

MANUAL SOBRE CANNABIS MEDICINAL

Formación en el uso profesional y responsable
de cannabinoides y terpenos

KALAPA CLINIC
PRIMERA EDICIÓN

Janosch W. Kratz, Mariano Garcia de Palau



Copyright

Copyright © Diciembre 2018 por Kalapa Clinic

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio, incluyendo fotocopiado, grabación u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito del editor, excepto en el caso de citas breves incorporadas, en revisiones críticas y ciertos otros usos no comerciales permitidos por la ley de derechos de autor. Para solicitudes de permiso, escriba un correo electrónico al editor en la dirección que figura a continuación.

Primera edición, Diciembre 2018

Kalapa Clinic S.L.
B66397506
Gran de Gràcia 15, 1º.1ª
08012, Barcelona, España

Email: info@kalapa-clinic.com

Aviso legal

Limitación de responsabilidad por contenido interno

El contenido de este documento ha sido elaborado con sumo cuidado basado en nuestro saber y entender. Sin embargo, no podemos asumir ninguna responsabilidad de la futura actualización, integridad o exactitud del conocimiento aquí reflejado, pues el contexto actual de investigación y desarrollo sobre el uso terapéutico de los cannabinoides, hace que aparezcan novedades de forma constante.

Kalapa Clinic no se hace responsable de la información y contenidos almacenados en foros, redes sociales o cualquier otro medio que permita a terceros publicar contenidos de forma independiente en este documento.

Sin embargo, Kalapa Clinic se compromete a la retirada o en su caso eliminación de aquellos contenidos que pudieran afectar o contravenir la legislación nacional o internacional, derechos de terceros o la moral y el orden público.

Así mismo, Kalapa Clinic se reserva el derecho a actualizar, modificar o eliminar la información contenida en su manual, así como la configuración o presentación del mismo, en cualquier momento sin asumir alguna responsabilidad por ello.

Limitación de responsabilidad por enlaces externos

Este documento contiene referencias bibliográficas sobre documentos de terceros. Como el contenido de estos documentos no está bajo nuestro control, no podemos asumir ninguna responsabilidad por dicho contenido externo. Son los autores de dichos documentos los responsables del contenido y la precisión de la información proporcionada. En el momento en que se incluyeron estas referencias, no se reconocían infracciones de la ley. Tan pronto como conozcamos una infracción de la ley, serán eliminados inmediatamente de la bibliografía.

Derechos de autor

El contenido y los trabajos publicados en este documento se rigen por las leyes de derechos de autor de España. Cualquier duplicación, procesamiento, distribución o cualquier forma de utilización más allá del alcance de la ley de derechos de autor requerirá el consentimiento previo por escrito del autor o autores en cuestión.

Autor, Coordinador:

Janosch W. Kratz

Médico y Coordinador de investigación y desarrollo, Kalapa Clinic

Coautor:

Mariano García de Palau

Médico y Director Médico, Kalapa Clinic

Bryan Peguero

Médico, Kalapa Clinic

En colaboración con:

Joan Parés

Médico

ÍNDICE

1. Prólogo

1.1. Prólogo Dr. Mariano García de Palau

1.2. Prólogo Dr. Henrik Sprengel

2. El sistema cannabinoide endógeno: ¿Qué importancia tiene este descubrimiento? 1

2.1. Los endocannabinoides 3

1) Síntesis y degradación

2) Los endocannabinoides y su mecanismo de acción

2.2. Receptores de los cannabinoides 6

2.2.1. Receptores CB1 y CB2 7

1) Distribución en el cuerpo humano

2) Principales funciones de los receptores CB1 y CB2

2.2.2. Receptores del tipo GPR55, GPR119 y GPR18 12

1) Receptor GPR55

2) Receptor GPR119

Tratamiento de la obesidad

GPR119 y la homeostasis de la glucosa

Posibles aplicaciones en el descubrimiento de nuevos fármacos

3) Receptor GPR18

2.2.3. Receptores vaniloides de potencial transitorio o TRPV 16

2.3. Acciones fisiológicas de los endocannabinoides 17

1) Regulación de la plasticidad neuronal

2) Influencia sobre el sistema endocrino

3) Implicación en el metabolismo y el balance energético

2.4. Bibliografía 19

3. Los cannabinoides exógenos 26

3.1. Los principales fitocannabinoides 28

1) THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

2) CBD: Cannabidiol

3) CBN: Cannabinol

4) THCV: Tetrahidrocannabivarina

5) CBG: Cannabigerol

6) CBC: Cannabicromeno

3.2. Terpenos y flavonoides	32
1) Mirceno	
2) Pineno	
3) Limoneno	
4) Cariofileno	
3.3. Cannabinoides sintéticos	35
3.4. Bibliografía	36
4. Cannabinoides en la práctica clínica	40
4.1. Vías de administración	41
1) Vía oral – sublingual	
2) Vía inhalada mediante vaporizador	
3) Vía transdérmica o percutánea	
4) Vía rectal	
4.2. Principios de la dosificación de cannabinoides	45
4.3. Recomendaciones en el uso clínico de cannabinoides	46
1) Pronóstico previo al tratamiento	
2) Tolerancia	
3) Consumidor previo o activo	
4) Cómo plantear las ratios THC/CBD	
5) Rescate	
6) Variedades de cannabis	
4.4. Bibliografía	49
5. Cannabinoides y sus Interacciones farmacológicas	50
5.1. Cannabinoides y el riesgo de interacciones medicamentosas. . .	50
5.2. Cannabinoides vs Grupos específicos de Fármacos	53
1) Cannabinoides vs. Analgésicos opiáceos	
2) Cannabinoides vs. Agentes quimioterápicos	
3) Cannabinoides vs. Antiepilépticos	
4) Cannabinoides vs. Anticoagulantes orales dependientes de la Vitamina K	
5) Cannabinoides vs. Otros Medicamentos	
5.3. Bibliografía	57
6. Principales efectos secundarios de los Cannabinoides.	58
6.1. Bibliografía	61

1. PRÓLOGO

1.1. PRÓLOGO DE DR. MARIANO GARCÍA DE PALAU

“El cannabis es efectivo para muchas patologías porque el Sistema Endocannabinoide determina sus efectos”

Esperamos que este manual sirva para tener acceso al conocimiento que consideramos básico para la aplicación médica de los fitocannabinoides, y evidentemente para entender y valorar la importancia del estudio del SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC).

La elaboración de este texto, ha sido pensada para los profesionales de la salud que estén interesados en el uso controlado y con garantías de seguridad de estas moléculas moduladoras del SEC, que aportan muchas posibilidades terapéuticas en el ámbito de patologías que actualmente no tienen tratamiento efectivo para el control de la enfermedad. Los cannabinoides pueden mejorar la calidad de vida de muchos pacientes ya que podemos tratar multitud de síntomas presentes en muchas enfermedades.

Los fitocannabinoides no son las únicas sustancias que pueden modular el SEC, pero debido a su baja toxicidad son un grupo de moléculas muy interesantes para el tratamiento de múltiples síntomas y patologías muy diversas que en muchos casos carecen de alternativas terapéuticas.

Por último, indicar que probablemente en el momento de la publicación de este manual, algunos conceptos hayan cambiado o simplemente algún artículo al que hacemos referencia ya habrá sido corregido por nuevas publicaciones, lo cual será muy positivo, ya que nos indicará que sigue creciendo la actividad en el ámbito del estudio de los cannabinoides y el Sistema Endocannabinoide, principal protagonista de esta historia.

No quiero acabar sin agradecer a todos los referenciados la información que hemos podido consultar fruto de su duro trabajo, y por supuesto dar las gracias a todas las personas implicadas de una u otra manera en la elaboración de este manual.

Dr. Mariano García de Palau
Director Médico en Kalapa Clinic

1.2. PRÓLOGO DE DR. HENRIK SPRENGEL

"Nuestro objetivo es informar sobre el potencial de los tratamientos con cannabinoides"

El mundo está experimentando un cambio de paradigma con una tremenda tendencia hacia el uso del cannabis medicinal. En momentos en que las personas comienzan a aumentar su conciencia acerca de los tratamientos naturales y alternativos y, lejos de los productos farmacéuticos con efectos secundarios, en ocasiones graves, los países están trabajando para aceptar y legalizar esta nueva opción de tratamiento complementario que ofrece el cannabis medicinal.

