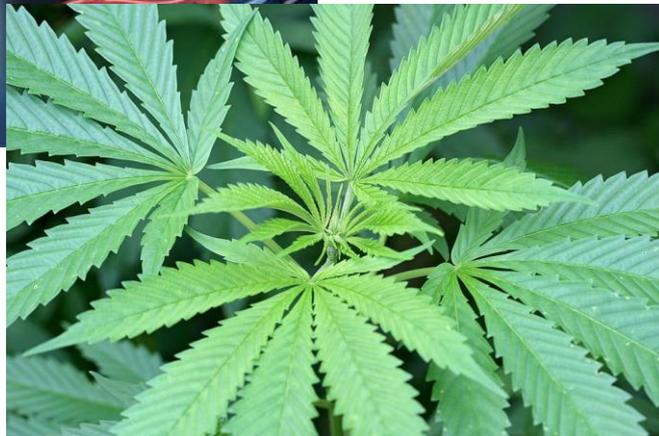




USO DE CANNABINOIDES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES



- Raquel González Rodríguez -



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

USO DE LOS CANNABINOIDES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Trabajo realizado por: Raquel González Rodríguez
Dirigido por: Lucía Martín Banderas
Departamento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Revisión bibliográfica

En Sevilla, Junio de 2018

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo y se ha visto que el sistema endocannabinoide juega un papel relevante en el infarto de miocardio, hipertensión arterial, aterosclerosis y accidente cerebrovascular. En este trabajo nos centramos en los receptores implicados, los endocannabinoides, cannabinoides sintéticos o fitocannabinoides y el efecto que produce cuando se unen a los receptores así como el efecto que se produce cuando lo antagonizamos. El principal objetivo de nuestro trabajo es analizar el potencial uso de los fármacos cannabinoides en enfermedades cardiovasculares haciendo una revisión de las enfermedades cardiovasculares y el tratamiento existente, estudiando el papel que juega el sistema endocannabinoide en las ECVs y estudiar los medicamentos comercializados con fármacos cannabinoides. Los receptores predominantes en el sistema endocannabinoides son los CB1, CB2, PPAR y TRPV1. Se ha visto su implicación en la regulación de la hipertensión arterial, en la inhibición de la evolución de la aterosclerosis, en la disminución de la extensión del infarto de miocardio y ofrece una neuroprotección en el accidente cerebrovascular. A pesar de estos beneficios, existen efectos adversos que frena los estudios clínicos de los cannabinoides y, por tanto, es un problema que hay que solventar para que tenga un potencial terapéutico. En los últimos años el uso de los cannabinoides ha sido un tema de interés para la comunidad científica por el avance en los conocimientos sobre el sistema endocannabinoide y la posibilidad de estimular o bloquear tanto los receptores como la degradación de los endocannabinoides, pero actualmente se requiere más estudio y dedicación por parte de los profesionales científicos para poder llevar esta novedosa y prometedora idea al uso terapéutico de los cannabinoides en enfermedades cardiovasculares.

Palabras claves: cannabinoides, cardiovascular, hipertensión, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular

ABSTRACT

Cardiovascular diseases remain to be the main cause of death in the world, and it has been found that the endocannabinoid system plays a relevant role in myocardial infarction, hypertension, atherosclerosis and stroke. This project will be focused on the involved receptors, the endocannabinoids, the synthetic cannabinoids or phytocannabinoids and their effect when they are bound to their receptors as well as the effect made when they are antagonised. The main goal of this project is to analyse the potential use of cannabinoid drugs in cardiovascular diseases by performing a review of the cardiovascular diseases and their current treatment, examining the role the endocannabinoid system plays in cardiovascular diseases and to study the marketed medication with cannabinoid drugs. The predominant receptors in the endocannabinoid system are CB1, CB2, PPAR and TRPV1. It has been proved their association with hypertension control, inhibition of the atherosclerosis progress, decrease in the extension of the myocardial infarction and it offers neuroprotection in strokes. Despite these benefits, there are adverse effects that cease the clinical studies about cannabinoids and, therefore it is an issue that remains to be sorted out so it may have a therapeutic potential. In recent years, the use of cannabinoids has been a matter of interest for the scientific community due to development in knowledge of the endocannabinoid system and the possibility to stimulate or to block both receptors and endocannabinoid degradation, although currently it requires further study and dedication by professional scientists in order to carry out this new and promising idea for the therapeutic use of cannabinoids in treating cardiovascular diseases.

Key words: cannabinoids, cardiovascular, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, stroke brain

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Historia	1
1.2 Fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares	1
1.2.1 Hipertensión arterial	2
1.2.2 Aterosclerosis	4
1.2.3 Infarto de miocardio	6
1.2.4 Accidente cerebrovascular	6
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1 Cannabinoides	10
4.2 Sistema endocannabinoide	11
4.3 Receptores implicados	13
4.3.1 Receptores CB1	13
4.3.2 Receptores CB2	14
4.3.3 Otros receptores	15
4.4 Potencial uso de los cannabinoides en el sistema cardiovascular	17
4.4.1 Hipertensión arterial	18
4.4.2 Aterosclerosis	22
4.4.3 Infarto de miocardio	24
4.4.4 Accidente cerebrovascular	26
4.5 Otros usos de los cannabinoides	29
4.5.1 Enfermedades neurodegenerativas	29
4.5.2 Fibrosis hepática	29
4.5.3 Dolor	29
4.5.4 Esclerosis múltiple	29
4.5.5 Náuseas y vómitos por citostáticos	30
4.5.6 Anorexia y caquexia	30
4.5.7 Distonía	30
4.5.8 Antiproliferativo	30
4.6 Medicamentos con principios activos cannabinoides	30
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCION

1.1. Historia

Los medicamentos con principios activos cannabinoides han sido empleados con fines terapéuticos en distintos países durante siglos. En Europa se emplearon hasta finales del siglo XIX para el tratamiento del dolor, espasmos, ataques asmáticos, insomnio, depresión y anorexia o pérdida de apetito. En la primera mitad del siglo XX disminuyó el uso de los cannabinoides casi por completo debido a que los científicos no podían encontrar la estructura química exacta de los componentes de *Cannabis Sativa L* hasta que en 1964 se halló la estructura estereoquímica del (-)-trans-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC, dronabinol) (Figura 1), el principal componente activo del cannabis. Todo esto junto con el descubrimiento del sistema endocannabinoide condujo a una investigación más exhaustiva sobre el funcionamiento de dicho sistema y la importancia clínica que podría conllevar el uso de medicamentos basados en principios activos cannabinoides que actuaran como agonista (produciendo una acción similar a la de su ligando natural cuando se une al receptor) o antagonista (bloqueando al receptor impidiendo de esta manera la acción normal de su ligando natural) de los receptores (1).

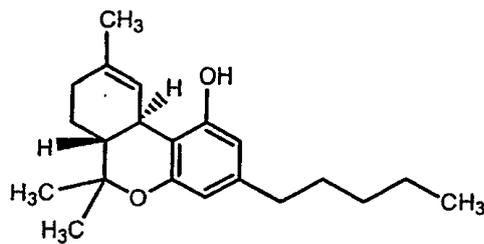


Figura 1. Estructura química de THC

Actualmente, hay numerosos estudios sobre el potencial uso medicinal de *Cannabis sativa* en enfermedades neurodegenerativas, como antitumoral, etc. sin embargo solo unos pocos medicamentos están comercializados. Cada vez hay mayor evidencia del papel clave que juegan los cannabinoides en el control de la fisiopatología de las enfermedades vasculares, por este motivo este trabajo de revisión se centra en el potencial uso de fármacos cannabinoides en enfermedades cardiovasculares.

1.2. Fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son todas aquellas afecciones que derivan del corazón o de los vasos sanguíneos. En este trabajo nos centraremos concretamente en: hipertensión arterial, aterosclerosis, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular (2) donde los cannabinoides han demostrado de forma clara su potencial uso.

Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo, siendo responsable de 17 millones de muertes cada año, un problema al que debería prestarse especial atención en materia de salud desde el área de cardiología (3).

1.2.1. Hipertensión arterial

Una de las enfermedades cardiovasculares más conocidas es la hipertensión arterial que juega un papel de riesgo importante en enfermedades cardiovasculares, renales crónicas e incluso puede conducir a la muerte. En muchas ocasiones es una enfermedad latente hasta la aparición de enfermedades más complicadas, lo cual en muchas ocasiones constituye un grave problema de salud no sólo por la enfermedad per se sino por todo lo que puede conllevar.

La hipertensión arterial afecta a más de un 40% de personas en todo el mundo (4) y constituye un importante riesgo cardiovascular muy relevante en España ya que actualmente tiene una elevada prevalencia y control bajo (5).

¿Qué es la hipertensión arterial?

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica causada por un aumento de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. Esta presión puede ser de dos tipos:

- La presión sistólica es la que ejerce la sangre tras la sístole (contracción del corazón), y
- La presión diastólica es la que ejerce la sangre tras la diástole (relajación del corazón).

La etiología de la hipertensión arterial esencial puede ser:

- Por un consumo excesivo de sodio: El sodio aumenta la concentración osmótica en la sangre y para compensarla, el organismo aumenta la reabsorción de agua en los túbulos renales y la retención de agua, aumentando de esta manera la volemia y, por tanto, la presión arterial. Así mismo un aporte excesivo de sodio aumenta la precarga, lo cual conlleva a un aumento del gasto cardíaco.
- Obesidad: Se desconoce la relación entre la presencia de obesidad y HTA pero se considera uno de los motivos más comunes de la hipertensión arterial debido a la relación que presenta la obesidad y las complicaciones cardiovasculares y renales (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedades renales, etc.).
- Resistencia a la insulina: La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por una disminución de la utilización de la insulina, hormona que se forma y libera desde el páncreas para regular la glucemia por parte del músculo esquelético. La coexistencia de la diabetes con la hipertensión arterial aumenta la posibilidad de sufrir riesgos macrovasculares y microvasculares. Se ha visto que la prevalencia de la hipertensión arterial en la población diabética es 1,5-3 veces mayor que en la población no diabética. La insulina provoca una retención de sodio a nivel renal, por tanto, esto conduce a un aumento de la reabsorción de agua y volemia. Por otro lado aumenta la actividad del

sistema nervioso simpático, aumentando la resistencia vascular y el gasto cardíaco. También aumenta la proliferación de células musculares lisas, contribuyendo de algún modo a la aparición de placas aterómicas. Y por último también modula el transporte transmembrana de calcio, aumentando su concentración en el vaso y aumentando la resistencia vascular por vasoconstricción. En la diabetes podría desarrollarse nefropatía diabética favoreciendo la aparición de la HTA.

- Sedentarismo: Realizar un ejercicio moderado diario se relaciona con unos mejores valores de PA. El ejercicio físico modula la vasodilatación dependiente del endotelio, reduce el colesterol y triglicéridos, modula la agregación plaquetaria, el peso, aumenta las HDL y la tolerancia a la glucosa.
- Estrés: El estrés también está relacionado con la HTA puesto que se produce una disfunción del endotelio. El mecanismo se debe probablemente a una liberación de adrenalina, por parte de la médula suprarrenal, que induce modificaciones en la PA. Por otro lado, también disminuye la recaptación neuronal de la noradrenalina, aumentando aún más la cantidad de dicho neurotransmisor en el espacio sináptico.
- Genética: Antecedentes familiares con hipertensión arterial aumentan las probabilidades de padecer la enfermedad.
- Alcohol: Un consumo excesivo de alcohol está relacionado con la HTA posiblemente por un aumento de los niveles de renina-angiotensina y/o cortisol, con un efecto directo en el tono vascular por interacciones con los canales de calcio, alteración de la sensibilidad de insulina, estimulación del SNC o vasoespasmo por pérdidas de magnesio.

