenólisis. Por tanto, el bloqueo periférico de los receptores CB₁ muestra efectos positivos en la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina, y parece tener un papel importante en la ingesta de comida. En particular, el compuesto JD5037, un agonista inverso específico de los receptores CB₁ periféricos, es capaz de reducir el apetito y el peso corporal mediante una mejora de la sensibilización a la leptina. Otros estudios preclínicos sobre señalización periférica en receptores CB₁ han mostrado que AM6545, un antagonista neutro de los receptores CB₁ periféricos, es capaz de atenuar cambios metabólicos (obesidad, esteatosis hepática y dislipidemia) inducidos por glucocorticoides (Mazier y cols., 2015).

El SCE ejerce un papel modulador en el metabolismo de la glucosa mediante el control de la secreción pancreática de insulina y su respuesta hepática y muscular. Los receptores CB₁ se expresan en las células alfa productoras de glucagón y los receptores CB₂ en las células beta secretoras de insulina. La activación de los receptores CB₁ inhibe la secreción de insulina, facilita mecanismos que participan en procesos de hiperinsulinemia típicos de la diabetes tipo 2, e induce inflamación en el páncreas y muerte celular de la célula β (Jourdan y cols., 2013).

Se ha observado en animales obesos un aumento de la expresión de los receptores CB₁ en el músculo estriado. Además, se ha identificado por primera vez la presencia de este receptor en las mitocondrias de las células musculares sugiriendo un papel relevante en la actividad energética mitocondrial (metabolismo y respiración). El bloqueo de los receptores CB₁ induce un aumento del metabolismo de la glucosa y la actividad oxidativa mitocondrial (Mendizabal-Zubiaga y cols., 2016).

13.7. Nuevos tratamientos

Recientes estudios preclínicos han permitido la identificación de nuevas moléculas que bloquean o invierten la actividad de los receptores CB₁, con escasa capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (reduciendo posibles efectos centrales no deseados) y con suficiente eficacia en el tratamiento de enfermedades metabólicas. Los compuestos AM6545 y JD5037 han mostrado su potencial para reducir la obesidad, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática, y mejorar la homeostasis a la glucosa y el perfil lipídico. Se han desarrollado otros antagonistas CB₁ como el AM4113 y el AM6527. También se han identificado moduladores alostéricos con capacidad para inhibir la actividad de los receptores CB₁ como la hemopresina, los pepcanos y la pregnenolona neuroesteroidea.

Otras estrategias terapéuticas se centran en modular la síntesis o degradación de los endocannabinoides. Dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (n-3 PUFA) como los ácidos eicosapentanoicos y docosahexanoicos reducen los niveles de precursores de los endocannabinoides. El compuesto O-7460, un inhibidor de la enzima diacilglicerol lipasa alfa (DAGLα) que

regula la síntesis de 2-AG, es capaz de reducir la ingesta y el peso corporal (Cristino y cols., 2014).

13.8. Consumo de cannabis y conducta alimentaria

Desde hace siglos se han conocido los efectos estimulantes sobre el apetito del cannabis y con tal fin ha sido usado en distintas épocas y países. Los consumidores refieren de forma característica un aumento del apetito y una preferencia por los dulces con el consumo agudo. Sin embargo, no se ha demostrado que esto repercuta en un incremento ponderal por el consumo mantenido, sin que se conozcan que mecanismos compensatorios puedan intervenir. Ya hace décadas, también se mencionaba la posible relación entre consumo de cannabis y los aspectos orosensoriales de la ingesta, así se refería que el consumo producía la apreciación de nuevas cualidades de los alimentos. Los estudios sugieren un incremento en el valor incentivo de los alimentos, aumentando más la frecuencia de la ingesta y el adelanto del inicio de esta que la cantidad ingerida, pero además un posible aumento del valor hedónico de la comida y el componente orosensorial por la preferencia de los alimentos más apetitosos (Arias y Gorgojo, 2009).

13.9. Uso de agonistas cannabinoides en la anorexia y la caquexia

La anorexia acompaña con frecuencia a múltiples enfermedades agudas y crónicas. La caquexia es un síndrome complejo caracterizado por anorexia, pérdida involuntaria de peso, disminución de la masa muscular y del tejido adiposo, hiperlipemia y otras alteraciones metabólicas, que aparecen habitualmente en estadios avanzados de enfermedades crónicas graves como neoplasias, SIDA o enfermedad de Alzheimer. Existen escasos estudios sobre el papel del SCE en el proceso caquécico, sin embargo, hay estudios clínicos con el uso de agonistas cannabinoides en dichos procesos y está aprobada su indicación clínica en algunos países para pacientes que no mejoran con las medidas habituales (*Tabla 13.1*). Varios estudios con agonistas cannabinoides sugieren un efecto orexígeno, observándose un aumento del peso y el tejido graso en pacientes

con SIDA, cáncer o enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, disponemos aún de escasos ensayos clínicos con metodología adecuada para establecer conclusiones sobre su eficacia y tampoco se dispone de datos fiables sobre la seguridad y tolerancia de los preparados o cuáles pueden ser los más idóneos para su uso clínico.

Tabla 13.1

Ensayos clínicos aleatorizados con agonistas cannabinoides que han evaluado su efecto sobre el apetito (modificado de Arias y Gorgojo, 2009).

Estudio	Pacientes	Diseño del estudio	Resultados
Hollister y cols., 1971	24 sanos	dc, cp, a, dx: THC 0,35-0,5mg/Kg	Se incrementó el apetito de forma significativa.
Regelson y cols., 1976	54 pacientes con cáncer	dc, cp, a, dx: THC 0,1 mg/kg/ 8 horas	THC superior a placebo. Abandonos 25% de los casos.
Foltin y cols., 1986	9 voluntarios sanos	cp, a, dx: THC (1,84% fumado)	Se incrementó el apetito de forma significativa
Beal y cols., 1995	139 pacientes con SIDA	dc, cp, a. Dronabinol 2,5mg/12h	Dronabinol mejoró el apetito. No hubo incremento de peso significativo.
Jatoi y cols., 2002	469 pacientes con cáncer	dc, cp, a. Dronabinol 2,5 mg/12h. Megestrol 800 mg/d	Megestrol superior.
Haney y cols., 2005	30 SIDA consumidores	a, cp. Marihuana fumada (1,8%, 2,8%, y 3,9% de THC). Dronabinol oral (10, 20 y 30 mg diarios)	Aumento de ingesta en 15 pacientes con mayor pérdida de masa muscular. Buena tolerancia.
Strasser y cols., 2006	243 pacientes con cáncer	dc, cp, a. Extracto de cannabis (THC y CBD). THC 2,5 mg	No diferencias en apetito frente a placebo.
Haney y cols., 2007	10 pacientes SIDA consumidores	dc, cp, a. Marihuana fumada (2% y 3,9% THC), dronabinol oral (5, 10 mg) cada 6 horas, 4 días	Ambos productos superiores al placebo en incremento de ingesta y peso.

dc: doble ciego; cp: controlado con placebo; a: aleatorio; dx: diseño cruzado.

13.10. Sistema cannabinoide y trastornos de la conducta alimentaria

En la etiología de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) intervienen factores genéticos y ambientales. Se han investigado como posibles genes candidatos aquellos que

codifican péptidos relacionados con la regulación de la ingesta alimentaria. Por lo tanto, el SCE como sistema relevante en dicha regulación es otro candidato (*Tabla 13.2*). Los estudios disponibles no ofrecen datos consistentes que impliquen a factores genéticos relacionados con el SCE en la etiología de los TCA.

Tabla 13.2

Estudios genéticos del sistema endocannabinoide en trastornos de la conducta alimentaria.

Estudio	Pacientes	Polimorfismos estudiados	Resultados
Siegfried y cols., 2004 (citado en Arias y Gorgojo, 2009)	52 familias con algún familiar AN	Haplotipo AAT del <i>CNRI</i> en AN restrictiva y AN purgativa	AN restrictiva y AN purgativa pueden estar asociados con diferentes alelos de <i>CNRI</i> .
Monteleone y cols., 2009 (citado en Arias y Gorgojo, 2009)	134 AN, 180 BN, 148 controles	<i>CNRI</i> 1359G>A y <i>FAAH</i> 385C>A SNPs en AN y BN	<i>CNRI</i> 1359G>A y <i>FAAH</i> 385C>A SNPs están significativamente asociados con AN y BN y existe un efecto sinérgico de ambos en AN.
Arias y cols., 2009	47 TCA, 98 controles	Haplotipo AAT del gen <i>CNRI</i> y <i>FAAH</i> 385C>A SNP en TCA	No diferencias entre TCA y controles. Falta en la repetición del alelo 8 del AAT en pacientes con TCA femeninos. Exceso del alelo 7 del AAT en AN. Síntomas bulímicos menos graves en pacientes con alelo largo AAT.
Ando y cols., 2014	762 AN, 605 controles, japoneses	<i>FAAH</i> 385C>A en AN	El alelo A es un protector de AN, especialmente AN restrictiva.

AN: Anorexia nerviosa; BN: Bulimia; TCA: Trastornos de la conducta alimentaria.

Otros estudios han evaluado el receptor CB₁ a nivel cerebral o los niveles plasmáticos de endocannabinoides (*Tabla 13.3*). Un estudio investigó los niveles de AEA y 2-AG en sangre en pacientes con TCA. Se observó que los niveles de AEA estaban elevados en la anorexia nerviosa y en el trastorno por atracones pero no en la bulimia. Los autores sugieren que la AEA está implicada en los aspectos reforzantes de la ingesta. De mayor interés es la observación de una correlación negativa entre nive-

les de AEA y leptina, lo que sugiere un déficit de leptina en la anorexia nerviosa y una insensibilidad a la leptina en el trastorno por atracones que explicaría los niveles elevados de AEA en ambos (Monteleone y cols., 2005, citado en Arias, 2007).

Tabla 13.3

Cambios del sistema endocannabinoide en los trastornos de la conducta alimentaria.

Estudio	Pacientes	Metodología	Resultados
Monteleone y cols., 2005 (citado en Arias, 2007)	15 controles sanos; 11 AN; 8 BN y 11 TA	Niveles en plasma de AEA y 2-AG	Incremento de niveles de AEA en AN y TA vs controles sanos.
Gerard y cols., 2011 (citado en Ceccarini y cols., 2016)	16 mujeres BN, 14 mujeres AN, 19 mujeres controles sanas	Disponibilidad CB1 medido con PET	CB1 incrementado en áreas cerebrales corticales y subcorticales en AN. CB1 incrementado en ínsula en AN y BN y córtex frontal inferior y temporal en AN.
Ceccarini y cols., 2016	54 con trastornos de la ingesta (TCA y obesidad), 26 controles sanos	Disponibilidad CB1 medido con PET	CB1 inversamente asociado con el IMC en las regiones homeostáticas del cerebro como hipotálamo y áreas del tronco encefálico en pacientes y controles sanos. En pacientes, CB1 se correlacionó negativamente con el IMC en el sistema de recompensa mesolímbico.

AN: anorexia nerviosa; AEA: Anandamida; 2-AG: 2-araquidonilglicerol; BN: bulimia; IMC: Índice de masa corporal; TCA: trastornos de la conducta alimentaria; TA: Trastorno por Atracón; PET: tomografía por emisión de positrones.