Kalapa Clinic es la primera consulta médica especializada en tratamientos con cannabinoides. Nuestro objetivo es informar al público sobre el potencial y el alcance, así como las limitaciones, de los tratamientos con cannabinoides. Además, Kalapa Clinic también busca educar los profesionales de la salud sobre el uso terapéutico del cannabis.

Este manual es un elemento fundamental en nuestra misión de cerrar la brecha existente entre el potencial terapéutico de la poderosa planta de cannabis (y sus derivados), los pacientes y los médicos.

Espero que disfrute del manual que nuestro equipo médico ha creado para usted.

Dr. Henrik Sprengel
CEO en Kalapa Clinic

2. EL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

Hace 400 millones de años, durante el periodo Cámbrico, en los animales con simetría axial, apareció un sistema básicamente bioquímico que influye sobre diferentes funciones vitales del organismo tales como el sistema endocrino, nervioso e inmunológico. Este sistema, denominado Sistema Endocannabinoide (SEC), ha perdurado hasta nuestros días, evolucionando en complejidad y funciones, lo que hace pensar que, evolutivamente, representa un elemento muy importante para la organicidad y regulación de procesos celulares.

El SEC se compone de receptores cannabinoides, sus ligandos endógenos (endocannabinoides), los sistemas enzimáticos responsables de su síntesis y degradación, las vías de señalización intracelular (reguladas por los propios cannabinoides) y sus sistemas de transporte [1].

Al comprender más este sistema de varios niveles (producción, liberación, recaptación y degradación enzimática), estos podrían representar dianas terapéuticas importantes para nuevos tratamientos en diversas patologías.

Actualmente se reconocen tres tipos generales de cannabinoides: los cannabinoides herbales o fitocannabinoides, sintetizados naturalmente por la planta de cannabis; los cannabinoides endógenos, producidos por organismos animales o por el cuerpo humano; y los cannabinoides sintéticos, generados en laboratorio.

En el año 1992, el profesor Mechoulam y su equipo descubrieron el primer cannabinoide endógeno producido por nuestro propio organismo: la Anandamida o Araquidoniletanolamida (AEA). Posteriormente, con el avance científico y de investigación, se descubren otros endocannabinoides como el 2-Araquidonilglicerol (2-AG), la Noladina, la Virodamina, N-araquidonil-dopamina, entre otros.

La **síntesis** de endocannabinoides a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) tiene lugar en neuronas preganglionares derivadas de sustratos del metabolismo del ácido araquidónico, una ruta metabólica conocida que da lugar a diversos compuestos necesarios para un rendimiento fisiológico adecuado como Isoprenos, Leucotrienos, y otros componentes derivados de cadenas isoprenoides. Hay que tener en cuenta que los endocannabinoides, a diferencia de muchos otros neurotransmisores, son sintetizados a demanda, no se almacenan en vesículas y ejercen sus funciones de manera específica en su lugar de liberación.

¿Qué importancia tiene este descubrimiento?

Nuestro organismo, y el de muchas otras especies muy alejadas de nosotros desde el punto de vista evolutivo, posee la capacidad de sintetizar cannabinoides cuando lo necesita. Para que estos ejerzan su función, se deben acoplar a sus correspondientes receptores. Estos receptores son más o menos específicos en función de que puedan ser activados o bloqueados por una o varias sustancias, motivo por el cual, actualmente, están siendo investigados para crear componentes dirigidos a estos, ya sea para realizar una acción agonista, antagonista o ambas, según la acción celular que necesitemos modular.

En el caso del sistema endocannabinoide, los receptores pertenecen mayoritariamente a la familia de receptores acoplados a proteína G.

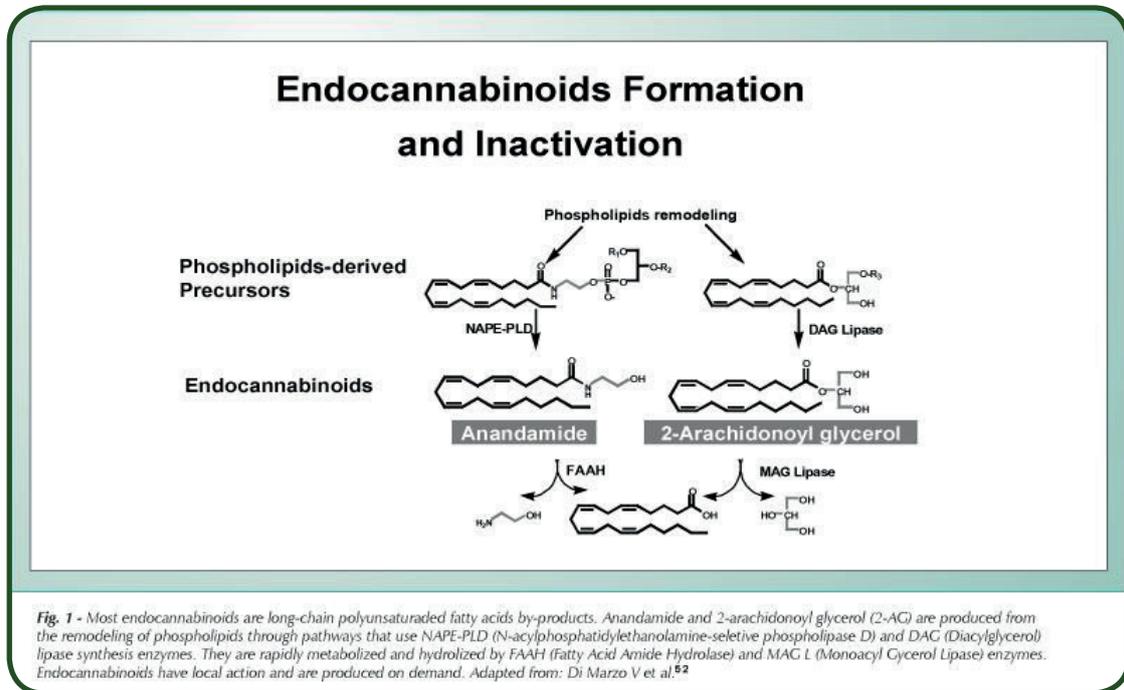
Los primeros descubiertos, y por lo tanto los más estudiados, son los receptores de tipo CB1 y CB2.

El Sistema cannabinoide endógeno (SCE) tiene una amplia distribución tisular, celular y subcelular que permite actuar e influir sobre varios procesos fisiológicos de gran importancia como el apetito y la ingesta, la sensación del dolor, la función cardiovascular, respiratoria y reproductiva, el estado de ánimo, la neuroprotección y la transmisión sináptica, el control motor, memoria y aprendizaje, el sistema inmune, la inflamación, liberación y acción hormonal, la proliferación, adhesión y apoptosis celular, entre otros [2].

El descubrimiento de este sistema endógeno con una rama de funciones tan amplia, y el conocimiento creciente en cuanto a su funcionamiento, hacen sospechar cada vez más que el SEC podría actuar como diana terapéutica importante en una multitud de enfermedades que actualmente son intratables o muy difíciles de tratar como la Fibromialgia, Migrañas o las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, por ejemplo.

2.1. LOS ENDOCANNABINOIDES

1) Síntesis y degradación



Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoid: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998;21:521-528

La mayoría de los endocannabinoides son productos derivados de cadenas poliinsaturadas de ácidos grasos. Los más importantes, la Anandamida (AEA) y el 2-Araquidonil-glicerol (2-AG), son derivados del ácido araquidónico y pertenecen al grupo de las N-aciletanolaminas (NAE's) y de los 2-monoacilgliceroles (MAG's), respectivamente. Ambos son sintetizados a demanda a través de la remodelación de fosfolípidos a través de la vía de la fosfolipasa D selectiva de N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD), en el caso de la AEA; y de la vía de las Diacilglicerol-lipasas alfa y beta (DAGL) en el caso de la 2-AG.