La presión arterial, por tanto, se regula desde distintos puntos:

- Regulación de la retención renal de sodio: Cuando el organismo detecta que la presión arterial está elevada, tiende a disminuir la reabsorción de sodio a nivel renal y su retención, aumentando su eliminación para así poder disminuir la volemia.
- Superficie de filtración: En hipertensión la superficie de filtración aumenta y consigo la excreción de sodio y agua, disminuyendo la volemia y, por tanto, la presión arterial.
- Disminuye la actividad nerviosa simpática: El sistema nervioso simpático aumenta la presión arterial por acción en el miocardio, vasculatura periférica y riñones, que conducen a un aumento del gasto cardíaco, aumento de la resistencia vascular y retención de líquidos. De esta manera, al disminuir la actividad del sistema nervioso simpático, se ve disminuida la presión arterial.
- Disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona.
- Alteración de la membrana celular: disminuyendo la constricción y la hipertrofia funcional.

- Por último, el paciente que sufre hipertensión arterial y padece también obesidad debe cambiar el estilo de vida para disminuir el peso, disminuir la hiperinsulinemia y esto conllevaría a una disminución de la hipertrofia funcional (6) (5) (7).
- Otro mecanismo que cabe mencionar es el reflejo barorreceptor, mediado por el sistema nervioso autónomo. Cuando la presión arterial está elevada, aumenta la resistencia vascular o el gasto cardíaco y esto da lugar a una alteración del reflejo barorreceptor y se activan los mecanismos regulatorios de la presión arterial (8).

¿Existe tratamiento?

Actualmente el tratamiento de la hipertensión arterial es muy variado. De entre todos los grupos terapéuticos los más utilizados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII), los betabloqueantes y los antagonistas del calcio. En numerosas ocasiones lo acompañan con diuréticos, como los tiazídicos (Ej: hidroclorotiazida) o los ahorradores de potasio (Ej: espironolactona), para aumentar la eliminación de agua, disminuir la volemia y por consiguiente la presión arterial (9) (10).

¿Qué consecuencias tiene la hipertensión arterial?

Una presión arterial elevada que no esté controlada puede provocar deterioro en los vasos sanguíneos y en órganos como el cerebro, el corazón y el riñón (8).

1.2.2. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad donde el calibre de los vasos sanguíneos se ven reducidos por una acumulación de placas, donde podemos destacar la presencia de leucocitos, y conlleva a una disminución de aporte de oxígeno y nutrientes al músculo cardíaco y otros órganos. Esta falta de riego a los distintos órganos puede conllevar a una situación de hipoxia tisular y déficit de nutrientes. Normalmente la aterosclerosis está desencadenada por unos niveles altos de colesterol y acumulación de residuos fibroadiposos que darán lugar a las placas de ateroma. Uno de los problemas de la aterosclerosis es que es una enfermedad asintomática y hasta que no aparecen las consecuencias graves la enfermedad es totalmente inaparente (11).

La aterosclerosis ocurre en varias etapas (Figura 2):

- Primera etapa: se caracteriza por una agresión al endotelio vascular que puede estar causada por diversos motivos (HTA, estrés oxidativo, exceso de lipoproteínas oxidadas, etc.) y un incremento de permeabilidad a moléculas y partículas, que darán lugar a la inflamación (lipoproteínas de baja densidad, por ejemplo), en la capa íntima.
- Segunda etapa: se oxida el LDL en la capa íntima y este pasa a la túnica íntima.
- Tercera etapa: los monocitos reconocen las partículas que han entrado (por la presencia de proteínas de expresión como VCAM-1 y MCP-1) y desencadenan una respuesta

inflamatoria diferenciándose y transformándose en macrófagos que expresarán en su superficie marcadores de fagocitosis que fagocitarán a los LDL oxidados. Los macrófagos se transformarán en células espumosas, iniciando de esta manera la formación de lo que se conoce como placa local o núcleo lipídico.

- Cuarta etapa: conlleva la proliferación de células musculares en la capa íntima y lámina interna y secreción de colágeno y proteoglicano que constituirán la parte fibrosa del ateroma. La exposición prolongada a factores de riesgo (como la hipercolesterolemia, por ejemplo) inducen el crecimiento del núcleo lipídico. Además, las células espumosas se van necrosando dando lugar a una respuesta inflamatoria activando de esta manera a los macrófagos por distintas vías. Así mismo se liberan metaloproteinasas que favorecen la rotura de la placa fibrosa.

La aterosclerosis constituye un riesgo cardiovascular para los pacientes que la padecen puesto que las placas formadas pueden ser inestables, romperse o erosionarse y dar lugar a un trombo o una embolia. De hecho, es la principal causa de complicaciones dando lugar a infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares o muertes súbitas (12).

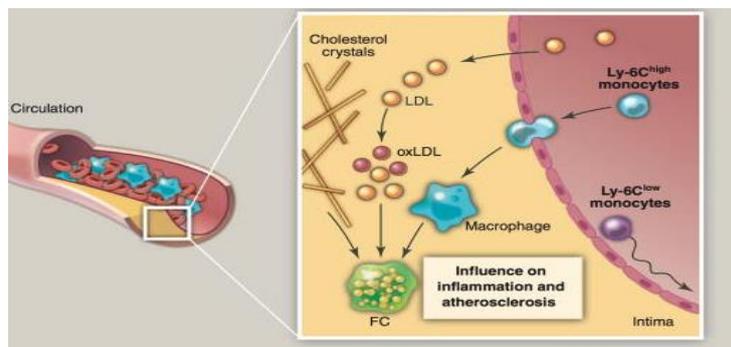


Figura 2. Esquema formación de la aterosclerosis donde se ven implicados los macrófagos, que fagocitan el LDL oxidado y los cristales de colesterol (13)

¿Existe tratamiento?

Actualmente no existen tratamientos farmacológicos específicos para el tratamiento de la aterosclerosis, aunque sí existen métodos quirúrgicos, a pesar de ello la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares sigue siendo un gran problema. La enfermedad puede desarrollarse por hiperlipidemias, que suelen tratarse con estatinas, con fibratos (como fenofibrato o gemfibrozilo), ácido nicotínico (como la niacina), sequestradores de ácidos biliares, ezetimiba u omega-3. El 61% de los acontecimientos cardiovasculares no suelen solucionarse tras tratamiento con estatinas. Además de la hiperlipidemias, habría que tratar otros factores de riesgo como la HTA, el sedentarismo, el consumo de alcohol, el tabaquismo, etc. Con todo esto podríamos deducir una necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para evitar el

desarrollo de la aterosclerosis o, al menos, para estabilizar la placa de ateroma y evitar las posibles complicaciones (12) (14) (15).

1.2.3. Infarto de miocardio

Las enfermedades cardiovasculares tienen una alta mortalidad en todo el mundo, y aún más en pacientes mayores de 65 años puesto que el miocardio se deteriora y los miocitos mueren (16). La función del corazón es bombear sangre a los distintos órganos y tejidos. El volumen de sangre que entra en el ventrículo previamente a la contracción se le conoce como volumen diastólico. El volumen que expulsa posterior a la contracción se le conoce como volumen sistólico, que depende de tres factores: precarga, contractibilidad y poscarga. El infarto de miocardio tiene lugar por una oclusión a largo tiempo de la arteria coronaria impidiendo que el tejido cardíaco se oxigene y se nutra, todo esto da lugar a una necrosis. Algunos factores de riesgo para sufrir un IAM son: la obesidad, el sedentarismo, genética, hipercolesteronemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, etc. (17).

¿Existe tratamiento?

Aunque existe tratamiento para evitar complicaciones y ayudar a la recuperación tras un infarto de miocardio, existe una alta prevalencia y mortalidad de la enfermedad. Algunos tratamientos son los antiplaquetarios (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), la aspirina, inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán, por ejemplo), heparina no fraccionada, antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, etc. Todo esto conlleva a una cardioprotección para evitar en la medida de lo posible la aparición del infarto de miocardio o su reincidencia (18).

1.2.4. Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es una enfermedad que afecta a los vasos que irrigan el cerebro. Actualmente constituye la segunda causa mortal (siendo responsable de 10 millones de muertes y/o hospitalizaciones anuales mundiales) y la tercera causa de discapacidad en el mundo. El 80% de los accidentes cerebrovasculares se deben al taponamiento de los vasos sanguíneos (accidente cerebrovascular isquémico) y el 20% restante se relaciona con la ruptura del vaso (accidente cerebrovascular hemorrágico) (19) (20).

La obstrucción de los vasos sanguíneos cerebrales producen un daño debido a la liberación excesiva de glutamato (el glutamato produce excitotoxicidad por una sobreestimulación de los receptores del glutamato, NMDA Y AMPA) debido a la falta de energía y saturación del gradiente iónico. Se produce una entrada masiva de iones de calcio por el glutamato a través de los receptores NMDA que conducen a una activación de una cascada excitotóxica, activando enzimas dependientes de calcio, conduciendo a la muerte celular, disfunción mitocondrial y apoptosis o necrosis celular. Todo esto junto con una respuesta inflamatoria implica una

reacción a nivel local, la llegada de células a través de la sangre y síntesis de mediadores proinflamatorios (citoquinas, quimiocinas, proteasas, ROS y moléculas de adhesión).

¿Existe tratamiento farmacológico?

El único tratamiento farmacológico que puede utilizarse son los antitrombóticos para disminuir esa oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales aunque menos del 5% de los pacientes reciben el tratamiento puesto que poseen poco tiempo para actuar. Actualmente se usa la trombectomía mecánica (extracción del trombo mecánicamente).

La lesión cerebral traumática es un daño causado por un trauma repentino que suele ser producido por lesiones en la cabeza: lesiones abiertas, cerradas, penetrantes, etc., producidas frecuentemente por accidentes de tráfico, armas de fuego o caídas. La lesión cerebral traumática posee características fisiopatológicas similares a las del accidente cerebrovascular, y es por ello que se abordan ambas patologías del mismo modo (19).

La vasculatura a nivel del cerebro tiene dos papeles importantes: (i) cubrir las demandas nutricionales y de oxígeno de las neuronas mediante una regulación del flujo sanguíneo a nivel cerebral y (ii) mantener un ambiente extracelular correcto en el cerebro evitando el paso de sustancias tóxicas y otras moléculas (como algunos fármacos) por la barrera hematoencefálica. Cuando el flujo sanguíneo cerebral no es el adecuado, comienza la hipoxia cerebral (falta de oxígeno en el cerebro) que puede desarrollar alteraciones importantes a nivel neuronal en un corto periodo de tiempo (segundos o minutos). Por ello, el flujo cerebral está firmemente controlado por mecanismos como feed-forward, que son activados previamente a una falta de oxígeno. En cuanto existe una alteración en todo el sistema cardiorrespiratorio (como una hipertensión arterial, hipotensión arterial, concentración sanguínea de los gases, etc), o aumenta la actividad neuronal (y por tanto la demanda de oxígeno) produce una activación de los mecanismos reguladores cerebrovasculares. Otro mecanismo regulatorio es el “reflejo de Cushing” que se activaría en caso de agotamiento de la regulación directa (feed-forward y neurovascular) (21).

De entre todas las enfermedades cardiovasculares, concretamente las enfermedades coronarias y enfermedades cerebrovasculares ocupan los primeros lugares. La diferencia de mortalidad en los distintos países puede deberse a las distintas acciones preventivas, los factores de riesgo, envejecimiento de la población, factores ambientales, y a la transición epidemiológica, demográfica y socioeconómica. Asimismo, también pueden existir diferencias dentro de una misma población, tales como el sexo (ya que el sexo femenino tiene mayor prevalencia que el masculino), estilos de vidas (tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo), enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad) (2).