Respecto al uso de agonistas cannabinoideos en los TCA hay poco publicado (*Tabla 13.4*). Un ensayo concluyó que el uso de THC era ineficaz y tenía efectos psíquicos adversos (Gross y cols., 1983, citado en Arias y Gorgojo, 2009). De cualquier forma, se ha referido que las dosis usadas de THC eran elevadas y estas pueden tener un efecto anorexígeno, posiblemente a través de la liberación de CRH. Otro encontró efectos positivos pero clínicamente poco relevantes (Andries y cols., 2015). En resumen, no podemos decir que el SCE sea relevante en la fisiopatología de los TCA ni que los agonistas cannabinoideos sean de utilidad terapéutica.

Tabla 13.4

Cambios del sistema endocannabinoide en los trastornos de la conducta alimentaria.

Estudio	Pacientes	Metodología	Resultados
Gross y cols., 1983 (citado Arias 2007)	11 pacientes con AN	dc,cp,a,dx; THC 7,5-10 mg	THC no fue eficaz.
Andries y cols., 2015	24 mujeres con AN	dc, cp, a. Dronabinol 5 mg/d, 4 semanas, periodo de lavado de 4 semanas	Dronabinol: aumento de 0.73 kg respecto placebo, no efectos adversos relevantes.

dc: doble ciego; cp: controlado con placebo; a: aleatorio; dx: diseño cruzado. AN: Anorexia nerviosa

13.11. Sistema endocannabinoide obesidad y diabetes

Las posibilidades terapéuticas que ofrece el SCE son más interesantes en alteraciones del metabolismo como la diabetes y, especialmente, la obesidad. Además de los estudios citados en modelos animales de obesidad, disponemos de trabajos en humanos que implican al SCE en estos cuadros, sugiriendo la existencia de un estado de hiperactividad de este sistema que podría ser contrarrestado con el uso de antagonistas cannabinoides. La hiperactividad del SCE favorecería el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia (Gatta-Cherifi y Cota, 2016). Se han evaluado diversos polimorfismos del gen que codifica la enzima FAAH y el gen *CNR1* y, aunque los resultados no son concordantes y hay discrepancias entre los estudios, en parte por diferencias étnicas en las muestras, los datos sugieren que son posibles genes de vulnerabilidad para el desarrollo de obesidad, de ciertas alteraciones metabólicas relacionadas o modificadores de la respuesta al tratamiento. Nosotros no observamos asociación con el haplotipo AAT del gen *CNR1* o con el SNP 385C>A de la FAAH, pero la presencia de alelo A de la FAAH y dos alelos cortos del AAT se asociaron con la obesidad apoyando un posible estado de hiperactividad cannabinoide (Arias 2007).

Igualmente los estudios de niveles plasmáticos de cannabinoides en obesidad y diabetes señalan cambios respecto a controles sanos, apoyando un papel de dicho sistema en estas patologías (Tablas 13.5 y 13.6). De cualquier forma, el significado de estos cambios en los niveles plasmáticos de endocannabinoides están por dilucidar (Gatta-Cherifi y Cota, 2016).

Tabla 13.5
Cambios del sistema endocannabinoide en obesidad (Modificado de Gatta-Cherifi y Cota, 2016)

Estudio	Pacientes	Medidas	Resultados
Engeli y cols., 2005	20 obesos. 20 normopeso	Niveles plasma AEA y 2-AG	Incremento de niveles AEA y 2-AG en obesos.
Bluher y cols., 2006	10 normopeso; 10 obesidad subcutánea y 10 obesidad visceral	Niveles plasma de AEA y 2-AG	Incremento de niveles AEA en obesos. Incremento de 2-AG en obesidad visceral vs subcutánea..
Di Marzo y cols., 2009	10 normopeso; 10 obesos hiperinsulínicos	Niveles plasma AEA y 2-AG antes y después OGTT	Incremento de niveles AEA y 2-AG después de OGTT sólo en normopesos.
Sipe y cols., 2010	48 normopeso; 96 obesos	Niveles en plasma de AEA. <i>FAAH</i> 385C>A SNP	Incremento de niveles AEA (no significativo) en obesidad. Aumento AEA en sujetos con alelo A del gen <i>FAAH</i> .
Gatta-Cherifi y cols., 2012	12 normopesos; 12 obesos hiperinsulínicos	Niveles AEA y 2-AG antes y después de comida	Reducción postprandrial en plasma de AEA en normopeso vs obesos hiperinsulínicos.

AEA: Anandamida; 2-AG: 2-araquidonilglicerol; OGTT, Test tolerancia a la glucosa oral.

Tabla 13.6
Cambios del sistema endocannabinoide en diabetes (Modificado de Gatta-Cherifi y Cota, 2016)

Matias y cols., 2006	8 controles sanos; 10 diabéticos	Niveles plasma de AEA y 2-AG	Incremento de AEA y 2-AG en diabéticos
Di Marzo y cols., 2009	12 controles sanos; 7 diabéticos	Niveles plasma de AEA y 2-AG	No diferencias
Di Marzo y cols., 2009	19 hombres con normopeso y sobrepeso incluido diabéticos tipo 2	Niveles plasma de AEA y 2-AG antes y después de una infusión de insulina.	Reducción dependiente de la insulina de los niveles AEA y 2-AG inversamente relacionados con los predictores de la resistencia a la insulina.

AEA: Anandamida; 2-AG: 2-araquidonilglicerol

El primer antagonista cannabinoide (Rimonabant) estudiado en varios estudios clínicos (estudios RIO) (Tabla 13.7), demostró que reduce de forma significativa el peso corporal y la masa grasa, mejora la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina y disminuye los riesgos cardiometabólicos asociados. Sin embargo, fue retirado en 2008 por efectos psíquicos adversos, esto paralizó el desarrollo de nuevos antagonistas, pero ha resurgido el interés intentando buscar otras alternativas terapéuticas sin los efectos centrales psicoactivos, como son los antagonistas CB₁ periféricos, compuestos que interfieran con la síntesis de endocannabinoides o aumenten su degradación, o el incremento de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en la dieta que favorecen el descenso de los niveles de AEA (Gatta-Cherifi y Cota, 2016).

Tabla 13.7
Antagonistas cannabinoideos en obesidad (Modificado de Arias, 2007)

Estudio	Muestra	Diseño	Resultados
Pi-Sunyer y cols., 2006. RIO-Norte América (seguimiento 2 años)	N= 3045. 80% mujeres. IMC ≥ 30 kg/m ² o IMC > 27 Kg/m ² con dislipemia y/o hipertensión tratados o no	a,p,mc,dc,cp. R20 mg/d R5 mg/d Placebo	Disminución de peso (1er año): Placebo: -1,6 Kg; R5: -2,9 Kg; R20: -6,3 Kg. Eficacia se mantuvo durante el 2º año. EA: R20: 12,8%; R5: 9,4%; placebo: 7,2%; EA más frecuentes que llevaron al abandono con R20: psiquiátricos, nerviosos y gastrointestinales
Van Gaal y cols., 2005. RIO-Europa (seguimiento 2 años)	N= 1507. 79,5% mujeres. IMC ≥ 30 Kg/m ² o IMC > 27 Kg/m ² con dislipemia y/o hipertensión tratados o no	a,p,mc,mn,dc, cp. R20 mg/d R5 mg/d Placebo	Disminución de peso (1er año): Placebo: -1,8 Kg; R5: -3,4 Kg; R20: -6,6 Kg. Disminución 2º año: Placebo: -1,2 Kg; R5: -2,9 Kg; R20: -5,5 Kg. EA: R20: 14,5%; R5: 8,3%; placebo: 9,2%; EA más frecuentes en pacientes que abandonaron R20: náuseas, vómitos, diarreas, dolor de cabeza, vértigos y ansiedad. El EA más común en todos los grupos que dio lugar a abandono fue trastorno depresivo
Despres y cols., 2005. RIO-Lipids	N= 1033. 60,6% mujeres. IMC entre	a,p,mc,dc,cp. R20 mg/d R5 mg/d	Disminución de peso: Placebo: -2,3 Kg; R5: -4,2 Kg; R20: -8,6 Kg. Cambio en TG: Placebo: -3,6

(seguimiento 1 año)	27 y 40 Kg/m ² con dislipemia no tratados	Placebo	%; R20: -15,8%. Cambio en cHDL: Placebo: + 12,2%; R20: +23,4%. EA: R20: 15%; R5: 8,4%; placebo 7,0%. EA más frecuentes que llevaron al abandono con R20: depresión, ansiedad y náuseas.
Scheen y cols., 2006. RIO-Diabetes (seguimiento 1 año)	N= 1045. 49% mujeres. IMC entre 27 y 40 Kg/m ² diabéticos tipo 2 tratados y mal controlados.	a,p,mc,mn,dc,cp. R20 mg/d R5 mg/d Placebo	Disminución de peso: Placebo: - 1,4 Kg; R5: -2,3Kg; R20: - 5,3Kg. Cambio en HbA1c: Placebo: + 0,1%; R5: -0,1%; R20: - 0,6%. Cambio en GA: Placebo: +5,95 mg/dl; R5: + 5,41%; R20: - 11,53%. EA: R20: 15%; R5: 8%; placebo: 5%. EA más frecuentes en pacientes que abandonaron R20: trastornos depresivos, náuseas y vértigos.
Pataky y cols., 2013	289 obesos con trastorno por atracón	dc, cp, a. R 20 mg/día, 6 meses	R redujo el peso corporal. EA que obligaron a retirar la medicación 13,3% frente al 6,2% con placebo

a: aleatorizado; cHDL: colesterol de las proteínas de alta densidad; cp: control con placebo; CT: colesterol total; dc: doble ciego; EA: efectos adversos; GA: glucemia en ayuno; IMC: índice de masa corporal; mc: multicéntrico; mn: multinacional; R5: Rimonabant 5 mg; R20: Rimonabant 20 mg; RIO: Rimonabant in obesity.

Bibliografía

- Ando T, Tamura N, Mera T, Morita C y cols. Association of the c.385C>A (p.Pro129Thr) polymorphism of the fatty acid amide hydrolase gene with anorexia nervosa in the Japanese population. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; **2**: 313-8.
- Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK. Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: Results from a randomised, controlled trial. *Growth Horm IGF Res.* 2015; **25**: 247-52.
- Arias F. Cannabinoids in eating disorders and obesity. *Mol. Neurobiol.* 2007; **36**: 113-128.
- Arias F, Gorgojo JJ: Efectos orexígenos de los cannabinoides. En: Ramos JA, Fernández-Ruíz J, Guzmán M, Editores. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Madrid: SEIC; 2009. P: 193-218.

- Bellocchio L, Lafenêtre P, Cannich A, Cota D y cols. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat Neurosci.* 2010;**13**:281-3.
- Ceccarini J, Weltens N, Ly HG, Tack J y cols. Association between cerebral cannabinoid 1 receptor availability and body mass index in patients with food intake disorders and healthy subjects: a FMK-9470 PET study. *Transl Psychiatry* 2016;**6**:e853.
- Cristino L, Palomba L, Di Marzo V. New horizons on the role of cannabinoid CB1 receptors in palatable food intake, obesity and related dysmetabolism. *Int J Obes. Suppl* 2014;**4**:S26-30.
- DiPatrizio NV, Joslin A, Jung KM, Piomelli D. Endocannabinoid signaling in the gut mediates preference for dietary unsaturated fats. *FASEB J.* 2013;**27**:2513-20.
- Gatta-Cherifi B, Cota D. New insights on the role of the endocannabinoid system in the regulation of energy balance. *Int J Obes.* 2016; **40**:210-9.
- Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A y cols. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med* 2013;**19**:1132-40.
- Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD y cols. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature* 2015;**519**:45-50.
- Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;**26**:524-37.
- Mendizabal-Zubiaga J, Melser S, Bénard G, Ramos A y cols. Cannabinoid CB(1) receptors are localized in striated muscle mitochondria and regulate mitochondrial respiration. *Front Physiol.* 2016;**7**:476.
- Pataký Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A y cols. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;**1**: 20-6.
- Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab.* 2013;**17**:475-90.
- Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G y cols. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat Neurosci.* 2014;**17**:407-15.