Su inactivación tiene lugar mayoritariamente a través de la FAAH (Hidrolasa de amidas de ácidos grasos) que degrada la AEA a ácido araquidónico y etanolamina, y la MGL (Monoacilglicerol lipasa) que degrada el 2-AG en ácido araquidónico y glicerol [3].

A pesar de su estructura química parecida, ambos ligandos tienen vías enzimáticas de síntesis y degradación diferentes, conformando una maquinaria mucho más compleja que la de los neurotransmisores clásicos [3]. Los endocannabinoides no se almacenan en el cuerpo, sino que se sintetizan, liberan y degradan en su lugar de acción. Su actividad se controla, al igual que muchas otras moléculas bioactivas, por sus niveles endógenos [4].

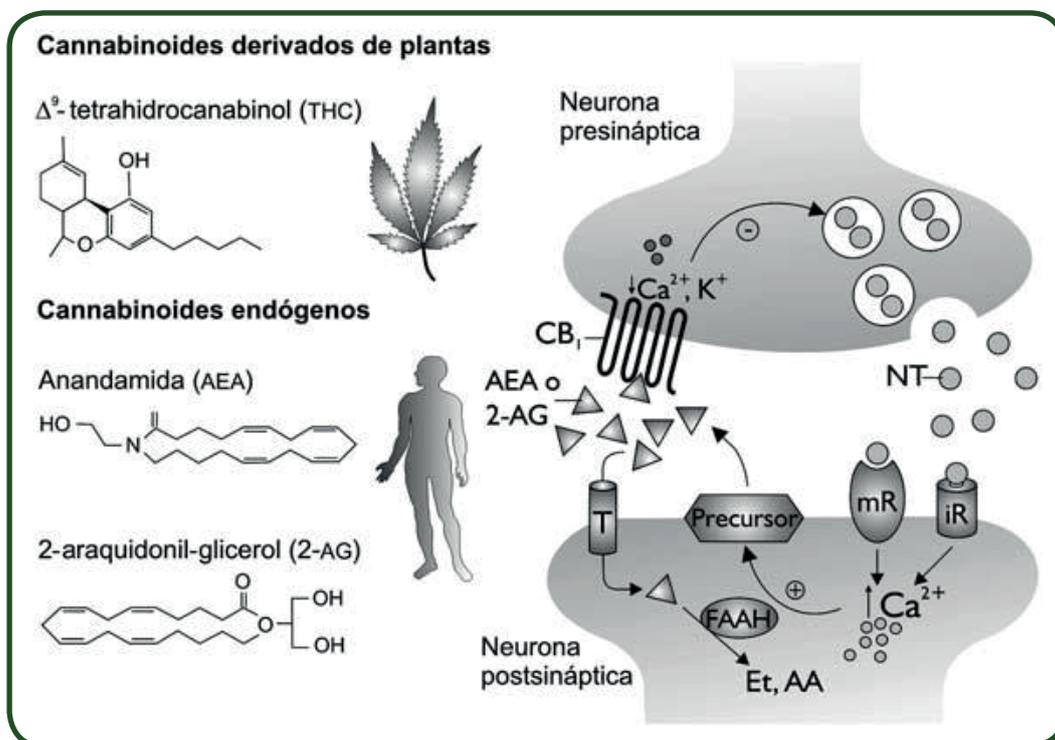
2) Los endocannabinoides y su mecanismo de acción

La síntesis de los endocannabinoides es un proceso relacionado con la homeostasis del calcio. Un aumento intracelular de calcio en la neurona postsináptica activa enzimas que, a su vez, sintetizan el endocannabinoide correspondiente a partir de lípidos de la membrana celular.

En la neurona presináptica la unión del endocannabinoide a su receptor provoca una disminución del calcio intracelular presináptico que, a su vez, regula la liberación del neurotransmisor.

En el receptor CB₁, por ejemplo, la unión endocannabinoide-receptor inhibe la adenilato ciclasa (AMPC baja), provoca una hiperpolarización presináptica debido al cierre de canales calciodependientes de voltaje y la apertura de canales de potasio e induce la expresión de cinasas como la regulada por señales extracelulares (ERK), la c-Jun N-terminal (JNK), la proteincinasa activada por el mitogeno p38 (MAPK), o la proteincinasa B (PKB). Otros efectos de la activación del receptor son la inhibición del factor nuclear κ -B (NF- κ B) y la activación de ceramidas [86-90].

Tras ejercer su función, los endocannabinoides son recaptados mediante transportadores de membrana y degradados mediante los enzimas FAAH (AEA→ácido araquidónico y etanolamina) y MGL (2-AG→ácido araquidónico y glicerol).



A la izquierda, la estructura del principal cannabinoide psicoactivo, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol y la estructura de los principales cannabinoides endógenos: la anandamida (araquidonil-etanolamida) y el 2-araquidonil-glicerol. A la derecha, principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. Los cannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de membrana, se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas como ocurre con otros neurotransmisores. Los endocannabinoides se producen como consecuencia de aumentos en el Ca^{2+} intracelular e interactúan con receptores CB₁ ubicados en las neuronas presinápticas, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y/o metabotrópicos (mR). Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (Et) y ácido araquidónico (AA). (Modificado de Guzmán, 2003.)

A nivel de las **sinapsis neuronales**, los cannabinoide tienen una función inhibitoria, siendo los únicos que actúan modulando el nivel de neurotransmisores liberados desde la neurona pre-sináptica (se envían retrógradamente desde la neurona post-sináptica a la pre-sináptica). No actúan de manera sistémica, es decir, solo lo hacen donde es necesario, en la localización exacta de nuestro cuerpo donde se necesite un efecto concreto y selectivo, dependiendo del tipo de célula en la que se activen los receptores cannabinoide.

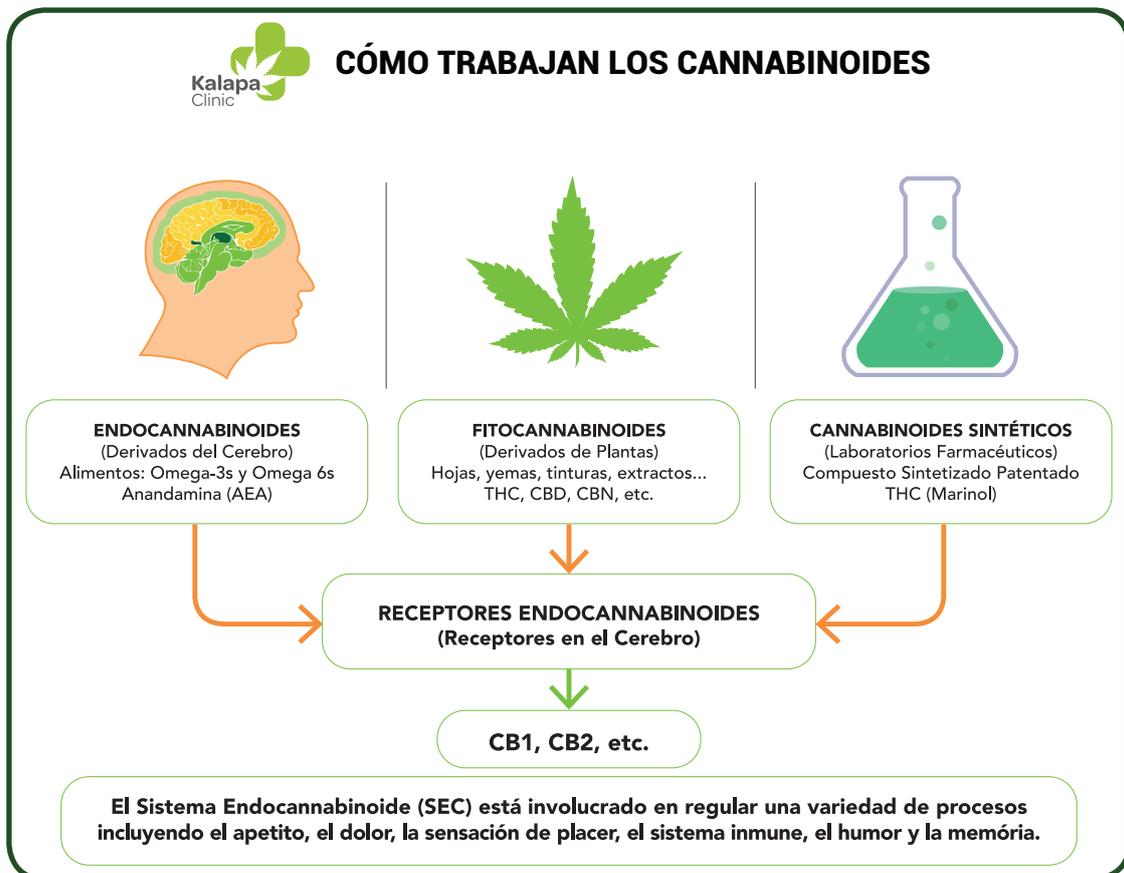
Una característica importante del sistema endocannabinoide es que los cannabinoide pueden tener un comportamiento tanto inhibitor como excitador a nivel sináptico, aunque su acción siempre es inhibitoria:

- Comportamiento inhibitorio: Inhiben la liberación de neurotransmisor excitatorio proveniente de la neurona pre-sináptica (ej.: glutamato) → favorecen la inhibición.
- Comportamiento excitatorio: Inhiben la liberación de neurotransmisor inhibitor proveniente de la neurona pre-sináptica (ej.: GABA o Glicina) → favorecen la excitación.

Fuera del SNC, los cannabinoide actúan a través de los mismos receptores pero sus efectos varían dependiendo del tipo celular sobre el que ejercen su efecto.

Debido a la extensa distribución del sistema endocannabinoide en el cuerpo humano podemos actuar sobre múltiples estirpes celulares produciendo una amplia gama de efectos. Por ejemplo, la activación de receptores a nivel de tracto digestivo reduce la secreción de jugo gástrico y la motilidad intestinal; en los linfocitos reduce la producción de citoquinas proinflamatorias; y en el tejido muscular esquelético disminuye el tono muscular.

2.2. RECEPTORES DE LOS CANNABINOIDES



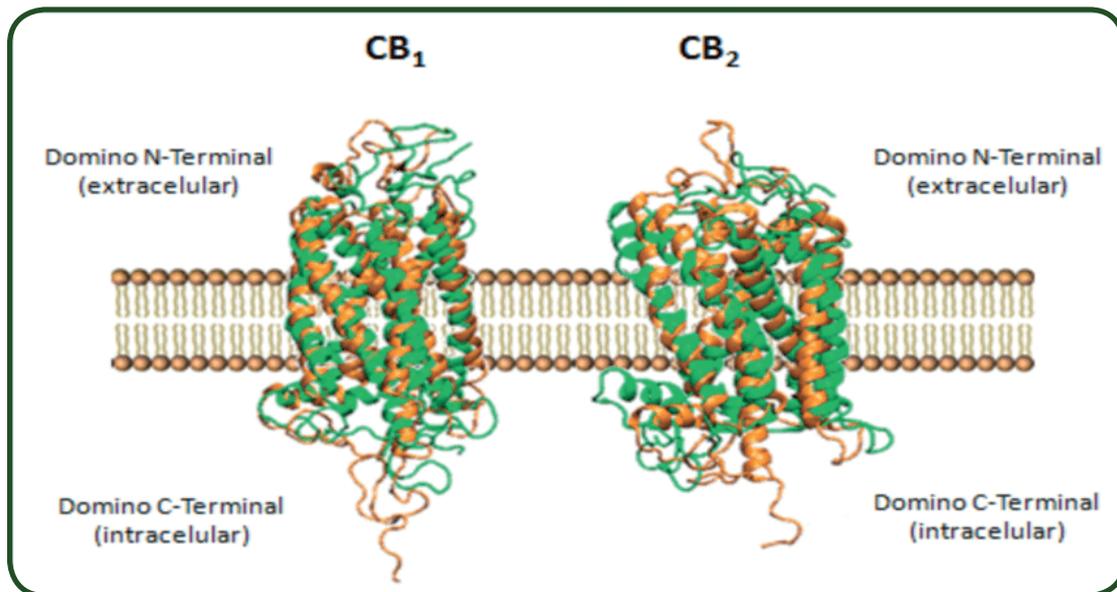
A pesar del uso medicinal y recreativo del cannabis durante siglos, la identidad de su principal constituyente psicotrópico permaneció desconocido hasta 1964, cuando Rafael Mechoulam, Yechiel Gaoni, y Habib Edery, del Instituto de Ciencia Weizmann en Rehovot (Israel), aislaron por primera vez el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).

A posteriori, se estableció que este compuesto es el responsable de los efectos psicotrópicos de la planta. Más de dos décadas después se descubrió que dicho efecto se produce gracias a la interacción de los cannabinoides con una serie de receptores específicos presentes en las células nerviosas. No fue hasta 1988, durante experimentos utilizando CP55940 radiomarcado, que el primero de estos receptores fue finalmente identificado. Este receptor, llamado **receptor cannabinoide 1 (CB1)**, se encuentra principalmente en el SNC y los órganos periféricos.

Pocos años después, en el año 1992, el segundo **receptor cannabinoide (CB2)** fue descubierto mediante técnicas de clonación por homología. El CB2 es diferente tanto en la secuencia de aminoácidos como en la distribución en nuestro cuerpo, localizándose principalmente en tejidos periféricos relacionados con el sistema inmune (especialmente en los Linfocitos B) pero también, aunque en menor cantidad, en el tejido nervioso.

Hoy en día sabemos que existen otros tipos de receptores relacionados con el sistema endocannabinoide como son, por ejemplo, los receptores metabotrópicos GPR55, GPR119, GPR18 y los receptores vaniloideos de potencial transitorio (TRPV).

2.2.1. RECEPTORES CB1 Y CB2

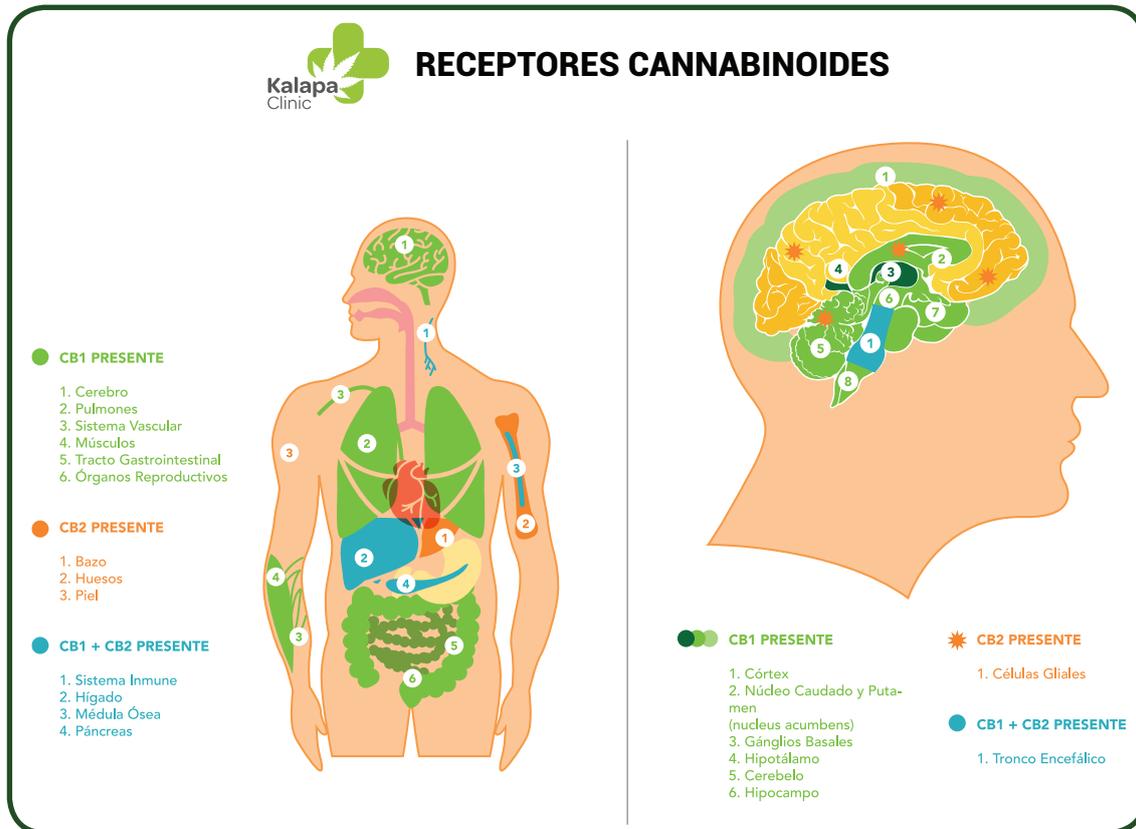


Representación esquemática de los receptores CB1 y CB2. Los receptores tienen siete segmentos transmembrana.