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo de revisión es analizar el potencial uso de los fármacos cannabinoides para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes parciales:

- Hacer una revisión las principales enfermedades cardiovasculares por su prevalencia, considerando si existe un tratamiento específico o no.
- Hacer una revisión del papel del sistema endocannabinoide en la regulación de la fisiopatología de ECVs.
- Revisar los potenciales fármacos cannabinoides para el tratamiento de ECVs.
- Estudiar los medicamentos actualmente comercializados que contienen fármacos cannabinoides.

3. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre el uso de los cannabinoides en enfermedades cardiovasculares.

Dicha revisión se ha basado en la búsqueda en las principales bases de datos científicas: Pubmed, Google Academic y Scopus.

La biblioteca de la universidad de Sevilla también me ha servido de ayuda para la búsqueda de algunos artículos.

Las palabras claves utilizadas han sido: cannabinoids, cardiovascular, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, stroke brain.

Los artículos empleados han sido previamente filtrados, la mayoría, entre los años 2014-2018, aunque algunos artículos previos al año 2014 también resultaron interesantes. No se han considerado resúmenes de congresos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Si analizamos los resultados de búsqueda desde la base de datos Scopus, utilizando las palabras claves “cannabinoids AND cardiovascular” y filtrando desde el año 2010 hasta 2017, podemos observar que el uso de los cannabinoides en enfermedades cardiovasculares presenta mayor interés en el año 2016 (Figura 3).



Figura 3. Representación de número de documentos publicados por año

Los autores más relevantes son: Pacher, P., Di Marzo, V y Malinowska B (Figura 4).

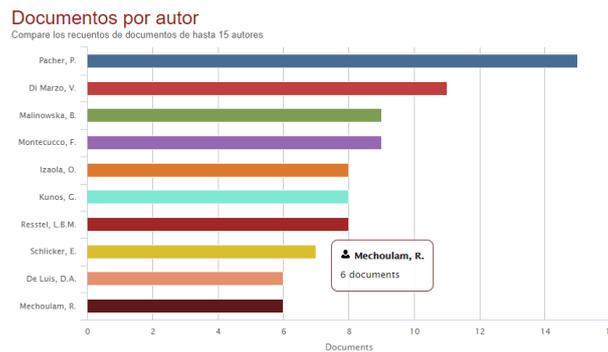


Figura 4. Representación de número de documentos publicados por autor

Los países donde más artículos se han publicado relacionado con el uso de los cannabinoides en enfermedades cardiovasculares han sido: Estados Unidos, Italia, Reino Unido, Alemania, ocupando España el quinto lugar (Figura 5).

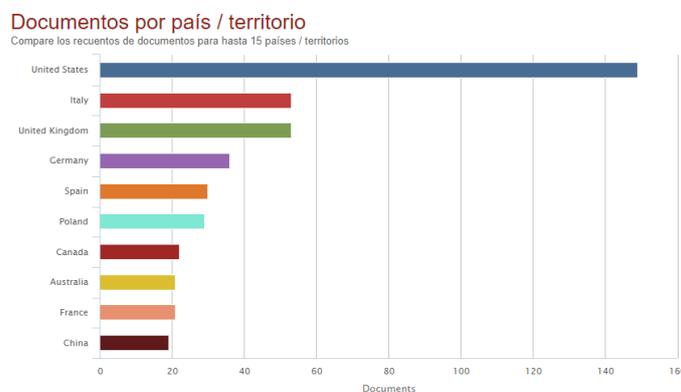


Figura 5. Representación de número de documentos publicados por país

Las áreas donde se ha reflejado un notable interés en el uso de los cannabinoides en enfermedades cardiovasculares han sido en Medicina (67.5%), Farmacología (39.0%) y bioquímica (31.1%) (Figura 6).

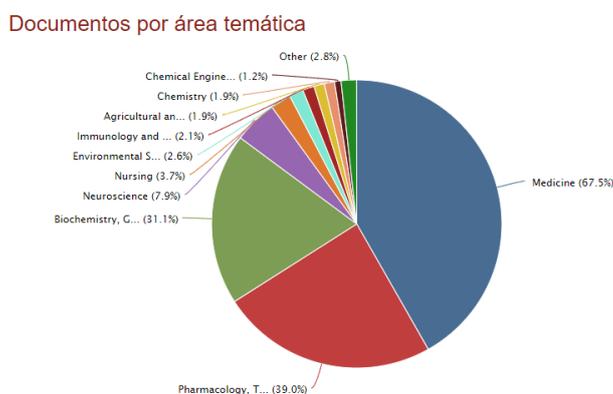


Figura 6. Representación de número de documentos publicados por área

Todo ello, demuestra que el interés del empleo de fármacos cannabinoides en el tratamiento de ECV es consistente, no puntual.

4.1. Cannabinoides

Existen 400 sustancias químicas distintas aisladas de *Cannabis Sativa*, siendo los cannabinoides los componentes activos, sustancia medicinal y psicoactiva (22).

Los cannabinoides se consideran sustancias narcóticas según la Convención Única de Naciones Unidas y en la mayoría de los países es ilegal su uso, aunque en algunos otros países como Canadá, EEUU (23 estados y Washington DC) y los países bajos se usa con fines terapéuticos para disminuir las percepciones del dolor, como tratamiento paliativo o para algunos trastornos neurodegenerativos. Sin embargo se ha estudiado que el uso temprano, con altas dosis y duración del tratamiento, está íntimamente relacionado con problemas a nivel ocupacional, social y psicológico (23).

Por otra parte, se conoce como cannabis medicinal al uso del cannabis con fines terapéuticos, bien para tratar enfermedades o bien para aliviar síntomas de dichas enfermedades (24).

Se ha visto que los efectos que producen los cannabinoides en el organismo pueden deberse principalmente a dos principios activos: Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (24)(25).

Los cannabinoides son moléculas activas que pueden llegar a producir multitud de efectos en los órganos y células. Su diana farmacológica son los receptores CB1 y CB2 principalmente, aunque más adelante veremos otros receptores implicados en los efectos de los fármacos con principios activos cannabinoides (26).

4.2. Sistema endocannabinoide

El organismo posee receptores CB1 y CB2 de forma natural, concretamente, los receptores CB1 se encuentran principalmente en neuronas centrales y periféricas y los receptores CB2 principalmente en las células del sistema inmunológico. En este contexto cabe destacar que los receptores CB1 son los receptores acoplados a proteínas G más abundantes en el SNC (Tabla 1) (8).

Localización receptores CB1	Estructura	Función principal
Sistema Nervioso Central	Hipocampo	Almacenamiento de memoria
	Cerebelo	Coordinación funciones motoras, postura y equilibrio.
	Ganglio basal	Control del movimiento, aprendizaje y cognición.
	Hipotálamo	Regulación térmica, neuroendocrina y apetito, aprendizaje, memoria y estrés.
	Núcleo del tracto solitario	Regulación náuseas/vómitos.
	Núcleo de las terminaciones simpáticas	Regulación de la resistencia de los vasos sanguíneos
	Médula espinal	Nocicepción
Periferia	Órganos linfoides	Células modificadas e innatas del sistema inmune
	Células vasculares del músculo esquelético	Control de la presión arterial
	Miocardio	Cardioprotección
	Duodeno, íleon, plexo mesentérico	Control del vómito
	Células del músculo liso del pulmón	Broncodilatación
	Músculo ciliar ocular	Presión intraocular
	Tejido hepático	Pro-fibrogénico
	Células inflamatorias (macrófagos y linfocitos)	Antiinflamatorio
Localización receptores CB2	Estructura	Función principal
Sistema Nervioso Central	ARNm de células granulares cerebelares	Coordinación de funciones motoras
Periferia	Tejido linfoide	Células mediadas e innatas inmunológicas
	Terminales nerviosos periféricos	Sistema periférico nervioso
	Retina	Presión intraocular
	Tejido hepático	Anti-fibrogénico

Tabla 1. Localización de los receptores CB1 Y CB2, estructura donde se encuentra y funciones que desempeña (27)(8)

El receptor CB1 neuronal juega un importante papel dentro del sistema endocannabinoide por diversos motivos:

1. Los receptores CB1 se encuentran en los terminales neuronales centrales y periféricos.

2. Estos receptores median la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores como la acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, d- aspartato y colecistoquinina.
3. Los endocannabinoides sirven como mensajeros sinápticos retrógrados, es decir, que se liberan de las células postsinápticas, y su activación finalmente amortigua la liberación de neurotransmisores presinápticos.

Por otro lado, el receptor CB2 de células inmunes también puede jugar un papel importante ya que modifica la liberación de citoquinas y también influye en la migración de las células inmunes ante una reacción inmunológica, dentro o fuera del sistema nervioso central, es decir, tiene un importante papel antiinflamatorio que va a tener utilidad en algunas enfermedades (28).

El organismo sintetiza cannabinoides de forma endógena (los endocannabinoides), de los cuales los primeros en conocerse fueron la N -araquidonoiletanolamina (anandamida) y 2-araquidonoilglicerol. La síntesis de dichos endocannabinoides se regula en función de las elevaciones de calcio intracelular.

Los fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos poseen efectos similares a los endocannabinoides acoplándose a los receptores cannabinoides ya descritos. Dicho efecto será uno u otro dependiendo de la dosis que se administre, la localización de los receptores, etc.

No solo se estudia la activación de dichos receptores, sino que también está en investigación el efecto que produce su inactivación y la modulación de los niveles de endocannabinoides mediante el bloqueo de su degradación (Tabla 2) (29).

Agonistas	Ligando	Selectividad
Endógenos	Anandamida (AEA)	CB1>CB2
	2-Araquidonil-glicerol (2AG)	CB1
	Palmitoiletanolamina	CB2?
	Éter Noladin	CB1>CB2
	Virodamina	CB2
Cannabinoides clásicos	Δ 9-THC	CB1>CB2
	Δ 8-THC	CB1>CB2
	Dronabinol	CB1>CB2
	Cannabidiol (CBD)	CB1 y CB2
	HU-308	CB2
	JWH-133	CB2
	Dexanabinol (HU-211)	No enlaza con CB1/CB2
	HU-210	CB1>CB2
	Nabilona	CB1>CB2
	Levonantradol	CB1>CB2
Cannabinoides no-clásicos	CP-55940	CB1>CB2
Aminoalquilindoles	R(+)-WN55,212-2	CB1>CB2
	S(-)-WN-55213	Baja afinidad
Otros	Jwh-015	CB2

Antagonistas	Ligando	Selectividad
Arvanil		CB1
Antagonistas	Rimonabant (SR-141716A)	CB1
	SR-144528	CB2
	AM-630	CB1>CB2

Tabla 2. Agonistas y antagonistas de los receptores CB1 Y CB2, y afinidad por dichos receptores

(27)

Actualmente está en el punto de investigación agonistas como el Dronabinol, la Nabilona, 2-AG y AEA, y antagonistas como el Rimonabant (29).

4.3. Receptores implicados

El sistema endocannabinoide está compuesto de receptores cannabinoides y los endocannabinoides que interactúan del mismo modo que lo hacen una cerradura y su llave (Figura 7). Los receptores cannabinoides son proteínas de membrana celular que actúan como la cerradura de los endocannabinoides, ligandos endógenos de naturaleza lipídica producidos por las distintas células corporales, que actúan como una llave perfecta que se une a los receptores. Los dos principales receptores que componen el sistema endocannabinoide son los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2. A continuación, describiremos cada uno de ellos.