Nuevas perspectivas en la Investigación terapéutica con cannabinoides

14

J. Martínez Orgado, M.R. Pazos y E. Agirregoitia

14.1. El sistema cardiovascular

Se ha descrito la presencia de receptores cannabinoides (CB₁ y CB₂) y de FAAH en células musculares cardíacas y en células endoteliales, que además liberan AEA, así como en terminales nerviosas de corazón y vasos (Zubrzycki y cols., 2014; Maccarrone y cols., 2015). Además, los endocannabinoides pueden inducir cambios en el tono vascular activando receptores GPR55, cuyo papel es dudoso, y TRPV1, que son esenciales para el efecto vasodilatador de la AEA (Stanley y O'Sullivan, 2014). Se postula la posible existencia de otro receptor cannabinoide específico del endotelio, el CBe, activado específicamente en vasos por el abn-CBD y la AEA, y que a su vez activa la vasodilatación por hiperpolarización (Stanley y O'Sullivan, 2014). Es poco probable que el Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) juegue un papel relevante en la fisiología cardiocirculatoria (Stanley y O'Sullivan, 2014; Zubrzycki y cols., 2014; Maccarrone y cols., 2015).

Además, los efectos por ejemplo de la activación de CB₁ son casi opuestos dependiendo de la especie animal estudiada, el territorio vascular e incluso la zona concreta estudiada de un mismo vaso, aunque en general la activación de CB₁ induce vasodilatación (Stanley y O'Sullivan, 2014). Sin embargo, el SCE podría participar en la respuesta orgánica a enfermedades cardiovasculares. Así, la inhibición de la FAAH provoca hipotensión en ratas espontáneamente hipertensas pero no en las sanas, y los ratones KO para FAAH tiene una función cardio-

vascular normal (Stanley y O'Sullivan, 2014; Zubrzycki y *cols.*, 2014). Se ha descrito que tras un episodio isquémico miocárdico la activación de CB₁ aumenta la respuesta inflamatoria y la proliferación de fibroblastos, reduciendo la necrosis pero agravando el remodelado anómalo, causando disfunción miocárdica (Stanley y O'Sullivan, 2014; Zubrzycki y *cols.*, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015).

Asimismo, la activación de CB₁ estimula el crecimiento de las placas de ateroma (Zubrzycki y *cols.*, 2014). Se ha descrito en obesos que la concentración plasmática de endocannabinoides correlaciona directamente con el grado de disfunción coronaria (Maccarrone y *cols.*, 2015). Por el contrario, la activación de CB₂ tiene un efecto claramente protector sobre el miocardio tras un episodio isquémico, reduciendo el área de necrosis, la respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo; además, reduce la producción y crecimiento de placas de ateroma al controlar la migración de macrófagos y la sensibilidad endotelial a las LDL oxidadas, controla la producción de moléculas de adhesión, base de la respuesta inflamatoria vascular, y reduce la permeabilidad vascular (Zubrzycki y *cols.*, 2014). Todos estos efectos beneficiosos se han demostrado con agonistas CB₂ en modelos de disfunción cardiovascular, especialmente la asociada a Diabetes, efecto reproducido también por el cannabidiol (CBD) (Zubrzycki y *cols.*, 2014). Dado el papel de los receptores CB₁ y los CB₂, se considera prometedor el uso de antagonistas CB₁ y agonistas CB₂, aunque aún no hay experiencia.

No hay datos específicos en humanos, aunque se sabe que el THC tiene un efecto hipotensor y taquicardizante, aumentando la mortalidad asociada a infarto de miocardio; aunque la mayoría de estos efectos son mediados por la activación de CB₁, el THC también induce vasodilatación independiente de endotelio (Stanley y O'Sullivan, 2014; Zubrzycki y *cols.*, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015). Uno de los efectos beneficiosos del uso del antagonista CB₁ Rimonabant fue la reducción de marcadores de disfunción cardiovascular, mientras que algunos ensayos clínicos con agonistas específicos de CB₁ periférico debieron interrumpirse

debido a la aparición de efectos secundarios cardiovasculares (Maccarrone *y cols.*, 2015)

14.2. El tracto digestivo

Durante siglos se han utilizado los preparados basados en marihuana para paliar desórdenes gastrointestinales como el dolor abdominal, la gastroenteritis, la diarrea o las náuseas. Hoy en día ya es sabido que la razón de dichos efectos se deben a la presencia tanto de los endocannabinoides AEA y 2AG, los enzimas de síntesis y degradación de éstos, así como los receptores CB₁ (mayoritariamente en el sistema nervioso entérico) y CB₂ (presente sobre todo en procesos inflamatorios) a lo largo del tracto digestivo. Además, también se ha descrito la presencia de receptores muy relacionados con los cannabinoides como el GPR55, el GPR119 o el TRPV1 (Izzo y Sharkey, 2010). Parece ser que los endocannabinoides ejercen su función en el aparato digestivo vía sistema nervioso entérico inhibiendo la motilidad del estómago y de los intestinos así como reduciendo la liberación de ácidos. Además, se ha descrito la producción de endocannabinoides en procesos inflamatorios y se les ha atribuido un papel antiemético, de hecho, el mayor potencial terapéutico de los cannabinoides exógenos en relación al tracto digestivo se ha descrito para procesos inflamatorios y para los vómitos (Coutts y Izzo, 2004).

14.2.1. *Cannabinoides y enfermedades intestinales inflamatorias*

Las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD; del inglés Inflammatory Bowel Diseases) agrupan una serie de condiciones inflamatorias crónicas del intestino delgado y del colon. Las dos formas principales son la enfermedad de Crohn (que afecta a cualquier parte del tracto digestivo generando lesiones discontinuas y en la que la inflamación implica a todo el grosor de la pared del intestino) y la colitis ulcerosa (restringida al recto y al colon con un patrón ininterrumpido y que la inflamación se encuentra confinada a la mucosa). Se ha demostrado que existen diferencias en relación a la presencia y localización del SCE entre

el tejido intestinal inflamado y no inflamado, de hecho, la AEA y el 2AG aparecen disminuidos en las zonas inflamadas (Alhouayek y Muccioli, 2012). En ensayos con animales, se ha descrito que la sobre-regulación de la anandamida mejora los síntomas de la colitis mientras que la inhibición de la FAAH suprime las IBDs. Además, en modelos CB₁-KO aumenta la inflamación intestinal. En relación al uso de cannabinoides exógenos, el fitocannabinoide CBD reduce la inflamación intestinal mediante el eje neuroinmune y el cannabigerol (CBG) es beneficioso en IBD experimentales. Por otra parte, el uso de cannabinoides sintéticos como agonistas CB₂ basados en la estructura del 3-carboxamido-5-aryl-isoxazol o el agonista CB₁ irreversible AM841 (Naftali y cols., 2014) son eficaces para el tratamiento de la colitis.

En la mayoría de los estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con IBD, se ha demostrado que el uso de cannabis por estos pacientes es mayor a la media y que dicho uso alivia los síntomas, mejora en el índice de actividad de la enfermedad, ayuda al aumento de peso de los pacientes y mejora en la calidad de vida. En el único estudio controlado de placebo-cannabis realizado con marihuana en pacientes con IBD se demostró que la inhalación de cannabinoides (2 cigarrillos de 115mg de THC/día) mejoró la clínica en el 50% de los pacientes que no respondían al tratamiento con anti-TNF α en comparación con los pacientes placebo y cuando los pacientes abandonaron la terapia de cannabis, las recaídas se observaron en 2 semanas (Naftali y cols., 2014).

Aunque no se sabe con exactitud cuáles son los mecanismos de acción que ejercen los cannabinoides para mejorar la sintomatología en las IBD, se postula que, por una parte, el THC y el CBD son capaces de desplazar la inmunidad mediada por el fenotipo con acción más destructiva de células T (Th1) por el fenotipo más protector (Th2) disminuyendo la producción de citoquinas asociadas al fenotipo Th1 (IL1, IL12, IFN- γ o TNF- α) y aumentando la producción de citoquinas asociadas al fenotipo Th2 (IL-4 o IL-10). Además, el CBD puede reducir también la actividad de la ciclooxigenasa (COX) y de la prostaglandina E2. Por otra parte, los efectos inmunosupresores mediados por los cannabinoides como la inhibición de la proliferación de los leucocitos y la induc-

ción de la apoptosis de células T y macrófagos también ayudarían en la remisión de la sintomatología. Finalmente, la capacidad que han demostrado los cannabinoides para reducir el movimiento del músculo liso intestinal aportaría una mejora en la actividad de las IBDs (Katchan *y cols.*, 2016).

14.2.2. *Cannabinoides para las náuseas y la emesis inducidas por quimioterapia*

El cannabis se ha utilizado para atenuar las náuseas y los vómitos desde hace muchos años pero, hoy en día, uno de los retos en la medicina es paliar los efectos secundarios en forma de vómitos y náuseas que generan los tratamientos quimioterapéuticos en pacientes con cáncer (Parker *y cols.*, 2011). Las náuseas y los vómitos inducidos por tratamientos quimioterapéuticos son frecuentes en pacientes con cáncer pero, además, en un 25% de estos pacientes que ya han recibido algún ciclo de quimioterapia, también aparecen náuseas anticipatorias o condicionadas. Este tipo de náuseas no están generadas de manera específica por el aparato digestivo, de hecho, se sabe que tienen un componente psicológico, neurológico y fisiológico pero, debido a que los cannabinoides están demostrando un potente papel anti-emético, hemos visto relevante añadir un apartado con este tema en este capítulo.

Aunque los vómitos inducidos por la quimioterapia se controlan bien mediante varios fármacos, la mitigación de las náuseas (agudas, retardadas o anticipadas) siguen siendo un reto ya que no existen fármacos eficaces y los pacientes relatan las sensaciones de las náuseas como más angustiosas incluso que los vómitos debido a la sensación de malestar continuo que generan (Parker *y cols.*, 2011).

En el caso de los vómitos, los experimentos realizados con modelos animales sugieren que tanto el THC, el THC ácido como cannabinoides sintéticos THC-miméticos consiguen reducir la emesis vía CB₁. De igual manera, el uso de CBD y CBD ácido también reduce la emesis, en este caso vía receptor 5-HT_{1A}. Finalmente, la manipulación del sistema endocannabinoide mediante AEA, 2AG o inhibidores de la FAAH o la MGLL (también

llamada MAGL) también tienen un efecto anti-emético pero en este caso se ha descrito la participación de los receptores CB₁, CB₂ y TRPV1 según el estudio (para una extensa revisión leer Rock y Parker, 2016). Los análogos sintéticos del THC nabilona y dronabinol fueron autorizados para la supresión de los vómitos y las náuseas en la década de 1980 tras varios ensayos clínicos en humanos. Hoy en día se usan antagonistas del receptor 5-HT₃ así como antagonistas del receptor NK1 por su efecto anti-emético y sólo existe un ensayo clínico comparando el efecto del dronabinol con los de los antagonistas del receptor 5-HT₃ en el cual se demostró la misma eficacia para ambos fármacos pero no hay estudios de comparación con los antagonistas NK1. Aún así, todos estos ensayos se han realizado con un uso de los cannabinoides por vía oral aunque la mayoría de usuarios reporta que es más eficaz la inhalación del cannabinoide. Pero esta posibilidad no se ha evaluado en ningún ensayo clínico (Parker y *cols.*, 2011)

En el caso de las náuseas, los experimentos realizados con modelos animales sugieren que tanto el THC, el THC ácido como cannabinoides sintéticos THC-miméticos consiguen reducir las náuseas vía CB₁. De igual manera, el uso de CBA y CBD ácido también reduce las náuseas, en este caso vía receptor 5-HT_{1A}. En cambio, la manipulación del sistema endocannabinoide mediante AEA e inhibidores de la FAAH no ha reportado efectos mientras que el uso de 2AG e inhibidores de la MGLL sí que muestran una reducción de las náuseas mediante CB1 y COX (para una extensa revisión leer Rock y Parker, 2016). El único ensayo clínico publicado hasta la fecha usando dronabinol mostró ineffectividad de dicho fármaco aunque parece que se realizó con pacientes que soportaban regímenes quimioterapéuticos emetogénicos muy elevados. El mayor problema es que el mecanismo neuronal de las náuseas no se entiende todavía bien lo que complica más aún la búsqueda de nuevas terapias.