Tanto CB1 como CB2 son receptores acoplados a proteínas G con 7 segmentos transmembrana [5]. Tienen una función inhibitoria influyendo, entre otros, sobre la Adenilato ciclasa y la vía de las MAP-Kinasas (MAPK) [6, 7], y en el caso de CB1 también sobre ciertos canales iónicos [8].

- CB1 y CB2 son receptores acoplados a proteína G con 7 segmentos transmembrana
- CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central (SNC)
- CB2 se encuentra principalmente en estructuras relacionadas con el sistema inmunitario

1) Distribución en el cuerpo humano



CB1: Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el SNC, en mayor abundancia en ganglio basal, cerebelo, neocórtex e hipocampo, una zona esencial en procesos de aprendizaje y memoria [9]. Se localizan en áreas relacionadas con funciones cognitivas, memoria, ansiedad, dolor, percepción sensorial, percepción visceral, coordinación motora y funciones endocrinas. En concentraciones más bajas también se encuentran en el sistema inmune, sistema nervioso periférico, testículos, corazón, intestino delgado, próstata, útero, medula ósea, y endotelio vascular.

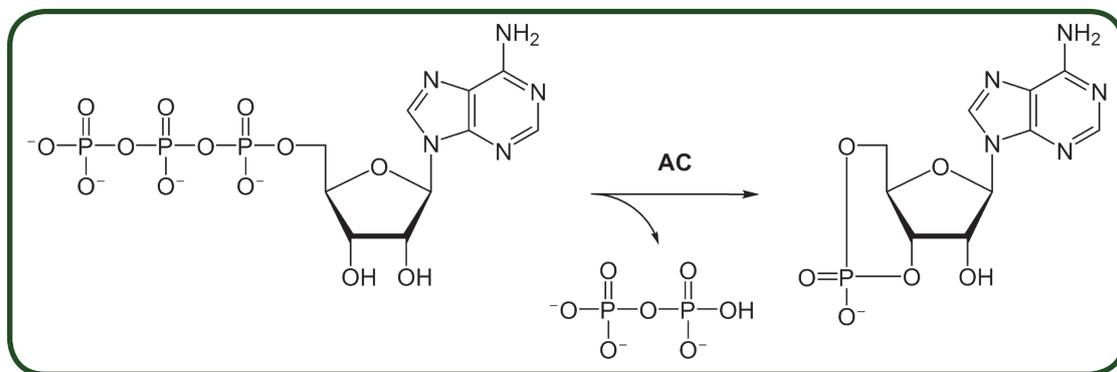
Se puede observar una relación estrecha entre la distribución de los receptores CB1 y los efectos farmacológicos producidos por los cannabinoide. La gran presencia en los ganglios basales se correlaciona, por ejemplo, con los efectos sobre la actividad locomotora y la presencia en áreas del hipocampo y del córtex cerebral con los efectos sobre la memoria, el aprendizaje y el efecto anticonvulsivante. [1, 4, 10, 11]. Los receptores CB1 son los responsables del efecto psicoactivo del cannabis.

CB2: Los receptores CB2 se encuentran predominantemente en estructuras relacionadas con el sistema inmunitario: línea linfóide (Linfocitos B y T), línea mieloide (Monocitos, Macrófagos, Granulocitos, Mastocitos), células gliales del SNC y bazo [12]. En menor proporción, están presentes en células de otros tejidos y órganos periféricos como corazón, endotelio, huesos, hígado y páncreas. En el SNC los receptores CB2 están

presentes, sobre todo, en células gliales, aumentando su presencia significativamente (unas 100 veces) en procesos inflamatorios o después de una lesión tisular [1, 13, 14]. También se ha descrito su presencia en células progenitoras neuronales y neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, globo pálido, áreas límbicas y en las áreas mesencefálicas [16, 17]. Se cree que los receptores CB2 son los responsables de las propiedades inmunomoduladoras del cannabis y su activación no está relacionada con el efecto psicoactivo.

2) Principales funciones de los receptores CB1 y CB2

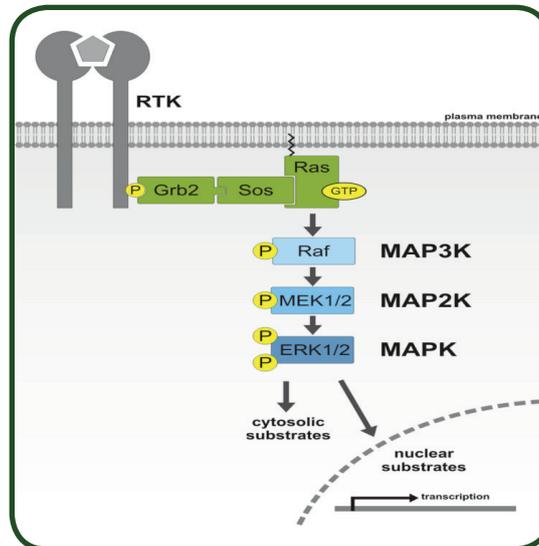
CB1 Y CB2 inhiben la activación en diversos grupos celulares mediante la inhibición de la adenilato ciclasa



La reacción catalizada por adenilato ciclasa es la conversión de ATP a AMP cíclico.

La inhibición de la adenilato-ciclasa genera una disminución de la síntesis y secreción del AMPc (AMP cíclico) intracelular, derivado del ATP y producido en la cadena de la respiración celular. Su reducción a nivel celular inhibe la entrada de calcio al citosol y provoca que no se active la calcineurina lo que, a su vez, inhabilita la célula para realizar acciones de activación. Esta propiedad es de gran interés para la regulación de sistemas que se encuentran en estado hiperactivo, como por ejemplo en las enfermedades autoinmunes, donde los cannabinoides tienen un papel modulador de la función efectora.