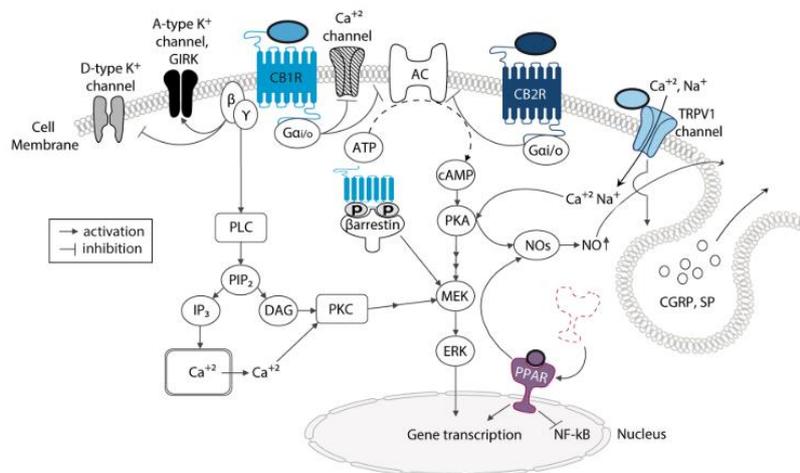


Figura 7. Esta figura recoge la acción de los receptores CB1, CB2, TRPV1 y PPAR implicados en la acción de los cannabinoides (8)

4.3.1. Receptores CB1

Los receptores CB1 pertenecen a la superfamilia de GPCR (receptores acoplados a proteínas G) en disposición heptahelicoidal con dominios transmembranas conectados por regiones de bucle con extremo amino terminal extracelular y carboxi terminal intracelular (22).

El receptor CB1 se puede acoplar a tres tipos de proteínas G: G_i/o, G_s y G_q.

Desde hace 20 años han sido estudiados agonistas y antagonistas de este receptor (endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos). La modulación de estos receptores han demostrado que pueden ser útiles desde el punto de vista terapéutico aunque la investigación todavía tiene un gran trabajo por delante con respecto a los efectos adversos que se producen.

Aunque se ha demostrado que este receptor participa en funciones como el dolor, aprendizaje, memoria, apetito, ansiedad y depresión, en este trabajo nos centraremos en la relevancia de estos receptores en las enfermedades cardiovasculares (30).

La activación de CBR1 provoca una inhibición de la adenilatociclasa, inhibición de los canales de calcio de tipo L y una activación de la MAPK y de los canales de potasio.

Concretamente, una **activación de los receptores cannabinoides 1** tiene los siguientes efectos:

- En células de la musculatura lisa vascular: disminuye las corrientes de los canales de calcio de tipo L que darán lugar a una vasodilatación ya que una entrada de calcio produce contracción de la musculatura. Si se ven inhibidos los canales de calcio en el músculo, este permanece en estado de relajación.
- En las células endoteliales, sin embargo, la activación de CB1R estimula la afluencia de Ca^{2+} (estimulando de esta manera la liberación de óxido nítrico dependiente de calcio, produciendo un efecto vasodilatador), potasio y, a su vez, activa la cascada de MAPK (implicada en la síntesis de citoquinas, regulación de la transcripción y diferenciación celular), desempeñando un papel en el crecimiento y la proliferación de las células endoteliales que se suma al efecto hipotensor por vasodilatación.
- En las terminaciones presinápticas, el CB1R suprime la liberación de varios neurotransmisores (como dopamina, noradrenalina, glutamato, y serotonina) y sustancias neuroactivas, que tendrá importancia en el uso de los cannabinoides en enfermedades relacionadas sobretodo con el SNC.
- En el miocardio: los receptores CBR1 se ven implicados en la inhibición de la acetilcolina dando lugar a taquicardia y disminución de la contractibilidad del músculo auricular (8).

Estos efectos dependen siempre de la dosis de cannabinoides utilizada: a dosis bajas produce taquicardia y aumento de la presión arterial, y a dosis altas produce hipotensión, bradicardia y vasodilatación de las arterias coronarias (31).

4.3.2. Receptores CB2

Los receptores CB2 son más desconocidos que los receptores CB1. Se ha visto que los receptores CB2 están también acoplados a proteínas G, pero en este caso solo se ha visto que está acoplado a proteína Gi. Los receptores CBR2 se encuentran principalmente en las células del sistema inmunológico pero también podemos encontrarlos en otros lugares como en el endotelio

vascular, miocardio, células de la musculatura lisa vascular y células inflamatorias (linfocitos, macrófagos y neutrófilos). Están muy implicados en la inmunomodulación, pero también en la neuromodulación (de hecho, como veremos más adelante, tiene utilidad en el Alzheimer y en la enfermedad de Huntington). La activación inhibe a la adenililciclasa (los cannabinoides disminuyen el AMPc intracelular que normalmente está aumentado cuando se activan los linfocitos, produciendo de este modo efectos inmunosupresores), al igual que ocurre con los CBR1, y a la activación de MAPK, así como la regulación de los receptores de calcio y potasio (Figura 8).

Sin embargo, a diferencia de los CB1R, los CB2R no están implicados en la regulación de los canales iónicos y, por ello, los aumentos de las concentraciones de calcio en el citosol mediados por este receptor son menos notables. Existen estudios que defienden que los receptores CBR2 no producen bradicardia e hipotensión, pero sí están implicados en reducción en la formación de la capa íntima, células de la musculatura lisa, formación de células proinflamatorias y su adhesión (32)(33) (8).

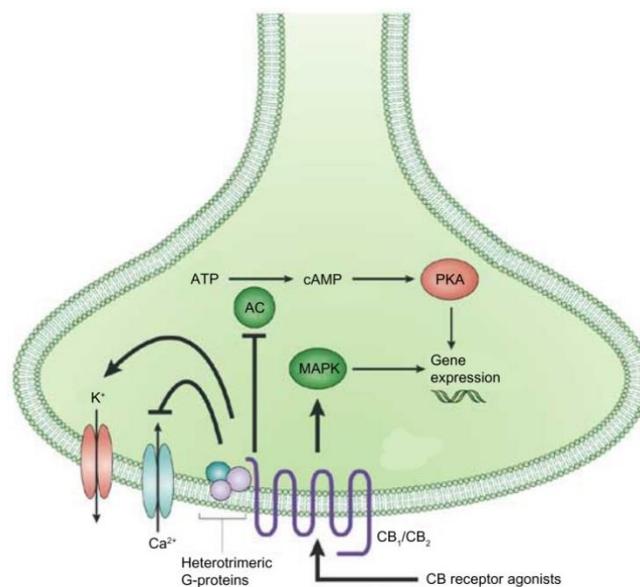


Figura 8. Efecto de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en la adenilato ciclasa, MAPK, receptores de calcio y de potasio (32)

4.3.3. Otros receptores

- **Receptor 18 acoplado a proteína G cannabidiol (GPR18):** Es un receptor acoplado a proteína Gα i / o. Algunos agonistas de este receptor son: NAGly (ácido graso endógeno sin actividad en los receptores CB1 y CB2), THC y CBD. Podemos encontrarlo en el endotelio y en la médula ventrolateral rostral (RVLM). La activación de este receptor viene dada por el acoplamiento con la proteína Gα i / o y produce inhibición de la adenilato ciclasa, disminuyendo la concentración de AMP cíclico en RVLM,

- contribuyendo a la reducción de la presión arterial. En el endotelio modifica la movilización de las células endoteliales (34)(35).
- **TRPV1:** Este tipo de receptor lo podemos encontrar en los nervios del miocardio, células endoteliales, células de la musculatura vascular (VSMCs) y en las plaquetas. Este receptor es un canal catiónico no selectivo, es decir, que puede responder frente a H⁺, Na⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺. Se activa por derivados araquidónicos (Ej: AEA), N-arachidonyldopamine (NADA) y fitocannabinoides (Δ 9-THC y CBD) y su activación conlleva una acción en el endotelio y nervios sensoriales mediante la fosforilación de la proteína quinasa A (PKA) y la enzima nitrato oxidasa endotelial (aumentando los niveles de óxido nítrico produciendo el efecto vasodilatador). Algunos agonistas clásicos para los receptores CB1 Y CB2 no interaccionan con este receptor, como por ejemplo 2-AG, HU-210, CP55940 o WIN55212-2. Existen estudios que defienden la implicación de este receptor en la estimulación de elementos proinflamatorios (interesante en la aterosclerosis), funciones mitocondriales, vasorelajación (por tanto, disminución de la presión arterial) y preservación de la estructura y función del miocardio (lo cual resulta interesante en el infarto de miocardio) (8).
 - **PPAR:** es el receptor activado por proliferador de peroxisoma. Dentro de esta familia de receptores podemos encontrar tres: PPAR α , PPAR β /PPAR δ y PPAR γ . Los tres tipos se expresan en las células cardíacas, endoteliales y CMLV. También podemos encontrar PPAR γ en el nervio vago, cuyo papel en el sistema cardiovascular aún se desconoce. Esta familia forma parte de los receptores de factores de transcripción activados por ligando, es decir, dimerizan al receptor X retinoide (RXR), un receptor nuclear cuya activación viene por el ácido retinoico, uniéndose a zonas concretas del ADN induciendo la transcripción de genes implicados en el control del metabolismo lipídico, diferenciación celular y en la inflamación. Estos receptores van a tener un extremo amino terminal y un extremo carboxilo terminal, con un dominio de unión al ligando y uno de unión al ADN, y una región bisagra que le permitirá flexibilidad. En este caso, el receptor PPAR comparte con los receptores CB1 y CB2 algunos agonistas: AEA, 2-AG, fitocannabinoides (Δ 9-THC y CBD) y los cannabinoides sintéticos CP55940 y WIN55212-2. Los receptores PPAR están implicados en la remodelación cardíaca, función contráctil, modulación de la PA (por modulación de la actividad de la óxido nítrico sintasa, inhibición del receptor de angiotensina I, de IL-6, y COX-2), efectos antiinflamatorios (puesto que inhibe la transcripción del factor de NF- κ B, que regula la transcripción de genes proinflamatorios). Los efectos que produce la activación de PPAR por AEA y NADA están

modulados por la producción de óxido nítrico y por la acción de la superóxidodismutasa (SOD) (36) (8).

Los cannabinoides tiene múltiples usos (figura 5), de entre los cuales en este trabajo nos centraremos en los cardiovasculares (infarto de miocardio, aterosclerosis, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular), aunque también vamos a mencionar algunos otros para tener una idea global (enfermedades neurodegenerativas, dolor, esclerosis múltiple, fibrosis hepática, etc.).

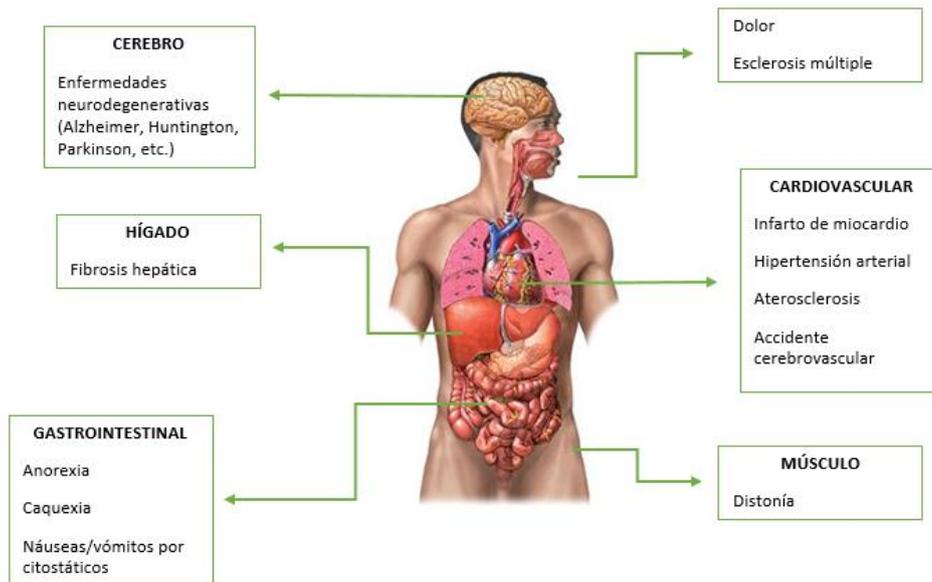


Figura 5. Esquema de los usos de los cannabinoides estudiados hasta el momento. Figura modificada de <https://www.pinterest.es/pin/669347563341159642/>

4.4. Potencial uso de los cannabinoides en el sistema cardiovascular

Como ya hemos visto anteriormente, el organismo posee un sistema endocannabinoide cuyos receptores más conocidos son: CB1 y CB2. Además de estos receptores, se ha visto que los receptores TRPV1, PPAR y GPR18 también están implicados en el sistema cardiovascular. De entre todos los ligandos descritos anteriormente, los estudios se centran principalmente en anandamida (AEA) y 2-arachidonoylglycerol (2AG) (8). Resulta interesante mencionar los mecanismos de degradación o metabolización de AEA puesto que nos puede interesar inhibir su degradación:

- Degradación por hidrólisis producida por la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH).
- Citocromo P450 (CYP450).
- Oxidación por Ciclooxygenasa 2 (COX2).
- Lipooxygenasa (LOX) (33).