14.3.El tracto urinario inferior

En la última década numerosos trabajos han sido publicados relacionando el SCE con la regulación de la micción. El interés en este campo ha crecido exponencialmente sobre todo

debido a una serie de trabajos clínicos con pacientes de esclerosis múltiple en los que se relaciona el consumo de cannabis o el tratamiento con cannabinoides, con la mejoría de la disfunción de la vejiga, especialmente en casos de urgencia urinaria, incontinencia e inicio de la micción (Andersson, 2014). La presencia de los receptores cannabinoides no sólo ha sido descrita en la vejiga y uretra, sino que también se han detectado en centros superiores y espinales que juegan un papel importante en el control de la función del tracto urinario inferior (Ruggieri, 2011). Por este motivo, ligandos cannabinoides son potencialmente útiles en la práctica clínica para el tratamiento de trastornos pélvicos aunque los mecanismos implicados todavía no han sido dilucidados.

Ambos receptores para cannabinoides, CB₁ y CB₂, se han localizado en todas las capas de la vejiga humana, siendo mayor la expresión de CB₁ que la de CB₂. Se han publicado resultados contradictorios en cuanto a su localización en las diferentes capas de la vejiga, en algunos casos se ha visto una mayor expresión en el urotelio que en el músculo detrusor, músculo encargado de regular el vaciado de la vejiga, para ambos receptores (Tyagi y cols., 2009); sin embargo, otros trabajos demuestran que esta mayor expresión en el urotelio sólo afecta al receptor CB₂ (Graztke y cols., 2009). En cualquier caso, la activación de estos receptores en tiras de detrusor en experimentos in vitro disminuye su contracción en respuesta a potenciales evocados, indicando que podrían estar atenuando la liberación de acetilcolina (Tyagi y cols., 2009; Graztke y cols., 2009). Además, en condiciones patológicas, ambos receptores experimentan cambios en su expresión en la vejiga urinaria, indicando que este sistema juega un papel fisiopatológico importante en el tracto urinario inferior (Walczak y Cervero, 2011).

El receptor CB₂ también se ha localizado en terminaciones nerviosas suburoteliales que coexpresan el receptor vanilloide TRPV1 y se ha propuesto que podría tener un papel importante en la regulación de la micción y en los cambios urodinámicos actuando como sensor o mecanorreceptor (Graztke y cols., 2009). Por ese motivo, CB₂ podría ser una buena diana terapéutica en síndromes del tracto urinario inferior (LUTS). De hecho, en un modelo animal de obstrucción uretral, se ha visto que el tratamiento con cannabimor, agonista CB₂,

previene la hipertrofia de la vejiga, mantiene la capacidad de vaciado y disminuye la frecuencia de las contracciones de no vaciado de la vejiga (Gratzke y cols., 2011). En cuanto al receptor CB₁, parece que su activación también podría modular la innervación de la vejiga y se ha propuesto que podría actuar de forma coordinada con los receptores TRPV1, también presentes en las vías aferentes.

En un modelo de inflamación inducida por ciclofosfamida, se ha visto que la administración intravesical de agonistas CB₁ reduce la sensibilización de las fibras aferentes en este modelo agudo y que este efecto está mediado por dicho receptor (Walzack y Cervero, 2011). También se ha descrito la presencia de la enzima FAAH en el urotelio de diferentes especies, incluida la humana, colocalizando con el receptor CB₂. Además, la administración intravesical de inhibidores de la FAAH induce cambios urodinámicos que reflejan su posible implicación en el reflejo de la micción, funciones sensoriales y en el dolor neurogénico o inflamatorio, que parecen mediadas principalmente vía activación de CB₂ por el aumento de la AEA (Stritmatter y cols., 2012).

14.4.Reproducción

La implicación del SCE en la reproducción ha sido estudiada a diferentes niveles. Por una parte, aunque el THC no tiene efectos estrogénicos, su consumo agudo produce en ratas un marcado descenso en los niveles de prolactina (PRL) plasmática y de la hormona luteinizante (LH) y en la producción de testosterona en los testículos por las células de Leydig. Más recientemente se ha descrito que la AEA también produce un descenso en los niveles de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), hormona folículo estimulante (FSH), LH, PRL y testosterona en suero de rata (Wang y cols., 2006). Aún así, en humanos no se ha descrito esta modulación hormonal tan marcada mediada por cannabinoides y, aunque existen trabajos de los años 1980 en animales en los que reportan efectos deletéreos en la descendencia debido a un tratamiento con THC durante el embarazo, en humanos no se han obtenido datos concluyentes sobre los efectos del THC en el embarazo, el

nacimiento y la salud del recién nacido, cuestión por tanto que sigue siendo muy debatida (Sithisarn *y cols.*, 2012).

Pero, aparte de los efectos que los cannabinoides pudieran generar de manera indirecta mediante el sistema nervioso central, más interesante es la acción directa que ejerce el sistema endocannabinoide en los órganos reproductivos. El endocannabinoide AEA ha sido descrito en los testículos, en el líquido seminal, en el útero y líquido oviductal así como en el líquido folicular (Schuel *y cols.*, 2002). En relación al 2AG, su presencia sólo se ha descrito en el epidídimo y útero del ratón.

En relación al tracto reproductivo masculino, el receptor CB₁ se ha descrito en la próstata y en las células de Leydig mientras que el CB₂ está presente en la próstata y en las células de Sertoli. En relación a los espermatozoides, se ha visto que expresan toda la maquinaria cannabinoide (CB₁, CB₂, TRPV1, NAPE-PLD, FAAH) necesaria para llevar a cabo una señalización cannabinoide y que la activación *in vitro* del receptor CB₁ disminuye la movilidad más acusadamente que la activación del receptor CB₂ (Wang *y cols.*, 2006).

Recientemente, se ha demostrado que la señalización endocannabinoide gobierna la activación del espermatozoide a través de la hormona sexual progesterona. Por tanto, aunque se acepta que existe una regulación cannabinoide tanto en la espermatogénesis (sobre todo mediante el receptor CB₂) como en los procesos fisiológicos del espermatozoide adulto, sigue en debate hasta qué punto es perjudicial para la fertilidad espermática el uso de cannabinoides exógenos.

Con respecto al aparato reproductor femenino, se ha descrito que en el útero y en el oviducto de ratones sólo se expresa el receptor CB₁, en cambio, en el útero humano se han descrito CB₁, CB₂, NAPE-PLD y FAAH observándose cambios en la expresión durante el ciclo menstrual. Finalmente, en la placenta humana se expresa únicamente el receptor CB₂. En embriones preimplantacionales el mRNA de CB₁ se ha detectado desde el estadio de 4 células hasta blastocisto y el mRNA de CB₂ aparece desde el estadio de una célula. Los resultados obtenidos en ratones muestran que la existencia de la señalización endocannabinoide vía CB₁ y el “tono cannabinoide” creado en el oviducto y el útero debido a la síntesis y degradación enzimática (mayoritariamente vía FAAH), son cruciales para varios eventos de la reproducción femenina que incluyen el

desarrollo preimplantacional de los embriones, el transporte por el oviducto y su posterior implantación en el útero receptivo (Wang y *cols.*, 2006).

Recientemente han aparecido varios trabajos en relación al papel del sistema cannabinoide en la foliculogénesis. Los receptores CB₁ y CB₂ y las enzimas de degradación FAAH y MGLL se expresan en los ovocitos y células de la granulosa de varias especies incluida la humana (Agirregoitia y *cols.*, 2016) y parece que tienen una función relevante en la maduración de éstos. Por una parte, la concentración de AEA aumenta en el líquido folicular durante la maduración del ovocito y el patrón de expresión y localización del SCE varía durante dicho proceso (El-Talatini y *cols.*, 2009). En ese sentido parece que el THC, el HU-210 y el CBD serían capaces de ayudar en la reanudación de la meiosis ovocitaria (Lopez-Cardona y *cols.*, 2016).

14.5. Osteoporosis

Hay sólida evidencia de que el SCE es parte importante del remodelado óseo (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015). La concentración de endocannabinoides (AEA y 2AG) en hueso es similar a la del cerebro (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015). CB₁ se encuentran en los terminales nervioso óseos, siendo su activación mediante la liberación de 2AG por los osteoblastos un importante regulador del aumento de la resorción ósea por la noradrenalina liberada por esos terminales (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015). CB₂ se encuentra en todas las células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos); su activación acelera la maduración de los osteoblastos, aumenta la síntesis ósea y regula la actividad osteoclástica, por lo que en conjunto incrementa la densidad ósea (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone y *cols.*, 2015).

El papel de CB₂ es tan relevante que se ha descrito una disfunción de la expresión del gen CNR2, que codifica la síntesis de CB₂, en pacientes con osteoporosis postmenopáusia (OPM) (Zofková y Matucha, 2014); los animales KO para CB₂ desarrollan una patología ósea muy similar a la OPM, mientras que los agonistas CB₂ revierten la osteopenia asociada a ovariectomía en roedores (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone y *cols.*,

2015). Es conocido el efecto promotor de los estrógenos tanto de la síntesis de endocannabinoides como de la expresión de CB₂ por el hueso, lo que también podría tener trascendencia en el origen de la OPM (Raphael y Gabet, 2016). La activación de GPR55 potencia la resorción ósea activando los osteoclastos, mientras que la de TRPV, además, potencia la expresión de CB₂ en osteoblastos (Maccarrone *y cols.*, 2015; Raphael y Gabet, 2016). Además de en el hueso, existen receptores cannabinoides en el cartílago de crecimiento; la activación de estos receptores activa la maduración de los condroblastos, reduciendo así el crecimiento longitudinal óseo, motivo por el cual los roedores KO para estos receptores tienen huesos más largos (Maccarrone *y cols.*, 2015; Raphael y Gabet, 2016).

Los modelos animales para poder explorar el potencial terapéutico de la manipulación del SCE para la osteoporosis arrojan resultados contradictorios, ya que dependen mucho del tipo de KO empleado, de la especie o del modelo de osteopenia empleado y de la especificidad de los agonistas empleados (Raphael y Gabet, 2016). En cualquier caso, la activación de CB₂ podría ser una diana terapéutica para estas patologías (Zofková y Matucha, 2014; Maccarrone *y cols.*, 2015; Raphael y Gabet, 2016). El CBD no afecta la formación ósea pero acelera la curación de fracturas en roedores al activar la síntesis y maduración colágena (Raphael y Gabet, 2016).