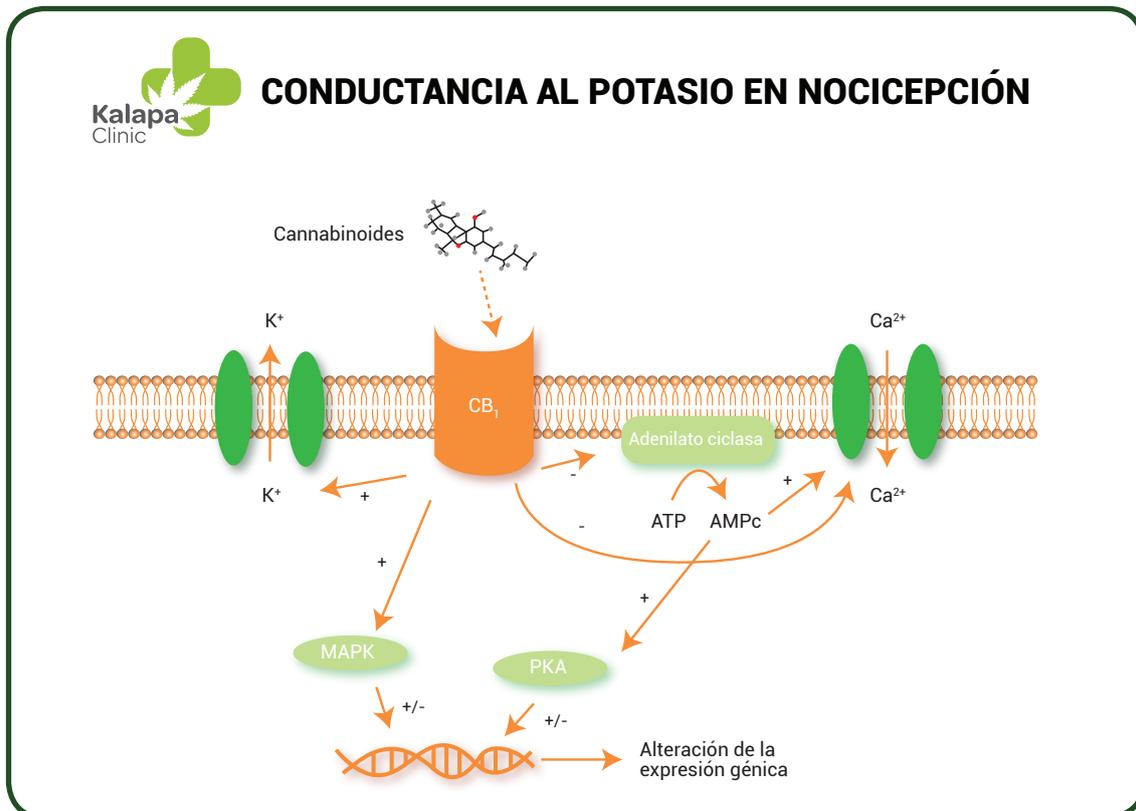
CB1 y CB2 inhiben rutas de transcripción génica involucradas en procesos neoplásicos o proliferativos como las MAPK (MAP quinasas)



Representación esquemática de una Quinasa reguladora de señal extracelular (ERK / cascada de proteína Quinasa activada por mitógenos).

Las quinasas son enzimas de localización citosólica que se encargan de fosforilar o desfosforilar factores promotores. Estos factores son complejos moleculares prefabricados que se encuentran libres en citosol en sus formas fosforiladas (unidas a grupos fosfatos). Cuando la quinasa es activada por estimulación de su receptor acoplador, se produce la transducción de la señal y se inicia una cascada de reacciones enzimáticas que termina retirando grupos fosfatos de los factores promotores. Esta desfosforilación facilita su translocación a nivel nuclear, donde actúan como factor proliferativo celular. En situaciones de hiperactividad de este sistema enzimático, se produce una transducción elevada de señales y, consecuentemente, órdenes continuadas de proliferación hacia diversos grupos celulares en situaciones donde no sea necesario. La inhibición de estas reacciones enzimáticas por parte de los fitocannabinoides podría representar una de las causas por la cual se les atribuye un efecto antiproliferativo en diversos estudios preclínicos [18].

Inhibición de la conductancia a nivel de la membrana celular (solo CB1)

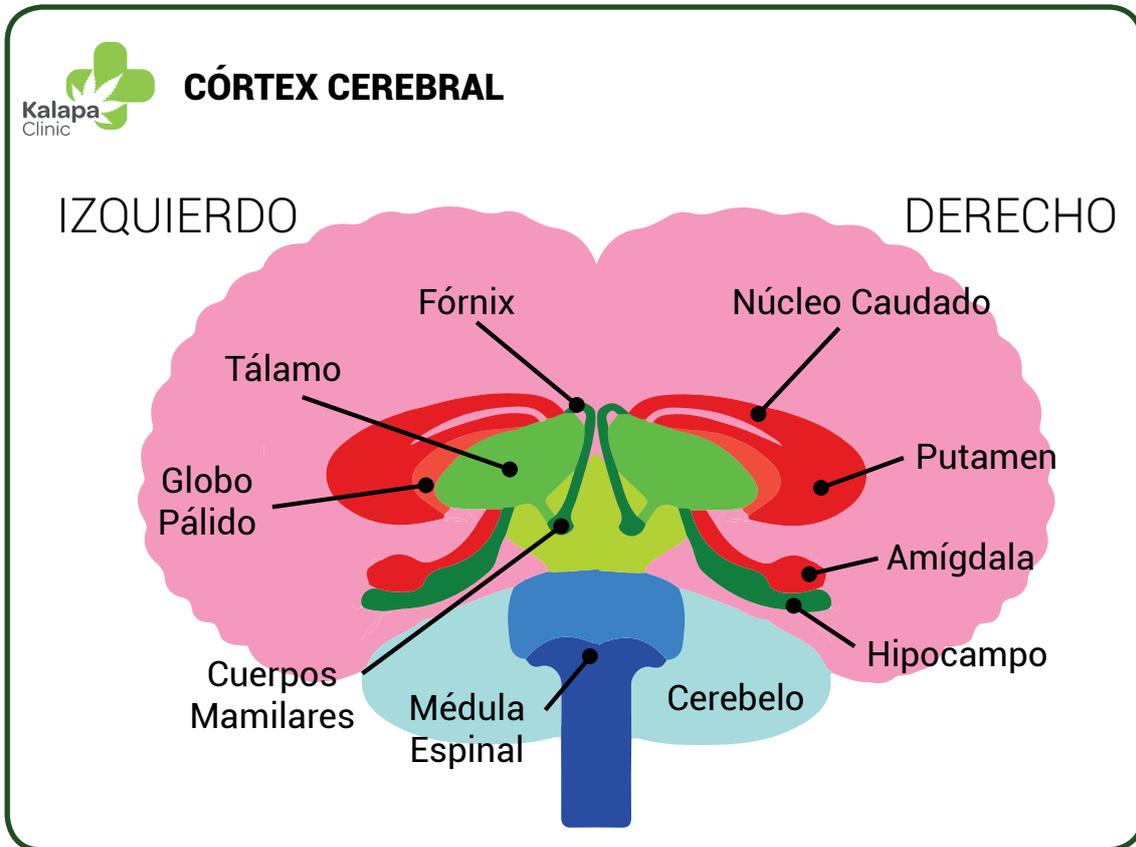


Activación de receptores CB₁. Rutas de señalización. La activación de receptores CB₁ implica la inhibición de la adenilato ciclasa (AC) y por tanto una disminución de los niveles de AMPc, y la activación de canales iónicos de potasio y la inhibición de canales de calcio, aumentando la conductancia y disminuyendo la entrada de estos iones respectivamente. Se produce también la activación de las MAP quinasas (MAPK) y una disminución de la proteína quinasa, alterándose por tanto diversos procesos de proliferación y diferenciación celular.

Ana Isabel Fraguas-Sánchez, Ana María Fernández-Carballido, Ana Isabel Torres-Suárez. *Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias* Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 2014

La activación del receptor CB1 provoca una inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje en la membrana presináptica y un aumento de la conductancia al potasio al medio extracelular. Consecuentemente, desciende el calcio intracelular en la neurona presináptica, lo que provoca una disminución de la liberación de neurotransmisores como GABA o Glutamato al espacio intersináptico y por tanto una reducción de la excitabilidad neuronal postsináptica [19]. Estos procesos están implicados en la nocicepción, por lo que son propiedades interesantes para el tratamiento analgésico con cannabinoides.

2.2.2. RECEPTORES DEL TIPO GPR55, GPR119, Y GPR18



Los receptores del tipo GPR son receptores metabotrópicos acoplados a proteína G candidatos a ser considerados parte del SEC. Se encuentran distribuidos en glándulas adrenales, bazo, sistema digestivo y ampliamente en el SNC: núcleos Caudado y Putamen, Hipocampo, Tálamo, Hipotálamo, Córtex prefrontal y Cerebelo.