Hasta ahora se han estudiado los cannabinoides como utilidad terapéutica en el dolor, para aumentar el apetito, en la esclerosis múltiple, los desórdenes en el movimiento, etc., pero se ha visto que estos también tienen efectos en el sistema cardiovascular, como para la HTA, infarto de miocardio, aterosclerosis y accidente cerebrovascular (8).

4.4.1. Hipertensión arterial

El flujo sanguíneo hacia los distintos órganos y tejidos llevan todos los nutrientes y oxígeno necesario para su supervivencia a través de arterias y redes vasculares. La presión arterial debe mantenerse en los valores correctos para mantener todas las necesidades metabólicas cubiertas. El sistema endocannabinoide desempeña un papel esencial en la regulación de la presión arterial en personas con hipertensión.

En el primer estudio in vitro que se realizó con AEA y THC en la arteria de los conejos se vio que producía una relajación vascular a altas dosis. Desde que esto se descubrió, se abrió camino al uso de los cannabinoides en la hipertensión, aunque algunos cannabinoides producen vasoconstricción dependiendo del lugar donde se encuentre el receptor y de la dosis administrada.

En personas hipertensas, la cantidad de receptores CB1 aumentan notablemente en el médula ventrolateral rostral (RVLM), en el miocardio, y, junto con los receptores CB2, en el endotelio aórtico, lo cual apoya a la idea de la implicación del sistema endocannabinoide en esta enfermedad (8).

Receptores CB1

En algunos estudios con ratas hipertensas se vio aumentada la expresión de los receptores CB1 en el miocardio y en el endotelio aórtico así como la sensibilidad de dichos receptores. Todo esto nos conduce a la posibilidad de pensar en una vía terapéutica basado en fármacos cannabinoides, pero actualmente debido a sus efectos adversos psicótrópos esto no es posible. La estimulación de los receptores CB1 con altas dosis de cannabinoides reducen la presión sanguínea ya que disminuye la contractibilidad cardíaca y la resistencia vascular: un agonismo de los receptores CB1 por AEA, NADA, OEA, oleamida, CP55,940, WIN55212-2 y HU-210 produce vasorelajación en arteria renal, mesentérica, oftálmica y cerebral (probablemente por la disminución de las corrientes de calcio en las células de la musculatura lisa), pero esto no ocurre con todos los agonistas. Así mismo el efecto que producen la activación de los receptores CB1 depende de su localización, además de su dosificación: un ejemplo claro es el tronco cerebral (RVLM) que en personas hipertensas produce un aumento de la PA, de la frecuencia cardíaca y de la actividad nerviosa cardíaca. Por contra en el núcleo paraventricular produce un descenso de la PA, de la frecuencia cardíaca y de la actividad nerviosa simpática.

2-AG, otro agonista de estos receptores, contrarresta el efecto vasoconstrictor provocado por la angiotensina II, disminuyendo de esta manera la presión arterial, mediado por los receptores CB1. La administración de 2-AG a ratas produce, a altas dosis, hipotensión, por bloqueo en la liberación de noradrenalina, y, a bajas dosis, taquicardia, por bloqueo en la liberación de acetilcolina. Este efecto puede ser regulado por la activación de los receptores CB1.

El cannabidiol, agonista de los receptores cannabinoides, reduce la PA a altas dosis y aumenta la frecuencia cardíaca a bajas dosis. Este efecto producido puede bloquearse cuando se emplea un antagonista de los receptores CB1 (indicando la relevancia de este receptor en la modulación de la PA), cuando se elimina el endotelio (indicando la localización de estos receptores) o se bloquea a la enzima óxido nítrico sintasa (indicando el papel vasodilatador del óxido nítrico).

El antagonismo de los receptores CB1 en personas hipertensas dieron lugar a un aumento de la presión arterial puesto que aumentaron la vasoconstricción.

Por otro lado, para aumentar los niveles de endocannabinoides podemos bloquear su degradación por enzimas FAAH (ácido graso amida hidrolasa). Actualmente se ha conseguido utilizar URB597 como analgésico y ansiolítico, mediado por los receptores CB1, sin causar esos efectos adversos (Ej: hipotermia y catalepsia). La inhibición de la degradación de anandamida (endocannabinoide agonista del receptor CB1) normaliza la presión sanguínea de forma prolongada (aunque inicialmente produzca una elevación de la presión arterial, posteriormente produce hipotensión de forma prolongada) a través de un receptor acoplado a proteína Gi/Go, dicho efecto puede verse inhibido con SR141613 pero no por otros antagonistas de los receptores CB1.

El uso de los inhibidores FAAH supone un gran interés farmacológicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial aunque se deben tener muy en cuenta la neurotoxicidad. Por ejemplo, el inhibidor FAAH URB597 aumenta la concentración de AEA y, produce un efecto cardiovascular interesante: disminuyen la PA, mejora la hipertrofia ventricular, previene la remodelación vascular y disminuye el efecto vasoconstrictor así como la contractibilidad y la resistencia vascular, sin afectar a la frecuencia cardíaca, efectos similares a los de la AEA (a excepción de que la AEA produce bradicardia cuando se administra crónicamente a altas dosis). Estos efectos se deben a disminución del tono simpático por inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores.

Por tanto, podríamos concluir que los receptores CB1 en la vasculatura regulan la vasodilatación y en el corazón regulan el ionotropismo negativo (reducción de la fuerza de contracción), ambos efectos implicados en la hipotensión regulada por la anandamida (37) (38) (8).

Receptores CB2

Los antagonistas de los receptores CB2 no juegan ningún papel en los niveles de PA.

La administración del agonista sintético HU-308 demostró ser selectivo para CB2 porque su efecto se vio inhibido por un antagonista CB2 SR-144528 pero no por un antagonista CB1 SR-141716^a, lo cual nos informa sobre la selectividad que tiene dicho agonista con los receptores CB2. HU-308 demostró poseer efectos hipotensores, analgésicos y antiinflamatorios lo cual nos conduce al estudio de nuevos cannabinoides que puedan ser útiles para el tratamiento de la hipertensión (39).

Por otro lado, la administración del agonista CB2R AM1241 al roedor demostró tener un efecto antiinflamatorio, disminución de la producción de colágeno, angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y mejora de la presión arterial, aunque no se han probado en humanos pero podría resultar beneficioso (40) (8).

La anandamida es un agonista no solo del receptor CB1, sino también del receptor CB2 aunque de una manera más débil. La anandamida está relacionada con un aumento del calcio citosólico y mitocondrial, lo cual conduce a un aumento en las concentraciones de óxido nítrico dependiente de calcio. El óxido nítrico endotelial es un potente vasodilatador, por tanto, la estimulación de los receptores CB2 por la anandamida produce una vasodilatación y por consiguiente una disminución de la presión arterial (41).

Receptores PPAR

Los receptores PPAR están en el punto de mira para muchos investigadores como candidato para la hipertensión arterial, puesto que se ha visto que en pacientes hipertensos existe una modulación de los receptores PPAR α y PPAR γ en la aorta, arterias mesentéricas y en células endoteliales. La estimulación de la familia PPAR produce una disminución de la presión arterial. El fenofibrato (fármaco utilizado para disminuir los niveles de triglicéridos y VLDL) es un agonista de los receptores PPAR α y se ha visto que disminuye la PA en pacientes hipertensos sensibles a la sal. El agonista GW0742 del receptor PPAR β y PPAR δ dan lugar a una disminución de la PA y de la frecuencia cardíaca en hipertensos, al igual que los agonistas CB1 y CB2 cuando administramos altas dosis de un agonista. El agonista pioglitazona (fármaco de la familia de las tiazolidindionas utilizado para la diabetes) del receptor PPAR γ disminuyen también la PA en pacientes hipertensos. Existen ensayos clínicos donde se ha estudiado el uso de este medicamento en pacientes diabéticos hipertensos, pero los resultados todavía no están disponibles.

Para valorar la importancia que tienen los receptores PPAR γ , hay que recordar que uno de los medicamentos más utilizados en la hipertensión son los antagonistas de la angiotensina II, que también estimulan el receptor PPAR γ .

Aunque existen muchos estudios preclínicos y clínicos que defienden el uso de los fármacos agonistas de los receptores PPAR, se ha visto la gravedad de los efectos adversos que se

producen (tumores en determinados órganos) y esto ha retrasado mucho el avance terapéutico en esta línea (42)(8).

Receptores TRPV1

La activación de los receptores TRPV1 por la AEA dan lugar a un efecto hipotensor (aunque los estudios todavía no estén del todo claro ya que se han empleado diferentes modelos de animales con hipertensión y se han usado diferentes estructuras análogas a la AEA), y remodelación del miocardio en personas hipertensas. La capsaicina incrementan la fosforilación de la proteína quinasa A (PKA) y óxido nítrico sintasa, esto conlleva a la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, dependiente de calcio. El efecto que se produce es una relajación del endotelio y, por tanto, vasorelajación cuando las concentraciones son superiores a 10 micras y disminución de la presión arterial. Mejorando de esta manera la función endotelial y proporcionando un futuro prometedor para la farmacoterapia de la hipertensión (43)(33)(8). Actualmente no se han hecho ensayos clínicos con fármacos cannabinoides, excepto con los receptores PPAR, por diversas razones: en los ensayos preclínicos en animales se han utilizado distintos estados de animales (anestesiados y conscientes) y especies de animales, dando lugar a diferentes resultados, también se han utilizado distintas vías de administración (vía central y vía periférica), la dificultad de la señalización del sistema cannabinoide y, como hemos mencionado anteriormente, la presencia de efectos adversos graves en los ensayos preclínicos realizados en los ensayos con rimonabant (fracaso provocado por la unión del fármaco a otros lugares del cerebro) o el inhibidor FAAH BIA-10-2474 (fracaso provocado por la actividad fuera de su diana, en el metabolismo lipídico neuronal). Otros inhibidores FAAH, como PF-04457845, han resultado ser seguros (8).

El hecho de que todavía no se estén usando medicamentos con principios activos cannabinoides para el tratamiento de la hipertensión arterial es por la gravedad de los efectos adversos que produce. Se está intentando focalizar la atención en los receptores CB1 periféricos selectivos para el tratamiento de la hipertensión sin que lleguen a tener esos efectos secundarios a nivel del sistema nervioso. Aunque también resulte interesante el estudio de los receptores CB2 para prevenir la aparición de la hipertensión puesto que tiene un poder antifibrogénico, hay que tener especial precaución porque se distribuye a nivel del sistema nervioso central y puede producir efectos secundarios graves.