No hay estudios en humanos aunque preocupa el efecto de THC sobre el cartílago de crecimiento, mediante el efecto descrito de la activación de receptores cannabinoides en dicho cartílago, ya que este efecto podría estar detrás de la afectación del crecimiento descrita por algunos autores en recién nacidos de madres con un elevado consumo de cannabis en el embarazo (Maccarrone *y cols.*, 2015; Raphael y Gabet, 2016).

14.6. Aparato respiratorio

La mayoría de los trabajos en torno al sistema cannabinoide en el aparato respiratorio versan sobre el efecto negativo que produce en los pulmones la inhalación del cannabis tras su combustión y, aunque muchos efectos nocivos se equiparan a los producidos por el tabaco, existen varios daños celulares que sólo se encuentran tras fumar cannabis (Fligiel *y cols.*,

1991). Estas observaciones sugirieron que el SCE podría jugar algún papel en el pulmón pero, realmente, no se han realizado muchas investigaciones de índole descriptiva ni funcional en torno al SCE en el tejido estructural del aparato respiratorio. Se sabe que los receptores CB₁ y CB₂ están presentes en las células estructurales pulmonares y alveolares así como en la mayoría de los leucocitos presentes en los pulmones, pero no existen datos sobre la presencia específica en las células epiteliales y en los fibroblastos pulmonares, algo que será importante analizar debido a su participación en el reconocimiento de patógenos y el reclutamiento de leucocitos en procesos inflamatorios (Turcotte y cols., 2016). Lo que sí se ha descrito es que los receptores se sobreexpresan en el adenocarcinoma pulmonar. Además, el descubrimiento de que los pulmones son capaces de metabolizar el THC también refuerza la idea de que existe un sistema encargado de la hidrólisis de los cannabinoides exógenos en el aparato respiratorio (Gronewold y cols., 2011).

14.6.1. *Cannabinoides y asma bronquial*

Desde la década de 1970 se sabe que el THC disminuye la resistencia y aumenta la conductancia para el aire en las vías respiratorias, de hecho, esta acción del THC fue uno de los primeros potenciales terapéuticos que se estudió en torno al cannabis y se llegó a proponer el uso del THC como broncodilatador en procesos asmáticos, lógicamente mediante consumo por alguna vía distinta a la respiratoria. A partir de ahí se han estudiado los mecanismos de acción de los cannabinoides en procesos de asma tanto in vitro como in vivo, comprobando que la activación de los receptores CB₁ presentes en las terminaciones nerviosas de los bronquiolos sería el desencadenante de la acción broncodilatadora que se genera directamente en el músculo liso pulmonar. Además, estas fibras, indirectamente, son capaces de reducir la activación de los mastocitos cercanos al músculo liso pulmonar, y es que el asma es una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio y, en este caso, la función antiinflamatoria de los cannabinoides estaría mediada por la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios provenientes de los mastocitos.

De hecho, los cannabinoides 2AG y CP 55,940 también inhiben de forma directa la activación de los mastocitos mediante la activación de los receptores CB₂ presentes en su membrana plasmática. Esta modulación de CB₂ en los mastocitos activa las enzimas ciclooxigenasa tipo-2 (COX-2) y NO-sintasa que, a su vez, generan aumentos en los niveles de prostaglandina E2 y óxido nítrico respectivamente, algo que conlleva a la inhibición de la liberación de gránulos de histamina. Esta disminución en la liberación de gránulos de los mastocitos conlleva, por ende, una disminución de mediadores proinflamatorios, mejorando los síntomas agudos experimentados por los pacientes asmáticos.

Así pues, tanto CB₁ como CB₂ tienen un papel en la mejora de los síntomas del asma y esa es la razón por la que se está investigando cada vez más sobre la acción de los cannabinoides como tratamiento para el asma. En los ensayos realizados en modelos murinos de asma se ha comprobado que la ACEA es capaz de reducir la hiperreactividad traqueal y el CBD disminuye los niveles séricos de varias citoquinas, en este caso tanto del perfil Th1 como del Th2. Finalmente, también se ha visto que la activación de CB₂ en los nervios sensoriales periféricos de las vías respiratorias inhibe el reflejo de la tos, uno de los signos del asma, en un modelo de conejillo de indias (Turcotte y cols., 2016).

14.6.2. *Cannabinoides y lesión pulmonar aguda (LPA)*

Finalmente, es interesante comentar los estudios que se han llevado a cabo en modelos animales murinos con lesión pulmonar aguda (LPA) inducida por endotoxinas. La LPA es una condición clínica que se caracteriza por la alteración del endotelio vascular y del epitelio alveolar así como por la aparición de edema pulmonar, migración de neutrófilos y la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En los estudios donde a los modelos animales que mimetizan la LPA humana se les trató con cannabinoides (THC; WIN55,212-2; ACEA; JWH133; CBD) intraperitonealmente, se describió una mejora en la clínica respiratoria como disminución de neutrófilos en el fluido de lavado broncoalveolar, disminución de citoquinas proinflamatorias o reducción del edema y de los daños pulmonares (Turcotte y cols., 2016). Pero es sorprendente ver que en el

único estudio que se ha llevado a cabo usando CBD por vía oral, se encontraron mayor infiltración de neutrófilos y aumento en los RNAm de varias citoquinas pro-inflamatorias (Kar-maus y cols., 2013).

Es interesante finalizar este apartado sobre el aparato respiratorio comentando que, aunque los datos preclínicos parecen alentadores, no tenemos conocimiento de ningún tipo de estudio llevado a cabo en humanos con problemas respiratorios.

Bibliografía

- Agirregoitia E, Totorikaguena L, Exposito A, Mendoza R y cols. Dynamic of expression and localization of cannabinoid-degrading enzymes FAAH and MGLL in relation to CB1 during meiotic maturation of human oocytes. *Cell Tissue Res* 2016;**365**:393-401.
- Alhouayek M y Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med* 2012;**18**:615-625.
- Andersson K.E. Current and future drugs for treatment of MS-associated bladder dysfunction. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2014; **57**: 321-328.
- Belvisi MG, Patel HJ, Freund-Michel V, Hele DJ y cols. Inhibitory activity of the novel CB2 receptor agonist, GW833972A, on guinea-pig and human sensory nerve function in the airways. *Br J Pharmacol* 2008;**155**:547-557.
- Bozkurt TE, Kaya Y, Durlu-Kandilci NT, Onder S y cols. The effect of cannabinoids on dinitrofluorobenzene-induced experimental asthma in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;**231**:7-13.
- Coutts AA y Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol* 2004;**4**:572-579.
- El-Talatini MR, Taylor AH, Elson JC, Brown L y cols. Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary. *PLoS One* 2009;**4**:e4579.
- Fichna J, Bawa M, Thakur GA, Tichkule R y cols. Cannabinoids alleviate experimentally induced intestinal inflammation by acting at central and peripheral receptors. *PLoS One* 2014;**9**:e109115.
- Fligiel SE, Beals TF, Tashkin DP, Paule MG y cols. Marijuana exposure and pulmonary alterations in primates. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;**40**:637-642.

- Gratzke C, Streng T, Park A, Christ G y cols. Distribution and function of cannabinoid receptors 1 and 2 in the rat, monkey and human bladder. *The Journal of Urology*, 2009; **181**:1939-1948.
- Gratzke C, Streng T, Stief CG, Alroy I y cols. Cannabinoir, a selective cannabinoid-2 receptor agonist, improves bladder emptying in rats with partial urethral obstruction. *The Journal of Urology*, 2011; **185**: 731-736.
- Gronewold A y Skopp G. A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man. *Forensic Sci Int* 2011; **210**:e7-e11.
- Izzo AA y Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010; **126**:21-38.
- Karmaus PW, Wagner JG, Harkema JR, Kaminski NE y cols. Cannabidiol (CBD) enhances lipopolysaccharide (LPS)-induced pulmonary inflammation in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol* 2013; **10**:321-328.
- Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016; **15**:513-528.
- Lopez-Cardona AP, Sanchez-Calabuig MJ, Beltran-Brena P, Agirregoitia N y cols. Exocannabinoids effect on in vitro bovine oocyte maturation via activation of AKT and ERK1/2. *Reproduction* 2016; **152**:603-612.
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA y cols. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015; **36**:277-296.
- Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; **32**:468-474.
- Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2011; **163**:1411-1422.
- Raphael B y Gabet Y. The skeletal endocannabinoid system: clinical and experimental insights. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016; **27**:237-245.
- Rock EM y Parker LA. Cannabinoids As Potential Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Front Pharmacol* 2016; **7**:221.
- Ruggieri M.R. Cannabinoids: Potential targets for bladder dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*. K.E. Andersson and M.C. Michel (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011; pp 425-445.
- Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, Crickard K y cols. N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem Phys Lipids* 2002; **121**:211-227.

- Sithisarn T, Granger DT, Bada HS. Consequences of prenatal substance use. *Int J Adolesc Med Health* 2012;**24**:105-112.
- Stanley C, O'Sullivan SE. Vascular targets for cannabinoids: animal and human studies. *Br J Pharmacol* 2014;**171**:1361-1367.
- Stittmatter F, Gandaglia G, Benigni F, Bettiga A y cols. Expression of fatty acid amide hydrolase (FAAH) in human, mouse, and rat urinary bladder and effects of FAAH inhibition on bladder function in awake rats. *European Urology*, 2012; **61**: 98-106.
- Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Front Pharmacol* 2016;**7**:317.
- Tyagi V, Philips BJ, Su R, Smaldone MC y cols. Differential expression of functional cannabinoid receptors in human bladder detrusor and urothelium. *The Journal of Urology*, 2009; **181**: 1932-1938.
- Walczak JS y Cervero F. Local activation of cannabinoid CB1 receptors in the urinary bladder reduces the inflammation-induced sensitization of bladder afferents. *Molecular Pain*, 2011;**7**: 31.
- Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev* 2006;**27**:427-448.
- Zofková I y Matucha P. New insights into the physiology of bone regulation: the role of neurohormones. *Physiol Res* 2014;**63**:421-427.
- Zubrzycki M, Liebold A, Janecka A, Zubrzycka M. A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. Part II: role of endocannabinoids in inflammation-derived cardiovascular diseases. *J Physiol Pharmacol* 2014;**65**:171-191.

Desarrollo de programas de cannabis medicinal. Riesgos asociados a los tratamientos con cannabis

15

M. García de Palau y J.C. Bouso

15.1. El cannabis medicinal: una realidad internacional

El cannabis es una planta que se utiliza con fines medicinales, como se suele decir, desde tiempos inmemoriales. Durante el siglo XIX, y hasta entrado el siglo XX, el uso medicinal de los preparados farmacéuticos del cannabis estaba muy extendido, existiendo concretamente en España decenas de productos de producción tanto local como desarrollados por las principales compañías farmacéuticas de la época (Roig, 1996). En la Convención Única de 1961 de Naciones Unidas sobre estupefacientes, en la que se incluye al cannabis, los usos lícitos de los mismos quedan restringidos a fines médicos y científicos. El Estado español ratificó dicho convenio en la Ley de Estupefacientes de 1967, en la que se dice textualmente, en el artículo 22: “No se permitirán otros usos de los estupefacientes que los industriales, terapéuticos, científicos y docentes autorizados con arreglo a la presente Ley” (Ley 17/1967). A pesar de que en la Convención de 1961 se reconoce que “el uso médico de los estupefacientes continuará siendo indispensable para mitigar el dolor y que deben adoptarse las medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de estupefacientes con tal fin” (ONU, 1961), complejas casuísticas de tipo sociopolítico hicieron que pasaran muchos años hasta que los Estados empezaron a permitir de nuevo el uso del cannabis con fines médicos. Incluso a día de hoy “la OMS calcula que, anualmente, decenas de millones de personas padecen enfermedades, dolor de moderado a grave y, en última instancia, mueren, de-

bido a la falta de acceso a medicamentos fiscalizados” (OMS, 2012).