Los GPR podrían representar un puente entre el sistema inmune, el sistema nervioso y el sistema endocrino, por lo que su comprensión arroja luz sobre futuras terapias que podrían estar dirigidas al metabolismo lipídico, homeostasis del Na^+/K^+ u otros iones, así como regular perfiles hormonales. Se ha visto incluso una relación entre ciertos cannabinoide y la intolerancia a glúcidos, por lo que se está investigando si estos receptores podrían servir para tratar síndromes relacionados con el metabolismo energético.

1) Receptor GPR55

Los GPR55 están localizados en regiones del cerebro implicadas en el control de funciones como la memoria, el aprendizaje y la coordinación motora, tales como el cuerpo estriado dorsal, núcleo caudado y putamen, así como en varios tejidos periféricos,

incluyendo íleon, testículos, bazo, amígdalas, mama, tejido adiposo omental; e incluso en algunas líneas de células endoteliales [20, 21]. Debido a su amplia distribución en el SNC, se le atribuyen diversas funciones que varían según la localización del receptor [22]:

- NÚCLEO CAUDADO:
 - Inervado por neuronas dopaminérgicas
 - Funciones de aprendizaje y memoria
 - Movimiento voluntario
- NÚCLEO PUTAMEN
 - Funciones relacionadas con aprendizaje y movimiento fino
 - Adiadococinesia junto con cerebelo
- HIPOCAMPO
 - Memoria
 - Memoria espacial y orientación
 - Gestión ansiedad
 - Hiperactividad
- TÁLAMO
 - Filtra todos los estímulos sensitivos menos olfato
 - Conecta con lóbulo frontal, emociones, hiperactividad-depresión
 - Regula actividad visceral
- HIPOTÁLAMO
 - Regula liberación de hormonas en Hipófisis
 - Conducta alimentaria, ingesta líquidos, apareamiento, agresividad
 - Regulación automática visceral-endocrina
- CEREBELO
 - Funciones motoras, adiadococinesia, equilibrio
 - Funciones cognitivas, atención, lenguaje, música
- CÓRTEX PREFRONTAL
 - Personalización del individuo, sentimientos
 - Conductas apáticas, depresivas, compulsión
 - Procesos de atención

Existen evidencias que indican que el receptor GPR55 desempeña un papel relevante en la regulación del metabolismo óseo, en el control del dolor inflamatorio, y en la proliferación de células tumorales. En tumores de distintos orígenes se ha observado una expresión significativamente más alta frente a tejidos sanos. Además, dicha expresión elevada se ha visto correlacionada con una mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico para el paciente [23]. El receptor proporciona a las

células cancerígenas una serie de ventajas adaptativas que podrían explicar la mayor agresividad de los tumores que expresan niveles elevados de GPR55, como sería por ejemplo la inducción de la proliferación de células tumorales a través de la activación de la cascada de señalización ERK/MAPK (Quinasas) [24]. Además, se supone que la activación de GPR55 promueve tanto el crecimiento, la migración e invasión de células tumorales como la generación *in vivo* de metástasis [20].

Estudios recientes le atribuyen también una posible implicación en el control de la sensibilidad al dolor. Se descubrió que los ratones GPR55 $-/-$, que carecen del receptor, no presentaron hiperalgesia mecánica en modelos de roedores de dolor inflamatorio y neuropático [25]. También se ha documentado una abundante expresión de GPR55 en grandes neuronas ganglionares de la raíz dorsal en ratones y su capacidad de modular la actividad de estas neuronas [26].

En cuanto a los ligandos del receptor, se diferencia entre ligandos endógenos y exógenos. Los ligandos endógenos son AEA, 2-AG, Eter noladina (antagonistas) y el Lisofosfatidil-inositol (agonista). Como ligandos exógenos se deben mencionar el CBD (antagonista) y el THC (efecto bifásico \rightarrow agonista a dosis bajas y antagonista a dosis altas).

2) Receptor GPR119

El receptor GPR119 (también llamado SNORF25 [31], RUP3 [32], GPCR2 [33], 19AJ [34], OSGPR116 [35] o Receptor insulínotropo dependiente de glucosa [36] muestra un patrón de expresión relativamente estrecho, encontrándose predominantemente en tejidos pancreáticos e intestinales [27, 28, 29]. Los endocannabinoides son considerados potenciales ligandos de GPR119, siendo OEA (Oleiletanolamina) su principal ligando conocido [37].

Su localización en las células β de los islotes pancreáticos [30] y las células L intestinales enterocrinas centra la atención en la posible implicación de los GPR119 en el control de la homeostasis de la glucosa [38] y la obesidad [39].

Tratamiento de la obesidad

La presencia de GPR119 en la línea celular enteroendocrina GLUTag [40, 41] sugiere que la expresión de este receptor a nivel intestinal puede estar implicado en la homeostasis de la glucosa a través de la liberación de incretinas como GLP-1 [42]. Estudios *in vitro* y con modelos animales han mostrado que su modulación produce efectos beneficiosos en la homeostasis de la glucosa; reduce la ingesta de alimentos y, posiblemente, ayuda a preservar las células β productoras de insulina en los islotes pancreáticos [43].

La OEA (Oleiletanolamina), ligando endógeno del receptor, induce en roedores la reducción de la ingesta de alimentos y, consecuentemente, limita la ganancia del peso

corporal a través de:

- Activación del receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas α . [85].
- Modificación del comportamiento de alimentación y de la actividad motora a través de la activación del receptor de potencial transitorio de vaniloide tipo 1 [44].
- Aumento de la captación de ácidos grasos por adipocitos y enterocitos mediante una mayor expresión de la translocasa de ácidos grasos [45].

GPR119 y la homeostasis de la glucosa

La expresión de GPR119 en las células β de los islotes pancreáticos ha llevado a la hipótesis de que este receptor podría desempeñar un papel en la modulación de la secreción de insulina. En principio, una molécula que actúa a través de GPR119 para elevar las concentraciones de AMPc intracelulares en las células pancreáticas β potenciaría la secreción de insulina estimulada por glucosa (SEIG) de una manera análoga a la de las hormonas incretinas [61, 62]. Se sabe que los agonistas GPR119 suprimen las hiperglicemias cuando se administran durante las pruebas de tolerancia oral a la glucosa, tanto en modelos de roedores normoglucémicos como hiperglicémicos [46, 47, 48, 49].

La estimulación de GPR119 ejerce un efecto doble en la reducción de glucosa en la sangre, actuando directamente sobre la célula β pancreática promoviendo la liberación de insulina y, de manera indirecta, a través de las células enteroendocrinas, liberando incretinas como GLP-1 (péptido similar al glucagón) u otros agentes anti-hiperglucémicos [50, 51, 52]. El mecanismo de GLP-1 para la reducción de la glucemia parece depender de [53, 54, 55]:

- Efecto insulínico directo sobre la célula β .
- Supresión de la secreción de glucagón y la reducción de la motilidad gástrica.

Posibles aplicaciones en el descubrimiento de nuevos fármacos

Los datos disponibles sobre los efectos de los agonistas GPR119 en modelos animales indican que podrían ser agentes importantes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. La liberación de GLP-1, mediada por estimulación GPR119, mejora la homeostasis de la glucosa, limitando al mismo tiempo la ingesta de alimentos y el aumento de peso corporal [56, 57, 58].

3) Receptor GPR18

El receptor GPR18, junto al GPR55 y GPR119, forma parte del subtipo de receptores cannabinoide huérfanos implicados en la neurotransmisión mediada por lípidos

endógenos. Sus ligandos agonistas son la 2-Araquidonil-glicina (ligando principal), Anandamida, THC, Arachidonylcyclopropylamide, O-1602 y tanto el CBD como la AM-251 como agonistas parciales. Como antagonista actúa la O-1918 [59, 60].

2.2.3. RECEPTORES VANILOIDES DE POTENCIAL TRANSITORIO O TRPV

Los receptores TRPV forman parte de la familia de receptores TRP constituida por 28 miembros agrupados en siete subfamilias (TRPC1-7, TRPM1-8, TRPV1-6, TRPA1, TRPP1-3, TRPML1-3 y TRPN) [63]. De este grupo de receptores solo con los TRPV se ha descrito agonismo o antagonismo mediado por cannabinoides. Se trata de una familia de canales iónicos que modulan el flujo de iones a través de la membrana celular, influyendo de esta manera sobre la conductancia de impulsos nerviosos y la transmisión, modulación e integración de estímulos nocivos [63].