Actualmente la investigación se centra en los fármacos agonistas de los receptores PPAR antidiabéticos comercializados en pacientes sanos, solos o en combinación con otros fármacos, para el estudio del efecto antihipertensivo (42) (8).

4.4.2. Aterosclerosis

Como ya hemos visto en apartados anteriores, la aterosclerosis se caracteriza por una disminución del calibre de los vasos que dará lugar a una disminución del aporte de sangre al órgano (cerebro, corazón, riñón y extremidades inferiores). El sistema endocannabinoide juega un papel importante en la aterogénesis, endotelio, CMLV y células inflamatorias.

Receptores CB1

Se ha visto en animales alimentados con una dieta rica en grasas y en el plasma de pacientes con enfermedad arterial coronaria la presencia de AEA y 2-AG aumentadas, aumento de los receptores CB1 en las CMLV (que puede estar relacionado por un aumento de AT1R (receptor de la angiotensina I) que estimula la síntesis de NADPH oxidasa y especies reactivas de oxígeno (ROS)), y en macrófagos. Esto nos indica la presencia del sistema endocannabinoide en la placa de ateroma y el uso de los cannabinoides en la aterosclerosis puede frenar la evolución de las placas de ateroma.

Un antagonismo de los receptores CB1 con Rimanobant no influyó en las dimensiones de las placas de ateromas y tampoco mejoró la función endotelial (de hecho, se relaciona con la formación de ROS) pero sí se conoce que el antagonismo de los receptores CB1 disminuye notablemente la síntesis de mediadores proinflamatorios (conlleva un aumento de los niveles de AMP cíclico intracelular y la fosforilación de JNK (quinasas activadas por MAPK)), provoca pérdida de peso en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, mejora los parámetros lipídicos en sangre, aumenta la adiponectina y disminuye la tasa de glucosa y hemoglobina glucosilada en pacientes con DMII (44).

Una estimulación de los receptores CB1 con AEA o HU-210 aumenta la síntesis de ROS y estimulación de MAPK, lo cual aumenta el daño producido en el endotelio (45) (46) (8).

Receptores CB2

El receptor CB2 también se expresa en el ateroma coronario humano, concretamente en las células T y macrófagos (8).

Se hizo un estudio donde se administró a los ratones $\Delta 9$ -THC y se vio que antagonizando los receptores CB2 con SR144528 se bloqueó las propiedades antiateroscleróticas de $\Delta 9$ -THC lo cual demuestra el papel tan relevante que juegan los receptores CB2 en el tratamiento de la aterosclerosis así como el papel de THC en el bloqueo de la evolución de la enfermedad sin producir efectos psicótrpos. Este efecto es dosis dependiente, por lo que a dosis mayores de

1 mg / kg / día el efecto es justo lo contrario permitiendo la progresión de la aterosclerosis (47) (46) (8).

La enzima monoglicérido lipasa (MGL) degrada al 2-AG, que actúa como agonista de los receptores CB1 y CB2. Por tanto, un bloqueo de dicha enzima aumenta la acción de los receptores CB2 como antiinflamatorio y estabiliza la placa de ateroma, lo cual nos puede interesar para futuras líneas farmacológicas (47).

Una estimulación de los receptores CB2 por JWH-133 o HU-308 disminuye el efecto inflamatorio del factor tumoral alfa (TNF- α) en las células endoteliales, disminución de moléculas de adhesión y quimiocinas, lo cual está implicado en la formación de las placas de ateromas como ya hemos visto previamente. Además, favorece la fagocitosis de las células apoptóticas, disminuye la proliferación y la migración de células musculares lisas, entre otras vías, por el TNF- α (8).

La mayor ventaja que nos puede proporcionar la activación de dicho receptor es la inhibición de la proliferación de las células T, de interferón- γ y el poder antiinflamatorio (48).

Receptores PPAR

El papel de los receptores PPAR en la aterosclerosis todavía no está muy claro, pero concretamente los receptores PPAR α y PPAR γ están regulados de forma positiva en placas de ateromas y la cantidad de dichos receptores está relacionado proporcionalmente con la gravedad de la lesión. Los lípidos oxidados activan los receptores PPAR α y PPAR γ , por tanto esto abre una puerta para regular la evolución de la aterosclerosis.

Los receptores PPAR α (cuyos agonistas son fenofibrato y pioglitazona) y PPAR γ (cuyos agonistas son GW7647 Y rosiglitazona) inhiben la formación de células espumosas por modulación del colesterol, disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias en células T. Sin embargo, una . Todo esto focaliza la atención en los receptores PPAR α y PPAR γ pero todavía no ha habido estudios preclínicos debido a los efectos secundarios que se producían (49)(8).

Receptores TRPV1

Los receptores TRPV1 también juegan un papel en la aterosclerosis. La activación de los receptores TRPV1 (receptor vaniloide 1) produce una autofagia impidiendo la producción de las células espumosas. La capsaicina inhibe la formación de células espumosas en CMLV e inhibe la inflamación en células endoteliales, disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. El aumento de la síntesis de óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de plaquetas a fibras de colágeno y a otras proteínas adhesivas (50)(8).

Por tanto, los receptores CB2 y TRPV1 son en principio los más eficaces y seguros para la aterosclerosis y se pretende avanzar con los receptores PPAR α y PPAR γ mejorando la seguridad (45)(47)(46)(8).

Los receptores CB2 y TRPV1 son en principio los más eficaces y seguros para la aterosclerosis y se pretende avanzar con los receptores PPAR α y PPAR γ mejorando la seguridad.

4.4.3. Infarto agudo de miocardio

El sistema endocannabinoide también está implicado en el infarto de miocardio porque tiene un efecto de cardioprotección ya que produce una serie de modificaciones en la glucólisis anaeróbica y oxidación de ácidos grasos que protege al miocardio de la necrosis. Como ya hemos podido mencionar en el apartado anterior, los cannabinoides producen vasodilatación, hipotensión y bradicardia a altas dosis, efecto beneficioso para contrarrestar las taquicardias producidas por la activación simpática que tiene lugar en el infarto de miocardio. Los cannabinoides han demostrado que producen una vasodilatación coronaria y cerebral ayudando a mantener el riego sanguíneo a los distintos órganos y tejidos, compensando la reducción del gasto cardíaco y el aumento de la vasoconstricción en el infarto de miocardio. El infarto agudo de miocardio produce una disfunción endotelial que dará lugar a un aumento de la resistencia periférica provocando, entre otras cosas, insuficiencia cardíaca congestiva (8).

Receptores CB1

Los receptores CB1 vasculares activados participan en la hipotensión que se genera posterior a un infarto de miocardio. El uso de agonistas selectivos de los receptores CB1 en infarto, como CB1R HU-210, previene los daños endoteliales y disminuye el número de arritmias ventriculares. Por el contrario aumenta la presión telediastólica (presión del ventrículo previamente a contraerse) del ventrículo izquierdo y aumenta las probabilidades de sufrir insuficiencia cardíaca. La estimulación de los receptores CB1 está regulado por AEA y 2-AG que han sido liberados por monocitos del torrente sanguíneo y por plaquetas. Se ha estudiado en animales el efecto que tendría la administración de 2-AG y AEA y se ha visto que reduce la extensión del infarto cuando se administra justo antes de la isquemia. Además, AEA reduce también las arritmias y por ello se deduce que los endocannabinoides poseen un efecto cardioprotector (51) (52) (53)(8).

El efecto hipotensor posterior a un IM puede deberse a una estimulación de los receptores CB1 en el endotelio y los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas simpáticas. La administración de un antagonista del receptor CB1 disminuyó la aparición de la hipotensión postinfarto y restableció los valores normales de la presión arterial, aunque empeoró la

disfunción endotelial y la mortalidad. Se ha visto en algunos estudios con ratas anestesiadas que SR141716A (Rimonabant) antagoniza el efecto hipotensor inducido por AEA y THC, así como la bradicardia. El antagonismo por Rimonabant de los receptores CB1 aumenta la concentración de noradrenalina (neurotransmisor que produce aumento de la frecuencia cardíaca). El uso de antagonistas de los receptores CB1, como el Rimonabant, reduce la extensión del infarto y produce una mejoría de la función del corazón (51)(52)(53)(8).

Receptores CB2

Por otro lado, los receptores CB2 juegan un papel importante como antiinflamatorio puesto que disminuye la concentración de sustancias proinflamatorias y la expresión de la HSP72 (proteína de choque térmico 72, que juegan un papel importante en el plegamiento de proteínas) que se encuentra en el corazón. Un agonista de los receptores CB1 y CB2, como WIN-55,212-2 y el cannabidiol, reducen también la extensión del infarto y las arritmias ventriculares, por tanto también tienen efecto cardioprotector.

Los agonistas selectivos de los receptores CB2 como el JWH-133 juegan un papel importante en la protección en la cardiopatía isquémica (49)(8).

Receptores TRPV1

La estimulación del receptor TRPV1 produce una liberación del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, un potente vasodilatador) y sustancia P (SP, péptido vasodilatador), y por ello el agonismo de dicho receptor posee un efecto protector en el infarto de miocardio.

La estimulación parasimpática de los receptores TRPV1, localizados en las terminaciones nerviosas vagales del ventrículo izquierdo, genera bradicardia, vasodilatación e hipotensión.

La capsaicina y otros agonistas poseen también un efecto cardioprotector cuando se usan antes del infarto de miocardio (49)(8).

Receptores PPARs

Dentro de esta familia, como ya hemos mencionado, están los receptores PPAR α , PPAR β / δ y PPAR γ y su agonismo dan lugar a una disminución de la gravedad del infarto de miocardio.

Agonistas de los receptores PPAR α y PPAR γ , como el Fenofibrato y Rosiglitazona (antidiabético de la familia de las tiazolidindionas), disminuyen la extensión del infarto, mejoran la disfunción contráctil producida en esta enfermedad y su remodelación, y reduce las sustancias inflamatorias en el lugar donde se produce la isquemia. Otros agonistas como la Pioglitazona o Empaglifozina (antidiabético de la familia inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo

2 (SGLT2)) también poseen efectos cardioprotectores en la prevención del infarto de miocardio en pacientes diabéticos.

Agonistas de los receptores PPAR β / δ como GW0742 aún no han sido ensayados en humanos (54)(8).

La alta mortalidad que tiene el infarto de miocardio y el déficit de eficacia de una farmacoterapia nos conduce a la búsqueda de nuevos fármacos. Todavía no se usan los cannabinoides para la prevención de infarto de miocardio pero podríamos enfocar la atención en los receptores CB2 y TRPV1 que son los que más beneficios han demostrado hasta el momento aunque se requiere profundizar en los estudios para demostrar su eficacia y seguridad. Con respecto a las tiazolidindionas se ha demostrado la efectividad, seguridad y tolerabilidad y se ha visto que podría indicarse en un futuro para la prevención del infarto de miocardio en pacientes diabéticos. Los endocannabinoides abren una puerta en la farmacoterapia de mediadores vasculares que tendrán influencia en la hemodinámica del shock cardiogénico. Los estudios pueden dirigirse a la biosíntesis de los endocannabinoides, los receptores en los que actúa y la degradación (51)(52) (53) (8).

4.4.4. Accidente cerebrovascular

Algunos elementos del sistema endocannabinoide se ven modificados cuando se sufre un accidente cerebrovascular isquémico. Los receptores CB1 y CB2 se ven regulados positivamente, lo cual nos conduce a la relevancia que tiene el sistema endocannabinoide en el accidente cerebrovascular. En los estudios que se han hecho en seres humanos y animales se ha visto un aumento de las concentraciones de anandamida (AEA), oleoiletanolamida (OEA) y palmitoiletanolamida (PEA) (55)(56).