El primer programa de cannabis medicinal se inició en el estado de California en 1996, cuando tras un referéndum el gobierno de California legalizó el cannabis con fines terapéuticos. Hoy día ya hay más de 25 estados norteamericanos que cuentan con legislaciones específicas que permiten el uso médico del cannabis y numerosos países como Canadá, Países Bajos, Finlandia, Italia, Alemania, Israel, Uruguay o Macedonia, entre muchos otros, cuentan con programas de cannabis medicinal de los que se benefician millones de pacientes (solamente en los EEUU hay registrados en estos programas más de un millón de pacientes) (Procon.org, 2016). Se trata de programas gubernamentales que discurren por un circuito paralelo al de la prescripción de productos farmacéuticos basados en cannabinoides y desarrollados por la industria farmacéutica. El convenio de 1961 entiende por cannabis “las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de la cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe”. Esta es la razón por la que los gobiernos pueden desarrollar programas de cannabis medicinal facilitando el acceso a la planta o a algunos de los muchos derivados que hoy día se obtienen de ella sin necesidad de cumplir con los procesos exigibles al desarrollo de medicamentos basado en la realización de ensayos clínicos.

15.2. ¿Es posible el desarrollo de programas de cannabis medicinal en España?

Hasta 2014, cada programa de cannabis medicinal iba desarrollándose de acuerdo con los criterios que cada Estado consideraba conveniente. Con el objetivo de unificar unos criterios que estuvieran en consonancia con la legislación internacional, en 2014 la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, el órgano de Naciones Unidas encargado del control y la vigilancia de la distribución de estupefacientes en el plano internacional,

estableció, mediante su informe anual, las “Medidas de fiscalización aplicables a los programas de uso del cannabis con fines médicos en virtud de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes” (puntos 218-227) (JIFE, 2014). En dicho informe, la JIFE reitera que “La Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 limita el uso de estupefacientes, incluido el cannabis, a los fines médicos y científicos” (punto 218); y que “La Convención Única permite a los Estados partes el uso de cannabis con fines médicos” (punto 219). Así, “los Estados que deseen crear programas de uso del cannabis con fines médicos que se ciñan a los requisitos de la Convención Única deben establecer un organismo nacional del cannabis encargado de fiscalizar y supervisar el cultivo de la planta de cannabis y de expedir licencias con ese fin” (punto 221). La arriba mencionada Ley de Estupefacientes de 1967, que es la ley que está en vigor en materia de control de estupefacientes en España, de hecho ya contempla que “un sistema legislativo integrado y completo en la materia debe girar o sustentarse sobre (...) una administración por el sector público, minuciosa y total, de los estupefacientes”. El control de dicho sistema legislativo le corresponde desde entonces al Servicio de Control de Estupefacientes, organismo creado en su día para tal fin y hoy adscrita a la Agencia Española del Medicamento. Luego, sin perjuicio de que se creara un organismo especial para el control del cannabis en un eventual programa de cannabis medicinal en España, el organismo que pide la JIFE en su informe de 2014 de hecho ya existe en nuestro país.

Por último, un eventual programa de cannabis medicinal en España también estaría en consonancia con la “Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios”, que es el instrumento institucional específico que le permite a la sociedad española esperar confiadamente que los problemas relativos a los medicamentos sean abordados por cuantos agentes sociales se vieran involucrados en su manejo (industria farmacéutica, profesionales sanitarios, poderes públicos y los propios ciudadanos), en la perspectiva del perfeccionamiento de la atención a la salud (Ley 29/2006). Concretamente, el artículo 51 de dicha ley se refiere específicamente a los “Medicamentos de plantas medi-

cinales”, que, de acuerdo con el punto 1 de dicho artículo “seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos industriales, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan”. El punto 2 de dicho artículo especifica que “El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá una lista de plantas cuya venta al público estará restringida o prohibida por razón de su toxicidad”. Esta lista aún no se ha publicado, por lo que un programa de cannabis no lo contravendría. Por último, el punto 3 del artículo 51 dice que “Podrán venderse libremente al público las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante”. Como se ha explicado más arriba, el cannabis y muchos de los productos derivados del mismo se han utilizado en España tradicionalmente, un hecho que está sobradamente documentado en múltiples fuentes de diversa naturalezas, desde patentes hasta Ordenanzas de Farmacia de la época, como por ejemplo, la publicada el 24 de abril de 1890, que regulaba “la profesión de Farmacia, el comercio de drogas y la venta de plantas medicinales”, en la que se menciona específicamente el “Haschich” como sustancia de prescripción en las droguerías de entonces.

En definitiva, un programa de cannabis medicinal en España podría estar regulado por los mismos mecanismos que regulan otros productos herbales tradicionalmente considerados medicinales, los cuales pueden ser dispensados sin haber pasado previamente por un desarrollo farmacéutico en forma de ensayos clínicos, no refiriéndose a indicaciones terapéuticas concretas y estando sometidos a un control equivalente al de otros estupeficientes de prescripción médica. Si bien lo ideal sería el establecimiento de un organismo específico que regulara la producción, el comercio, la prescripción y la dispensación del cannabis medicinal tal y como existe en otros países de nuestro entorno. Esto es: un organismo especializado que pueda ofrecer un abordaje específico, eficiente y garantista para con las personas con enfermedades que se puedan beneficiar del mismo.

15.3. Riesgos asociados a los tratamientos con cannabis

El riesgo más inmediato que puede considerarse con relación a los tratamientos en cannabis y en productos basados en cannabinoides es el riesgo de abuso. Actualmente existen en el mercado farmacéutico internacional y nacional algunos productos basados en cannabinoides. Una estudio reciente analizando 900 casos de pacientes tratados con Nabiximol, un medicamento conteniendo un ratio 1:1 de THC:CBD, en Reino Unido, Alemania y España, no ha encontrado evidencias de adicción, abuso o mal uso, demostrando el satisfactorio perfil de seguridad de los tratamientos basados en cannabinoides (Fernández, 2016). Con relación a los tratamientos con cannabis, los estudios publicados hasta la fecha evaluando las experiencias de programas de cannabis medicinal de países donde existen este tipo de programas tampoco arrojan evidencias de abuso. Por ejemplo, para el caso de los Países Bajos, primer país del mundo en implementar este tipo de programas, un estudio encontró que los pacientes holandeses consumen como media 0,68 gr. de cannabis, con una media de número de dispensaciones diarias de 6,43 y una media de días de uso por año de 251 días (Hazekamp y Heerdink, 2013). Estas cifras son sensiblemente inferiores a la media de uso de países en los que este tipo de programas no existen, donde la cifra media es de 3 gr. diarios (Hazekamp y cols., 2013).

Esta disparidad en las cifras podría explicarse por el hecho de que los programas gubernamentales de dispensación controlada de cannabis con fines terapéuticos permiten un uso más racional, probablemente debido a que se dispone de mayor información, asesoramiento, supervisión y seguimiento de los pacientes, lo cual les permite a estos tener un mejor manejo del consumo de acuerdo con sus necesidades médicas (Hazekamp, 2015). Por otra parte, cada vez aumentan las evidencias de la utilización del cannabis como sustitutivo de drogas más peligrosas en aquellos lugares en los que existen programas de cannabis medicinal e incluso un reciente estudio epidemiológico analizando datos desde 1999 ha encontrado que las muertes por sobredosis de opiáceos (un fenómeno que ya ha alcanzado la categoría de epidemia en los Estados Unidos) han disminuido progresivamente con el tiempo en aquellos estados en los se ha legalizado el cannabis medicinal (Bouso, 2016).

15.4. Riesgos asociados a las interacciones farmacológicas

En nuestra experiencia clínica e investigadora, la mayoría de pacientes que quieren iniciar un tratamiento con cannabinoides están polimedicados con fármacos pertenecientes a diferentes familias farmacológicas, siendo frecuentes las interacciones entre ellos, que en algunos casos pueden comprometer la salud del paciente. Son muchos los factores que pueden influir o determinar interacciones entre fármacos o sustancias activas, incluyendo variables biométricas de cada individuo. A veces un medicamento puede anular total o parcialmente otro u otros fármacos, de manera que una incorrecta prescripción de una determinada combinación de medicamentos puede resultar ineficaz e incluso aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos. También se puede dar el caso de que el resultado de la interacción sea un aumento del fármaco en sangre, que puede suponer un incremento de su efecto. Conocer las vías metabólicas tanto del cannabis como de los fármacos con los que se pretenda combinar es esencial para realizar una correcta prescripción.

Los cannabinoides son sustancias inhibitoras del citocromo P450 (CYP) que constituye probablemente el sistema enzimático más relevante para el metabolismo tanto de sustancias endógenas, como de xenobióticos. El CYP450 (Bandrés y Arribas, 2015) constituye una familia muy extensa de genes CYP que se agrupan en diferentes familias y subfamilias. Concretamente, los CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, son los responsables del metabolismo de más del 60% de los fármacos en uso clínico actualmente, lo cual es un porcentaje muy elevado.

Si bien el CYP se ubica de modo prioritario en el hígado, también se ha detectado metabolismo asociado al CYP en los enterocitos que tapizan el intestino delgado. El CYP puede también dar lugar a interacciones cuando dos o más fármacos, administrados a un determinado paciente han de ser metabolizados por las mismas enzimas. El problema puede ser muy complejo debiéndose considerar para cada caso en particular. Debemos pues tener en cuenta que los cannabinoides de la planta pueden interaccionar con muchos fármacos ya que actúan inhibiendo parte del complejo del CYP, lo que puede constituir en determinadas circunstancias la aparición de efec-

tos secundarios o no deseables. La realidad es que nunca se ha constatado ningún caso grave de interacción fármaco-cannabinoide que haya llegado a la literatura médica correctamente documentado. Este hecho no debe relajar el uso de cannabinoides y otros fármacos o moléculas activas sin descartar o prever las posibles interacciones derivadas de su uso conjunto.

Los cannabinoides, además de ser metabolizados a través del CYP, también actúan como inhibidores competitivos, lo que hace mucho más complejo el prever el resultado final de la interacción. Supongamos que se administra CBD (canabidiol) a un paciente; a partir de una determinada dosis, se iniciará la inhibición del CYP, por lo que diferentes sustancias, entre las que se encuentra el THC, pueden ver alterado su metabolismo fundamentalmente hepático. En el caso concreto del THC, su primer metabolito es el 11-OH-THC que actúa como agonista de receptores CB1 en el SNC, y que según muchos autores presenta un efecto psicoactivo hasta 4 veces más potente que el THC (González y cols., 2002). Si el CBD actúa inhibiendo el CYP, el THC es metabolizado más lentamente, y al transformarse en 11-OH-THC más lentamente, el efecto psicoactivo sería menor. Este podría ser uno de los mecanismos por los cuales la interacción del CBD determinaría la modulación del efecto psicoactivo del THC. Los cannabinoides generan muchos compuestos derivados de su metabolismo hepático básicamente, que están muy poco estudiados, y entre los que encontramos metabolitos que probablemente tengan efectos interesantes o que también puedan generar interacciones a tener en cuenta. En el caso del CBD, es muy poco lo estudiado referente a sus metabolitos, pero siguen la misma ruta metabólica que el THC, siendo los principales metabolitos el 7-OH-CBD y 6-OH-CBD.