En algunos artículos se exponía el uso de los cannabinoides en isquemia cerebral puesto que disminuye su tamaño.

De entre todos los endocannabinoides, la anandamida y el 2-AG han sido el foco de atención para los investigadores ya que cuanto mayor es el deterioro neurológico, más altos son estos niveles (56).

Algunos compuestos sintéticos que han sido desarrollados son:

- Selectivos de los receptores CB1: araquidonil-2'-cloroetilamida
- Selectivos de los receptores CB2: JWH-133, O-1966 y O-3853.

- No selectivos, es decir, que actúan en CB1 y CB2: CP 55940, HU-210, TAK-937 y WIN 55212-2
- Compuestos que actúan en otros lugares: HU-211, un antagonista de NMDA (55).

Receptores CB1

Los receptores CB1, que se encuentran en el SNC principalmente, están implicados en la disminución de las concentraciones excesivas de glutamato, de la excitotoxicidad y mejorar el flujo sanguíneo cerebral. Algunos agonistas como Δ^9 -Tetrahidrocannabinol, TAK-937, WIN 55212-2, y HU-210 son neuroprotectores debido a la hipotermia regulada por CB1. Concretamente, en el estudio realizado por Ronen R. Loker y colaboradores, el agonismo con HU-210 a una dosis de 45 μg / kg d mostró mejores resultados, es decir, son efectos dosis-dependientes y además se concluyó en los efectos neuroprotectores de HU-210 no se debieron totalmente a la hipotermia. Asimismo, el cannabidiol también ha demostrado sus beneficios para reducir el volumen del infarto cuando se administró hasta 3 días posterior al accidente. TAK-937 es el único compuesto que ha sido estudiado en coadministración y se ha relacionado con trombolisis, lo cual es importante para demostrar la seguridad puesto que algunos fármacos neuroprotectores poseen riesgos de hemorragia relacionada con la activación del plasminógeno tisular recombinante (55)(57).

Actualmente se desconoce la dosis idónea para que produzca la reducción del volumen del infarto cerebral, pero se sabe que este efecto se veía aumentado cuanto más alta sea la dosis. El antagonismo de los receptores CB1 siguen siendo un tanto desconocido. El antagonismo con SR141716 usando altas dosis (20mg) también parece tener efectos beneficiosos ya que reduce un 50% el tamaño del infarto y mejora un 40% la función neurológica y, sin embargo, a dosis más bajas no posee ningún efecto aunque el mecanismo no se comprende del todo, probablemente el efecto de los antagonistas se deban a una diana distinta a los receptores CB1, lo cual se sugirió anteriormente con el antagonista SR141716A. Otro antagonista como LY320135 podría resultar interesante también puesto que mejora la función neurológica. Todo esto demuestra el papel protector del antagonismo de los receptores CB1 durante la inducción de un accidente cerebrovascular en ratones cuando se utilizan altas dosis del antagonista (55)(57) (58).

Los efectos adversos producidos por los cannabinoides (taquicardias, entre otros) parecen deberse a la estimulación de los receptores CB1 por THC cuando se administra de forma aguda

y bajas dosis (a diferencia de la administración de forma crónica y altas dosis). Sin embargo, el CBD es bien tolerado sin afectar a la frecuencia cardíaca ni a la presión arterial (55) (58).

Receptores CB2

Los agonistas de los receptores CB2 pueden alterar la inflamación posterior al accidente cerebrovascular, y los agonistas de los receptores CB1 producen una hipotermia química. Ambos efectos favorecen en la reducción de la extensión del infarto cerebral.

Los agonistas de los receptores CB1 y CB2, como HU-211, parecen también estar implicados en la reducción del volumen del infarto demostrando de esta el efecto neuroprotector. Por otro lado, HU-210 (agonista de los receptores CB1 y CB2) también demostró la reducción del volumen del infarto cerebral y su eficacia cuando se administraba 5 horas posterior al accidente cerebrovascular, como ya hemos podido mencionar antes. La activación los receptores CB2 que se encuentran en el sistema inmune disminuyen la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, reclutamiento de neutrófilos y la adhesión de los leucocitos cerebrovascular.

Aunque los cannabinoides en este ámbito necesitan aún un estudio e investigación profunda, se ha visto que la activación de los receptores CB2 puede ser beneficioso para reducir el volumen del infarto (55) (59).

Receptores PPARs y Receptores TRPV1

La implicación de los receptores TRPV1 y PPAR todavía se desconocen. Se sospecha que OEA desencadena sus efectos por mediación del receptor PPAR α . El endocannabinoide PEA se asocia con una disminución de la muerte celular, edema e inflamación. Por otro lado, OEA regula sus efectos reductores del infarto a través de PPAR α , puesto que los efectos protectores de la OEA no se detectaban en los ratones con receptores PPAR α antagonizados (55).

Receptores 5HT1A

Existen otros receptores que están implicados en la neuroprotección aunque los más estudiados son CB1, CB2 y 5HT1A.

El efecto de cannabidiol (CBD) está mediado por parte del receptor 5HT1A para disminuir el volumen del infarto y mejorar el flujo sanguíneo en el cerebro.

Aunque se intenta investigar los mecanismos por los que los endocannabinoides producen este efecto neuroprotector, aún no se consigue entender del todo. No existen ensayos clínicos para los accidentes cerebrovasculares pero sí existen resultados positivos para otras enfermedades neurológicas (55).

4.5. Otros usos de los cannabinoides

4.5.1. Enfermedades neurodegenerativas

La utilización de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas se han estudiado en los últimos 15 años. Existen estudios que avalan la capacidad neuroprotectora de los cannabinoides puesto que disminuyen la influencia de los estímulos citotóxicos a nivel neuronal, estímulos que intervienen en la degeneración neuronal de numerosos trastornos neurodegenerativos, en la homeostasis neuronal y supervivencia, disminuye la inflamación neuronal y los niveles de β -amiloide (19) (60).

4.5.2. Fibrosis hepática

Una enfermedad hepática crónica es un daño en el hígado prolongado en el tiempo, que podría desencadenar en una cicatrización del tejido y fibrosis en el parénquima hepático, pudiendo evolucionar hacia cirrosis hepática, hipertensión portal e insuficiencia hepática. El sistema endocannabinoide tiene una gran importancia en la regulación de la fibrosis hepática, por ejemplo, los receptores CB1 tienen actividad pro-fibrogénica. Los receptores CB2 están implicados en la protección hepática con propiedades antifibrinogénicas. Aunque los receptores cannabinoides CB1 tiene un papel prevalente sobre los receptores cannabinoides CB2 en la evolución de la fibrosis hepática (61).

4.5.3. Dolor

Aunque los cannabinoides hayan sido empleados para tratar el dolor, pocos medicamentos con principios activos cannabinoides han sido aprobados. Se ha visto que los cannabinoides están implicados en la inhibición de la amida ácido graso hidrolasa (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), enzimas que degradan a los endocannabinoides, para así aumentar la concentración de cannabinoides endógenos y obtener un efecto analgésico (62).

Recientemente, el grupo de investigación de la tutora de este trabajo ha licenciado a nivel mundial la patente de una formulación de un sistema de nanopartículas conteniendo un cannabinoide para su administración oral. La formulación proporciona un alivio del dolor neuropático durante más de once días seguidos tras una única administración oral.

4.5.4. Esclerosis múltiple

Dado que se ha mostrado una alteración de los receptores cannabinoides en la esclerosis múltiple, se comenzó un estudio en el uso de los cannabinoides en esta enfermedad y pareció mejorar los temblores y la espasticidad tras la administración de THC, metanandamida (un análogo de AEA) y agonistas sintéticos de los receptores CB1 y CB2. Además de la mejora de los síntomas de esta enfermedad, que suelen ser los responsables de la mala calidad de vida del paciente, los cannabinoides también poseen efectos neuroprotectores, como ya hemos podido

mencionar anteriormente, lo cual proporciona una ventaja para enlentecer el proceso neurodegenerativo que conducirá a una discapacidad crónica (63).

4.5.5. Náuseas y vómitos por citostáticos

Existen una variedad de estudios que demuestran la eficacia de los cannabinoides para el tratamiento de las náuseas y vómitos, causados por tratamiento con citostáticos, y que pueden llegar a ser tan efectivos como los antieméticos convencionales, aunque bajas dosis de cannabinoides (como el dronabinol) tendrían que coadministrarse con un antiemético. Actualmente el uso de cannabinoides se considera un tratamiento de reserva para el tratamiento de las náuseas y vómitos producidos por citostáticos (1).

4.5.6. Anorexia y caquexia

Se ha visto que los cannabinoides también pueden ser utilizados en caso de anorexia y caquexia en pacientes con VIH o SIDA. Hasta ahora los estudios han demostrado que los medicamentos con principios activos cannabinoides son efectivos ya que aumenta el apetito en pacientes que lo tienen disminuidos y así poder, al menos, mantener su peso y evitar que este disminuya (1).

4.5.7. Distonía

El cannabis también tiene utilidad en los espasmos, distonía y discinesias ya que disminuye la rigidez y mejora la función motora. Se describió su indicación para el tétanos, movimiento hiperkinético, tics (síndrome de Tourettes), etc. Aunque se revisan los efectos secundarios (64).

4.5.8. Antiproliferativo

Los cannabinoides poseen también efectos antiproliferativos. En el estudio con animales se ha visto la implicación de los receptores cannabinoides CB1, CB2 y TRPV1 en la desaparición de los tumores de mama, próstata, gliomas, epitelomas tiroideos y linfomas cuando se han administrado altas dosis de THC (33).

4.6. Medicamentos comercializados con fármacos cannabinoides

Sativex®: Nabilona, contiene THC y CBD. Se administra por pulverización bucal. Está indicado para mejorar los síntomas, como la espasticidad moderada-grave, de los pacientes con esclerosis múltiple. LA primera autorización en España fue en Julio de 2010. El titular de la autorización de comercialización es GW Pharma Ltd (65). El laboratorio que lo suministra en España es Almirall Prodesfarma (66) (71).



Cesamet®: Nabiximol, Es un análogo del THC. Está indicado en náuseas y vómitos por quimioterapia, aunque se está estudiando su indicación para el dolor de diferentes etiologías. Se presenta en cápsulas y la vía de administración es oral. Está aprobado en muchos países, incluidos, entre otros, Canadá, los Estados Unidos, México y el Reino Unido, Australia e Irlanda extendiéndose a otros países, aunque no es un medicamento de primera elección (67). El laboratorio que lo fabrica es *Valeant Pharmaceuticals International* (68) (71).



Marinol®: Dronabinol, es el THC sintético. Esta indicado en vómitos y náuseas por citostáticos, aunque actualmente se ha extendido para la anorexia en pacientes con VIH (69). Está comercializado en Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda. El laboratorio que lo suministra es *AbbVie Inc* (Norte de Chicago) (70) (71).



5. CONCLUSIONES

Se ha demostrado en algunos estudios la implicación del sistema endocannabinoide en las enfermedades cardiovasculares. Esto conduce a la comunidad científica al estudio de la regulación de la presión arterial, inhibición del desarrollo de la placa de ateroma, cardioprotección en infarto de miocardio y neuroprotección en accidente cerebrovascular. Aunque resulta innovador y prometedor como vía terapéutica, existen efectos colaterales que entorpecen el avance de la terapia con cannabinoides y que impiden su desarrollo, así como los ensayos clínicos en humanos. De entre esos efectos adversos podríamos destacar la tolerancia, dependencia, insomnio, efectos psicótrópos (como alucinaciones), euforia, sedación, taquicardia, hipotensión postural, sequedad de boca, ataxia, inmunosupresión, entre otros. La aparición de estos efectos adversos depende de la forma farmacéutica, de la dosificación, del tiempo de exposición, entre otros factores.