También las diferentes vías de administración de cannabinoides tienen efectos diferentes. Cuando es inhalado, el THC se absorbe a través de los capilares alveolares, pasa a la circulación general a través de las arterias pulmonares y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía oral, sin embargo, el THC se absorbe en el intestino delgado y es transportado hasta el hígado, donde es metabolizado por las subclases de citocromo CYP, específicamente los enzimas CYP2C y CYP3A. Estas enzimas hepáticas también

metabolizan el CBD, pero hay muy pocos estudios sobre sus metabolitos.

El CBD se comporta como inhibidor del CYP, por lo tanto, su actividad podría variar mucho dependiendo de la dosis y de cómo se administra al paciente, y teniendo siempre en cuenta las características psico-fisiológicas de cada paciente. También dependería del uso de CBD puro o aislado, o la misma cantidad de CBD, pero proveniente de planta completa con “sequito” (fenómeno según el cual los diferentes cannabinoides de la planta “cooperarían” para conseguir un efecto final superior al de la administración de cada cannabinoide por separado).

Es importante tener información lo más precisa posible sobre las interacciones de los cannabinoides con otros medicamentos, para poder usar correctamente el cannabis con fines terapéuticos. De nuevo, los cannabinoides se muestran seguros en este aspecto. Esto y la baja toxicidad del cannabis lo hacen una alternativa útil de momento para paliar diferentes situaciones patológicas.

15.5. Interacciones posibles entre los cannabinoides y los analgésicos opiáceos, los antiepilépticos y los agentes quimioterápicos en pacientes oncológicos

El dolor crónico es una de las condiciones más reconocidas como susceptibles de ser tratadas con cannabinoides. Los cannabinoides y los opiáceos se potencian entre sí, ya que comparten receptores a nivel de la asta posterior medular, que es la vía principal en la nocicepción o percepción del dolor periférico.

Cuando se bloquea o reduce el metabolismo dependiente de CYP2D6 y CYP3A4, las concentraciones hemáticas de los opioides pueden aumentar, lo que llevaría a una situación tóxica y con aparición de efectos secundarios como somnolencia o finalmente depresión respiratoria. Los fármacos o sustancias que utilizan o inhiben las vías de enzimas CYP pueden potenciar y prolongar los efectos de opioides como la hidrocodona y oxycodona (Brennan, 2012).

En el caso concreto de la codeína, la situación cambia sustancialmente. La codeína se administra como pro fármaco, y requiere una biotransformación a su metabolito activo, produ-

ciéndose una oxidación de codeína a morfina. Por lo tanto, si inhibimos en este caso el CYP2D6, nos podemos encontrar con una ausencia de respuesta terapéutica, ya que no se realizaría la conversión de codeína a morfina, no habiendo efecto analgésico (Pergolizzi y cols., 2011). Por tanto, cuando se usan cannabinoides asociados a opiáceos ya prescritos se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de cannabinoides, que se deberán ir incrementando en función de la aparición de efectos secundarios como la somnolencia principalmente, y controlando la tensión arterial, ya que se trata de moléculas que tienen efecto hipotensor sistémico. También se debe controlar la aparición de efectos psicoactivos si se usa THC, ya que se puede potenciar.

En el caso de los pacientes oncológicos es muy importante tener en cuenta las interacciones entre cannabinoides y agentes quimioterápicos, ya que la elevada toxicidad de estos últimos hace que su dosificación deba ser muy precisa en la medida de lo posible. No se conocen todavía las dosis en las que los cannabinoides inician el efecto inhibitor a nivel hepático aunque nunca se ha reportado ningún caso grave como consecuencia directa del uso de cannabis y quimioterápicos, a pesar de ser una de las indicaciones clásicas y comprobadas de uso de cannabis terapéutico, y de ser muchos los usuarios que han compaginado el tratamiento convencional con quimioterápicos y cannabis, sin tener en cuenta las posibles interacciones; también hay que considerar que no se están usando las mismas dosis de THC y CBD cuando su uso es paliativo para tratar la sintomatología que puede presentar el paciente oncológico o si la intención es “asegurar” su efecto antitumoral.

En este último caso, los estudios preclínicos parecen indicar que se tienen que utilizar en dosis altas, aunque no conocemos exactamente estas dosis todavía ni si el efecto antitumoral encontrado en modelos es extrapolable al ser humano. En cualquier caso, el uso de la planta completa, o de extractos que contengan la mayoría de componentes de la planta, cannabinoides, terpenos y flavonoides, hace que el efecto terapéutico del cannabis abarque multitud de síntomas, que se pueden tratar con una misma familia de moléculas, lo cual asociado a su baja toxicidad, hace que su uso sea relativamente sencillo y seguro, siendo los efectos secundarios previsibles y fácilmente solucionables, sin ocasionar secundarismos graves que puedan comprometer la salud del paciente.

En el caso concreto del tratamiento de las epilepsias refractarias tratadas con CBD, igualmente pueden aparecer interacciones entre el CBD y otros antiepilépticos, que puede suponer, como decíamos antes, el aumento del nivel hemático del fármaco y la posible aparición de efectos secundarios derivados de la sobredosificación resultante del antiepiléptico. Hay muchos antiepilépticos cuyo metabolismo depende del CYP, entre los cuales encontramos: Fenitoina (CYP2C19), Clobazam, Valproato (inhibidor CYP), Etosuximida, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina (CYP3A), Oxcarbamacepina (inhibe CYP2C19 e induce CYP3A4), Zonisamida (CYP3A4), Felbamato (CYP3A4 y CYP2E1), Peranpanel, etc. Por lo tanto, cuando se administre CBD de manera conjunta con alguno de los fármacos descritos, se debe tener en cuenta que los antiepilépticos ya están prescritos en dosis activas o terapéuticas, y al administrar también CBD, pueden aparecer interacciones con cualquiera de los fármacos mencionados, y se tienen que saber valorar los signos o síntomas que pueden aparecer, y que nos indican que el paciente presenta una interacción entre el CBD y algún antiepiléptico prescrito previamente. En el caso de las epilepsias, suele ser la somnolencia y dificultad para mantener el estado de vigilia la señal de que hay que replantear las dosis. Pero se debe distinguir entre una interacción derivada de una molécula que inhibe al CYP de la contraria, es decir, de moléculas que inducen el CYP. Como hemos mencionado anteriormente, el efecto resultante es totalmente opuesto

No se conoce la dosis de CBD a partir de la cual se iniciaría el efecto inhibitor del CYP, pero según datos publicados por GW Pharmaceuticals, referentes al ensayo clínico realizado con pacientes pediátricos afectados del síndrome de Dravet, que cursa con epilepsia refractaria, a partir de dosis de 25mg/kg/día de CBD se describía una interacción con Clobazam, que es una benzodiazepina de uso común en este tipo de epilepsias. La interacción consistía en signos de sobredosificación como somnolencia, dificultad por mantener el estado de vigilia, y que se soluciona corrigiendo las dosis (GW Pharmaceuticals, 2016). Sería pues un ejemplo de interacción del CBD a nivel hepático. Pero en ningún caso suponía una situación de riesgo para el paciente.

En la medicina moderna, una combinación de cannabis/THC con otros medicamentos podría también ser beneficioso para distintas indicaciones terapéuticas. El cannabis ha sido

utilizado ilegalmente por individuos que padecían de diversas enfermedades y de forma conjunta con un gran número de medicamentos prescritos. No se ha observado ningún efecto secundario indeseado de importancia clínica hasta la fecha.

Algunos medicamentos pueden potenciar o disminuir el efecto del cannabis y/o el THC, mientras que es posible que los efectos de ciertos fármacos aumenten o disminuyan por la acción de los cannabinoides. Pondremos algunos ejemplos (Grotenhermen, 2003):

- Anticolinérgicos: La atropina y la escopolamina pueden agravar la aceleración de la frecuencia cardíaca provocada por el THC.
- Anticolinesterasa: La fisostigmina neutraliza los efectos psíquicos y la aceleración de la frecuencia cardíaca provocada por el THC.
- Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina): El THC puede aumentar el efecto de la fluoxetina.
- Antidepresivos (tricíclicos): Pueden ser potenciados los efectos sobre la frecuencia cardíaca, la bajada de tensión arterial y la sedación causados por la amitriptilina.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's): La indometacina, el ácido acetilsalicílico (aspirina) y otros AINE's neutralizan el efecto del THC. La indometacina reduce de forma notable el "globo" y la taquicardia.
- Benzodiacepinas: Puede incrementar la depresión respiratoria y de las funciones cerebrales, así como potenciar el efecto antiepiléptico.
- Beta-bloqueantes: Reducen el aumento de la frecuencia cardíaca asociada al THC.
- Glaucoma: Muchos medicamentos bajan la presión intraocular y el efecto de los cannabinoides puede potenciar dicha acción.
- Neurolépticos: El THC puede neutralizar el efecto antipsicótico de los neurolépticos, así como potenciar el efecto en la terapia para enfermedades motoras.
- Opiáceos: Aumentan la sedación y la analgesia.
- Fenotiacinas: La proclorperacina y otras fenotiacinas disminuyen el efecto psíquico del THC y aumentan el efecto antiemético.

- Simpaticomiméticos: Las anfetaminas y otros simpaticomiméticos potencian el aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.
- Teofilinas: El metabolismo de las teofilinas se ve incrementado por el THC, por lo que puede ser necesario un aumento de la dosis de dicho medicamento.

15.6.Principales efectos secundarios al administrar cannabinoides

De los 111 cannabinoides identificados a día de hoy, a nivel clínico se trabaja básicamente con 2: delta-9-tetrahidrocannabinol o THC, y Cannabidiol o CBD. El uso de THC aislado provoca un incremento del gasto cardiaco, taquicardia y un aumento de la tensión arterial, que posteriormente se compensa, por lo que se debe tener especial cuidado en pacientes con cardiopatías. La frecuencia cardiaca puede incrementarse entre un 20 y 100 % durante una 1/2 a 3 horas dependiendo de la dosis. Los cannabinoides pueden provocar también hipotensión ortostática, que se desencadena con los cambios posturales rápidos o bruscos. Pero como siempre, un abordaje terapéutico con CBD previo y el uso de dosis bajas de THC, que se van incrementando en función de la tolerancia, hacen posible su uso en algunos pacientes con cardiopatías previas compensadas, siempre valorando cada caso y estudiando las ventajas e inconvenientes de su uso.

Los cannabinoides inhiben la motilidad intestinal, por su efecto espasmolítico, que relaja la fibra lisa muscular en intestino, por lo que puede aparecer estreñimiento, que no afecta por igual a los pacientes, y en muy pocos casos es determinante del abandono del tratamiento, pero hay que tenerlo en cuenta en pacientes con estreñimiento previo, para adoptar medidas profilácticas. Muchos de estos pacientes con cuadros de estreñimiento severo tienen prescritos opiáceos, y podemos reducir sus dosis al aportar cannabinoides al tratamiento, que estríen mucho menos que los opiáceos.

También inhiben la secreción de jugo gástrico y el vaciado gástrico es más lento. La mayoría de pacientes describen sequedad de boca, efecto secundario que aparece muy frecuentemente en relación a las dosis y frecuencia de administración.

A nivel del Sistema Nervioso Central, el primer efecto que debemos tener en cuenta es el efecto psicoactivo, que en el caso de usar los cannabinoides con finalidad terapéutica no es un efecto deseable en la mayoría de ocasiones. Podemos asociar CBD en diferentes proporciones, para modular dicho efecto y que no limite la actividad del paciente. También generar cierta tolerancia administrando dosis crecientes de THC y empezando con dosis muy bajas. Debemos aclarar que el uso del CBD en muchos casos parece tener la única finalidad de reducir y modular el efecto psicoactivo del THC básicamente, pero la realidad es que aporta sus propios efectos, además de modular los del THC, lo cual es muy interesante desde el punto de vista terapéutico.

Podemos describir alteraciones a nivel de la memoria inmediata que se acentúan con dosis altas de THC, pero son reversibles al dejar el consumo o uso terapéutico. Siempre insistir en que la aparición de efectos secundarios depende de la frecuencia de administración o consumo y fundamentalmente de las dosis, sobre todo de THC. Los problemas que podemos encontrar al usar cannabinoides están casi siempre relacionados con el uso de THC, pero son problemas o secundarismos que en ningún caso supondrán un problema vital para el paciente o usuario.

El cannabis actúa sobre las zonas que regulan la actividad motora. Hay densidad elevada de receptores CB₁ en el cerebro, que fundamentalmente regula la coordinación motora y el equilibrio. Las tareas de aprendizaje pueden verse también afectadas, siempre insistiendo que con relación a la dosis administrada o consumida y a las características del producto en cuanto a su composición. Sabemos que cuanto más se parezca la composición de un aceite rico en cannabinoides a la de la planta completa con la que ha sido elaborado, más potente será su efecto en general, y más completo y equilibrado. Muy probablemente, las variedades autóctonas de muchos lugares nos ofertaban plantas equilibradas desde el punto de vista terapéutico, plantas o variedades con ratios o proporciones THC: CBD de 1:1 o muy parecidas.

Se pueden ver afectadas actividades como la escritura, la conducción, el manejo de maquinaria, en función de la tolerancia y de la experiencia en el consumo o del tiempo de tratamiento. La orientación espacial se puede ver afectada en algu-

nos casos. También el equilibrio es frecuente que se altere al usar dosis altas de THC.

Las dosis altas de THC sobre todo y quizás potenciado por el efecto relajante del CBD si lo usamos asociado también en dosis medias, produce una alteración de la motilidad, con tendencia a la hipotonía e hipomotilidad.

El THC también a partir de cierta dosis, en general considerada media, o alta, provoca somnolencia e induce el sueño de manera muy efectiva, y en muchos casos asociado a CBD se añade el efecto ansiolítico y relajante del CBD y una reducción del efecto psicoactivo.

15.7. Condiciones de especial riesgo

Se debe valorar el estado funcional del hígado antes de iniciar cualquier tratamiento con cannabinoides y en general con cualquier fármaco, para prever si su metabolismo será correcto, o sufrirá alguna alteración como consecuencia de una insuficiencia hepática, por ejemplo.

En el caso de los cannabinoides y en concreto el THC y las enfermedades hepáticas, hay estudios preclínicos que indican que la activación de receptores CB₁ a nivel del hepatocito pueden agravar enfermedades que cursan con fibrosis o esteatosis (depósito grasa), como pueden ser la hepatitis C y la cirrosis, además de otros procesos que cursen con estas alteraciones citológicas. Por lo tanto, sería un antagonista o bloqueador de receptores CB₁ como el THCV, el cannabinoide indicado específicamente para tratar estas patologías, porque, además se regulan también los problemas del metabolismo de la insulina. También se describe una inhibición de la replicación del virus de la hepatitis, pero en modelos animales por el momento.

Es interesante tener en cuenta que muchos pacientes afectados de hepatitis C toleran mucho mejor el tratamiento con antivirales, pudiendo controlar mejor los efectos secundarios, tratando además la sintomatología acompañante. Hay una gran población de pacientes afectados de hepatitis C que también son consumidores de cannabis, probablemente por esta razón.

En el caso de las embarazadas, estaría desaconsejado el uso de cannabinoides durante el embarazo y lactancia materna, aunque no se han demostrado nunca efectos teratogénos derivados de su consumo o administración durante el embarazo.

Bibliografía

- Bandrés A y Arribas E. Aspectos fundamentales del Citocromo P450; 2015. http://www.fernandobandres.es/wp-content/uploads/2015/02/aspectos_fundamentales_citocromo.pdf (accedido 26-12-2016).
- Bouso JC. Cannabis para el tratamiento de las adicciones. <http://www.fundacion-canna.es/cannabis-para-el-tratamiento-de-las-adicciones-3-parte> (accedido 26-12-2016).
- Brennan MJ. The Clinical Implications of Cytochrome P450 Interactions With Opioids and Strategies for Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012; **44**:6S.
- Fernández Ó. THC:CBD in Daily Practice: Available Data from UK, Germany and Spain. *Eur Neurol* 2016; **75**:1-3.
- González S, Sagredo O, Gómez M, Ramos JA. Química y metabolismo de los cannabinoides. En: Guía Básica sobre los Cannabinoides. En: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). Madrid: SEIC; 2002. p. 13-22. <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiabasicacannab.pdf> (accedido 26-12-2016).
- Grotenhermen F. Consejos prácticos. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (Eds). Cannabis and cannabinoides. Farmacología, toxicología y potencial terapéutico. Castellar de la Frontera (Cádiz): Castellarte; 2003.
- GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex(accedido 26-12-2016).
- Hazekamp A. Introducción al cannabis medicinal. Barcelona: ICEERS; 2015.
- Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**:1575-80.

- Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013; **45**:199-210.
- Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), Informe 2014. https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/Spanish/AR_2014_ESP.pdf(accedido 26-12-2016).
- Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas. <https://www.boe.es/boe/dias/1967/04/11/pdfs/A04806-04809.pdf> (accedido 26-12-2016).
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554> (accedido 26-12-2016).
- Organización de Naciones Unidas (ONU): Convención Única de Estupefacientes de 1961. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_es.pdf (accedido 26-12-2016).
- Organización Mundial de la Salud (OMS): Garantizando el equilibrio en las políticas nacionales sobre sustancias fiscalizadas. Orientación para la disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos fiscalizados; 2012. http://www.who.int/hiv/pub/idu/est_requirements/es/ (accedido 26-12-2016).
- Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, y cols. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract* 2011; **11**:230-9.
- Procon.org: Number of Legal Medical Marijuana Patients; 2016. <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=005889> (accedido 26-12-2016).
- Roig Traver, A. Algunos comentarios sobre el empleo de los derivados del cannabis. Una aproximación a la literatura médica española, 1800-1939. Valencia: Facultad de Medicina; 1996.

Índice

Prólogo	5
Capítulo 1. Cannabis y sistema endocannabinoide.....	7
Capítulo 2. Preparaciones de cannabis utilizados con fines terapéuticos.....	25
Capítulo 3. Aplicaciones terapéuticas de los fármacos activos sobre el sistema endocannabinoide: pasado, presente y futuro	41
Capítulo 4. Cannabinoides y sistema inmune.....	55
Capítulo 5. Cannabinoides y enfermedades neurodegenerativas	65
Capítulo 6. Papel de los cannabinoides en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de la lesión medular	87
Capítulo 7. El sistema endocannabinoide en el desarrollo del sistema nervioso.....	103
Capítulo 8. Papel de los cannabinoides en las encefalopatías pediátricas	115

Capítulo 9.	Potencial antitumoral de los cannabinoides	129
Capítulo 10.	Cannabinoides y trastornos mentales	139
Capítulo 11.	Los cannabinoides en el tratamiento del dolor	155
Capítulo 12.	Cannabinoides y drogodependencia.....	169
Capítulo 13.	Cannabinoides y los desordenes metabólicos	187
Capítulo 14.	Nuevas perspectivas en la investigación terapéutica con cannabinoides	203
Capítulo 15.	Desarrollo de programas de cannabis medicinal. Riesgos asociados a los tratamientos con cannabis	219
Índice de autores	235

Autores

Ekaitz Agirregoitia

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia.

Francisco Arias Horcajadas

Psiquiatra. Programa de alcohol y patología dual. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Fernando Berrendero

Grado en Farmacia. Facultad de C.C. Experimentales. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

José Carlos Bouso

Observatorio Español de Cannabis Medicinal; Fundación ICEERS (International Center for Ethnobotanical Education, Research & Services)

Luis F. Callado

Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU; Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM)

Javier Díaz-Alonso

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I, Fac. CC Químicas e Instituto de Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUIN), Universidad Complutense de Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

Javier Fernández-Ruiz

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, Universidad Complutense, Madrid.
Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Ismael Galve-Roperh

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I, Fac. CC Químicas e Instituto de Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUIIN), Universidad Complutense de Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España.

Borja García Bueno

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, UCM; Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM); Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica-UCM.

Mariano García de Palau

Kalapa Clinic; Observatorio Español de Cannabis Medicinal.

J.A.García Merino

Unidad de Neuroinmunología, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Carlos Goicoechea

Área de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

Pedro Grandes Moreno

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

C. Guaza

Grupo de Neuroinmunología, Instituto Cajal, CSIC, Madrid.

Manuel Guzmán

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad Complutense; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica (IUIN); Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Eva de Lago

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, Universidad Complutense, Madrid.
Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Juan C. Leza

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, UCM; Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM); Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica-UCM.

María Luz López-Rodríguez

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas e Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid.

Rafael Maldonado

Laboratori de Neurofarmacologia-NeuroPhar, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), C/ Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain.

Elena Martín-García

Laboratori de Neurofarmacologia-NeuroPhar, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), C/ Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain.

José Martínez Orgado

Hospital Clínico "San Carlos" - IdISSC. Madrid

E. Molina-Holgado

Grupo de Neuroinflamación, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo.

Eduardo Muñoz Blanco

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. Avda de Menéndez Pidal s/n, 14004.

Silvia Ortega-Gutiérrez

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas e Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid

David Pascual

Área de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

M^a Ruth Pazos Rodríguez

Laboratorio de Apoyo a la Investigación, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

Julián Romero

Grado en Farmacia. Facultad de C.C. Experimentales. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

Onintza Sagredo Ezkioga

Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Cristina Sánchez

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I e Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica, Universidad Complutense; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12)

Juan Suárez Pérez

Investigador Contratado Miguel Servet (ISCIII). UGC Salud Mental. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Rosa Tolón

Grado en Farmacia. Facultad de C.C. Experimentales. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

Leyre Urigüen

Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU; Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM)

Ángela Vargas Villate

Residente de Psicología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Guillermo Velasco

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad Complutense; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica (IUIN)

Entre los objetivos planteados por el **Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense** se encuentra el de promover la investigación y el avance en el conocimiento sobre el sistema endocannabinoide y los cannabinoides, mediante:

- La consolidación de la investigación realizada sobre el sistema endocannabinoide.
- La aplicación de los conocimientos adquiridos al estudio de diversos tipos de enfermedades y sus síntomas.
- La identificación de marcadores biológicos de enfermedad y dianas de aplicación terapéutica.
- El diseño de fármacos para su utilización médica y el desarrollo de ensayos clínicos.
- La información sobre los riesgos asociados al uso recreativo del cannabis o de alguno de sus derivados sintéticos.
- La formación de especialistas en la investigación sobre cannabinoides.
- La organización de reuniones, seminarios y actos científicos a nivel nacional e internacional sobre el tema.
- La publicación de libros o artículos y la realización de actividades divulgativas sobre qué es el sistema endocannabinoide y cómo actúan los cannabinoides.

Puede obtenerse información sobre las actividades del Instituto a través del e-mail iin@pas.ucm.es o consultando la página web www.iuin.es.