A esto se le suma que en muchos estudios se producen sesgos si el paciente conoce la medicación que está tomando, potenciando los efectos beneficiosos o las reacciones adversas por subjetividad del paciente.

El objetivo probablemente debe ser el uso de cannabinoides que sean selectivos a un subtipo de receptor cannabinoide, que evite las reacciones colaterales producidas por la estimulación de otros receptores, cannabinoides que actúen sobre la liberación, recaptación o degradación de los cannabinoides alterando de este modo la concentración de los endocannabinoides en el organismo para buscar un efecto determinado (33).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29–30):495–501.
2. Fernanda P, Batista B. Riesgo de enfermedades cardiovasculares en ancianos : hábitos de vida , factores sociodemográficos y clínicos Cardiovascular disease risk in. 2017;28(1):127–30.
3. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al. Heart Rate Variability as predictive factor for Sudden Cardiac Death. 2018;10:1–12.
4. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):549–68.
5. Sociedad Castellana de Cardiología. Hipertensión arterial (I). *Monocardio* [Internet]. 2003;V(3):127–86. Available from: <http://www.castellanacardio.es/documentos/monocardio/hipertension-arterial-I.pdf>
6. Gamboa Raúl. Fisiología de la Hipertensión Arterial esencial. *Acta Médica Peru* [Internet]. 1972;23(2):76–82. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1728-59172006000200006&script=sci_arttext
7. Perez-Fernandez R, Mariño AF, Cadarso-Suarez C, Botana MA, Tome MA, Solache I, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Galicia (Spain) and association with related diseases. *J Hum Hypertens.* 2007;21(5):366–73.
8. Sierra S, Luquin N, Navarro-Otano J. The endocannabinoid system in cardiovascular function: novel insights and clinical implications. *Clin Auton Res* [Internet]. 2018;28(1):35–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0488-5>
9. Liu Y, Dai S, Liu L, Liao H, Xiao C. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement: A prospective study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(16):e0500. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=29668634>
10. Colegio Médico del Perú. A. *Acta médica peruana.* *Acta Médica Peru* [Internet]. 1972;23(2):93–9. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000200009
11. Fava C, Montagnana M. Atherosclerosis Is an Inflammatory Disease which Lacks a

- Common Anti-inflammatory Therapy: How Human Genetics Can Help to This Issue. A Narrative Review. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9(February):55. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00055/full>
12. Sedding DG, Boyle EC, Demandt JAF, Sluimer JC, Dutzmann J, Haverich A, et al. Vasa vasorum angiogenesis: Key player in the initiation and progression of atherosclerosis and potential target for the treatment of cardiovascular disease. *Front Immunol*. 2018;9(APR).
 13. Swirski FK, Nahrendorf M. *NIH Public Access*. 2014;339(6116):161–6.
 14. Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. *PLoS One*. 2018;13(2):1–12.
 15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC / AHA Prevention Guideline 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidel. 2014;
 16. Kaur G, Cai C. Review Article Current Progress in the Rejuvenation of Aging Stem / Progenitor Cells for Improving the Therapeutic Effectiveness of Myocardial Repair. 2018;2018.
 17. Knowledge THE, For B, Clinical KEY, Myocardial I. The Knowledge Base for Key Clinical Issues in Acute Myocardial Infraction. 2018;(May 1989).
 18. Reddy K, Khaliq A, Henning RJ. *World Journal of Cardiology*. 2015;7(5):243–76.
 19. Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):793–806.
 20. Schurman LD, Lichtman AH. Endocannabinoids: A promising impact for traumatic brain injury. *Front Pharmacol*. 2017;8(FEB):1–17.
 21. Benyó Z, Ruisanchez É, Leszl-Ishiguro M, Sándor P, Pacher P. Endocannabinoids in cerebrovascular regulation. [Internet]. Vol. 310, *American Journal Of Physiology. Heart And Circulatory Physiology*. 2016. p. H785-H785-801. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=26825517&site=eds-live>
 22. Picone RP, Kendall DA. Minireview: From the Bench, Toward the Clinic: Therapeutic Opportunities for Cannabinoid Receptor Modulation. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2015;29(6):801–13. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2015-1062>

23. Campbell DW, Stewart S, Gray CEP, Ryan CL, Fettes P, McLandress AJ, et al. Chronic cannabis use and attentional bias: Extended attentional capture to cannabis cues. *Addict Behav* [Internet]. 2018;81(2017):17–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460318300121>
24. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(24):2456–73.
25. Lawn W, Freeman TP, Pope RA, Joye A, Harvey L, Hindocha C, et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis ‘amotivational’ hypotheses. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2016;233(19–20):3537–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4383-x>
26. Soderstrom K, Soliman E, Dross R Van. Cannabinoids modulate neuronal activity and cancer by CB1 and CB2 receptor-independent mechanisms. *Front Pharmacol.* 2017;8(OCT):1–28.
27. Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs.* 2003;17(3):179–202.
28. Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199–215.
29. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids.* 2006;1(10):10–4.
30. Nguyen T, Li J, Thomas BF, Wiley JL, Kenakin TP, Carolina N, et al. HHS Public Access. 2018;37(3):441–74.
31. Holgado MA, Martín-Banderas L, Álvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M. Neuroprotective effect of cannabinoids nanoplatforms in neurodegenerative diseases. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017;42:84–93.
32. Bow EW, Rimoldi JM. The Structure – Function Relationships of Classical Cannabinoids : CB1 / CB2 Modulation. 2016;1940:17–39.
33. Danert MT. Departamento de Farmacología. 2004.
34. Console-Bram L, Brailoiu E, Brailoiu GC, Sharir H, Abood ME. Activation of GPR18 by cannabinoid compounds: A tale of biased agonism. *Br J Pharmacol.* 2014;171(16):3908–17.
35. Penumarti A, Abdel-Rahman AA. The Novel Endocannabinoid Receptor GPR18 Is Expressed in the Rostral Ventrolateral Medulla and Exerts Tonic Restraining Influence

- on Blood Pressure. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2014;349(1):29–38. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/jpet.113.209213>
36. Ferre P. The Biology of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors. (1):43–50.
 37. Wagner JA, Goparaju SK, Wang L, Razdan RK, Sugiura T, Zimmer AM, et al. Cardiovascular Effects of 2-Arachidonoyl Glycerol in Anesthetized Mice. 2000;679–85.
 38. Bátkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):1996–2002.
 39. Fride E. HU-308 : A specific agonist for CB 2 , a peripheral cannabinoid receptor. 1999;2–7.
 40. Sugiura T, Kondo S, Miyashita T, Kodaka T, Suhara Y, Takayama H, et al. Evidence That 2-Arachidonoylglycerol but Not N -Palmitoylethanolamine or Anandamide Is the Physiological Ligand for the Cannabinoid CB2 Receptor. *J Biol Chem*. 2000;275(1):605–12.
 41. Zoratti C, Kipmen-korgun D, Osibow K, Malli R, Graier WF. Anandamide initiates Ca²⁺ signaling via CB2 receptor linked to phospholipase C in calf pulmonary endothelial cells. 2003;(November):1351–62.
 42. Stanley C, Sullivan SEO, Derby R. Vascular targets for cannabinoids : animal and human studies. 2014;1993:1361–78.
 43. Yang D, Luo Z, Ma S, Wong WT, Ma L, Zhong J, et al. Article Activation of TRPV1 by Dietary Capsaicin Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation and Prevents Hypertension. *Cell Metab* [Internet]. 2010;12(2):130–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.015>
 44. LN M, RS K. Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data. [Internet]. Vol. 72, *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2017. p. 59–65. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=29308855&site=eds-live>
 45. Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K, et al. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation*. 2009;119(1):28–36.
 46. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*. 2005;434(7034):782–6.

47. Vujic N, Schlager S, Eichmann TO, Madreiter-Sokolowski CT, Goeritzer M, Rainer S, et al. Monoglyceride lipase deficiency modulates endocannabinoid signaling and improves plaque stability in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis*. 2016;244:9–21.
48. León OJ, Aguiar LG, Quevedo LA, Jara AB. Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2018;(xx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.030>
49. Chen Z, Hasegawa T, Tanaka A, Okita Y, Okada K. Pioglitazone preserves vein graft integrity in a rat aortic interposition model. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2010;140(2):408–416.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.11.067>
50. Li BH, Yin YW, Liu Y, Pi Y, Guo L, Cao XJ, et al. TRPV1 activation impedes foam cell formation by inducing autophagy in oxLDL-treated vascular smooth muscle cells. *Cell Death Dis*. 2014;5(4):1–10.
51. Hiley CR, Ford WR. Endocannabinoids as mediators in the heart : a potential target for therapy of remodelling after myocardial infarction ? 2003;1183–4.
52. Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther [Internet]*. 1997;281(3):1030–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9190833>
53. Wagner JA, Hu K, Bauersachs J, Karcher J, Wiesler M, Goparaju SK, et al. Endogenous Cannabinoids Mediate Hypotension After Experimental Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2001;38(7):2048–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01671-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01671-0)
54. Yue T, Chen J, Bao W, Narayanan PK, Bril A, Jiang W, et al. In Vivo Myocardial Protection From Ischemia / Reperfusion Injury by the Peroxisome Proliferator – Activated Receptor- γ Agonist Rosiglitazone. 2001;2588–95.
55. Article R. Cannabinoids in experimental stroke : a systematic review and meta-analysis. 2015;(November 2014):348–58.
56. Naccarato M, Pizzuti D, Petrosino S, Simonetto M, Ferigo L, Grandi FC, et al. RPeoseasrcshible anandamide and palmitoylethanolamide involvement in human stroke. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):1–6.
57. Leker RR, Gai N, Mechoulam R, Ovadia H. Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: Effects of the cannabinoid HU-210. *Stroke*. 2003;34(8):2000–6.
58. Muthian S, Rademacher DJ, Roelke CT, Gross GJ, Hillard CJ. Anandamide content is increased and CB 1 cannabinoid receptor blockade is protective during transient, focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2004;129(3):743–50.

59. JC A, RM R, SM N, BA S, Glass M, Appleton I. Cerebral hypoxia-ischemia and middle cerebral artery occlusion induce expression of the cannabinoid CB2 receptor in the brain. [Internet]. Vol. 412, Neuroscience Letters. 2007. p. 114–7. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=17123706&site=eds-live>
60. Navarro-Dorado J, Villalba N, Prieto D, Brera B, Martín-Moreno AM, Tejerina T, et al. Vascular dysfunction in a transgenic model of Alzheimer’s disease: Effects of CB1R and CB2R cannabinoid agonists. *Front Neurosci.* 2016;10(SEP).
61. Dai E, Zhang L, Ye L, Wan S, Feng L, Qi Q, et al. Hepatic expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlate with fibrogenesis in patients with chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis.* 2017;59:124–30.
62. Ulugöl A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. *Balkan Med J.* 2014;31(2):115–20.
63. Chiurchiù V, Stelt M Van Der, Centonze D, Maccarrone M. Progress in Neurobiology The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis : Clues for other neuroinflammatory diseases. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2018;160:82–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.007>
64. Koppel BS. Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):788–92.
65. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Sativex®. 2015;1–13.
66. Esclerosis EEN, La L, Espa E, Mayor C. Nabiximoles 1.
67. CC T, MG G. Nabilone for the Management of Pain. [Internet]. Vol. 36, *Pharmacotherapy.* 2016. p. 273–86. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=26923810&site=eds-live>
68. U.S. Food and Drug Administration. Cesamet (nabilone) Capsules. Nda 18-677/S-011 [Internet]. 2006;3. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
69. Press D. Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. :643–51.
70. No Title. :2–4.
71. Notcutt WG. Clinical Use of Cannabinoids for Symptom Control in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015;769–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0383-5>