Los TRPV en mamíferos están formados por seis miembros divididos en dos grupos según el grado de homología (TRPV1-4 y TRPV5-6) y están implicados en el reconocimiento de estímulos térmicos y nociceptivos y en la modulación de eventos inflamatorios locales [64, 69, 70].

En cuanto a su mecanismo de acción, los dos grupos son canales catiónicos no selectivos ligando dependientes que pueden ser activados por [73]:

- Estímulos físicos y químicos tanto endógenos como exógenos.
- pH bajo (inducción mediada por protones).
- Endocannabinoides como Anandamida y N-araquidonil-dopamina (incluyendo la Capsaicina).

Su patrón de distribución en el cuerpo humano es muy amplio, estando presentes en prácticamente todos los tejidos, pero especialmente en el sistema nervioso central y periférico. Son mediadores de una amplia variedad de funciones celulares como la iniciación del dolor, la termorregulación, la secreción salival, la inflamación, el tono de la musculatura lisa y la homeostasis del calcio y magnesio, entre otras [72]. El hecho de que su función como canal iónico sea potenciada por mediadores proinflamatorios liberados durante el daño tisular, junto con su amplia distribución en diferentes tejidos, le atribuyen un papel importante en la modulación de procesos de sensibilización inflamatoria de los nociceptores, a su vez relacionados con el desarrollo de hiperalgesia en la zona dañada [65, 66, 67, 68]. Actualmente, se está investigando acerca de estos receptores y su interrelación con el SEC con el fin de desarrollar nuevas dianas terapéuticas dirigidas al tratamiento analgésico.

2.3. ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS ENDOCANNABINOIDES

En los últimos años ha aumentado de manera importante el conocimiento sobre los cannabinoides y sus relaciones con los diferentes sistemas fisiológicos. El sistema endocannabinoide se puede describir como un sistema modulador que influye sobre tres sistemas básicos de la regulación fisiológica: el sistema neurotransmisor, el sistema inmune y el sistema endócrino.

1) Regulación de la plasticidad neuronal

Los cannabinoides se sintetizan a nivel de la neurona postsináptica, se liberan a la hendidura sináptica, la atraviesan y se unen a receptores localizados en la neurona presináptica para ejercer su función (neurotransmisores retrógrados). La activación de estos receptores provoca, a través de diferentes vías de señalización intracelular y la modulación de canales iónicos, una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores (GABA, Glutamato, Serotonina, Dopamina, Acetilcolina o Noradrenalina) en diferentes regiones del cerebro.

Se denomina "depolarized-induced supresión of excitation" cuando la sinapsis es excitatoria y la acción del cannabinoide será la de suprimir una excitación. En el caso de sinapsis inhibitorias dónde el cannabinoide favorece la excitación (suprimiendo la inhibición) se habla de "depolarized-induced supresión of inhibition" [74]. A pesar de que todavía quedan partes de estos sistemas por investigar y entender, se cree que, a través de estos mecanismos, el sistema cannabinoide endógeno regula la plasticidad neuronal, influyendo sobre el aprendizaje, la memoria, los procesos de recompensa, las funciones motoras, el control del apetito y la respuesta al dolor [75, 76].

2) Influencia sobre el sistema endocrino

Igual que en la neurotransmisión, el Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) actúa sobre el sistema endocrino de manera inhibitoria, influyendo sobre la homeostasis de hormonas sexuales, tiroideas, de crecimiento y la prolactina [77]. Se ha podido observar un papel modulador inhibitorio del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal del SCE mostrando que, en estado basal, existe un tono endocannabinoide inhibitorio que disminuye la secreción de ACTH y Glucocorticoides [78]. De esta manera, inhibe la activación del eje frente a un estímulo estresante.

El SCE actúa a través de la activación de los receptores CB1 presentes en la hipófisis anterior sobre el sistema hipotálamo-hipofisario-gonadal provocando una disminución tanto de LH como de FSH [79]. Estos efectos sobre las hormonas sexuales son más potentes en hombres que en mujeres e inhiben la espermatogénesis, la

motilidad y capacitación espermática y la reacción acrosómica, en si una alteración global de la función sexual masculina [80].

3) Implicación en el metabolismo y el balance energético

Varios estudios demuestran la relación entre la activación de receptores CB1 hipotalámicos y la regulación del apetito en las áreas mesolímbicas [81]. Los niveles de los endocannabinoides AEA y 2-AG aumentan en situaciones de ayuno y están bajo influencia de la dieta (AEA aumenta en dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados) [67, 82]. Por otro lado, los endocannabinoides favorecen la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos en los tejidos periféricos.

La gran influencia de SCE sobre el metabolismo, el balance energético y el apetito se debe a su acción sobre la AMP quinasa (AMPK), que actúa como un sensor del estado energético de las células. Esta enzima es activada por cualquier estímulo que reduce los niveles de ATP aumentando los de AMP, lo que favorece reacciones catabólicas e inhibe las vías anabólicas [83]. El SCE regula la AMPK dependiendo de la localización de la enzima. Estimulando la AMPK hipotalámica provoca un aumento de apetito e inhibiendo la AMPK hepática y del tejido adiposo favorece efectos diabetogénicos y lipogénicos [83, 84]. Existen varias hormonas como la Adiponectina, Leptina y Ghrelina que regulan la AMPK y tienen, al mismo tiempo, efectos sobre el SCE.

Concluyendo, se puede decir que existe una red de conexiones entre el sistema endocannabinoide, el sistema nervioso central y el sistema endocrino que tiene gran influencia sobre la regulación del balance energético.

2.4. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016, 79(7):516-525.
- [2] Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*. 2016, 96(4):1593-1659.
- [3] Fezza F, Bari M, Florio R, Talamonti E y cols. Endocannabinoids, related compounds and their metabolic routes. *Molecules*. 2014, 24; 19(11):17078-17106.
- [4] Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2012, 35:529-558.
- [5] Munro, S., Thomas, K.L. & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 61–65.
- [6] Howlett, A.C., Qualy, J.M. & Khachatrian, L.L. (1986). Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol. Pharmacol.*, 29, 307–313.
- [7] Bouaboula, M., Poinot-Chazel, C., Bourrie, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., Le Fur, G. & Casellas, P. (1995). Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J.*, 312 (Part 2), 637–641.
- [8] Mackie, K. & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 3825–3829.
- [9] Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR y Rice KC (1991) Characterization and localization of cannabinoid receptors in the rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci*; 11:563-83.
- [10] Mechoulam R. Cannabis - the Israeli perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016, 27(3):181-187.
- [11] Macarrone M, Bab I, Biró T, Cabral GA y cols. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015, 36(5):277-296.
- [12] Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D y cols. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995, 232(1):54-61.
- [13] Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E y cols. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008, 153(2):277-285.
- [14] Di Marzo V, Pisticelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015, 12(4):692-698.
- [15] Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci*. 2015, 16(1):30-42.
- [16] Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L y cols. Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of *Macaca fascicularis*. *J Psychopharmacol*. 2011, 25(1):97-104.

- [17] Zhang HY, Gao M, Shen H, Bi GH y cols. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol.* 2016. doi: 10.1111/adb.12367. [Epub ahead of print].
- [18] Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res.* 2016, 62:107-128.
- [19] Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2012, 35:529-558.
- [20] Sawzdargo M, Nguyen T, Lee DK, Lynch KR, Cheng R, Heng HH et al. (1999). Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 64: 193–198.
- [21] Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J et al. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 152: 1092–1101.
- [22] Marichal-Cancino BA, Fajardo-Valdez A, Ruiz-Contreras AE, Mendez-Diaz M, Prospero-García O. Advances in the physiology of GPR55 in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2016.
- [23] EPérez-Gómez, C Andradas, JM Flores, M Quintanilla, JM Paramio, M Guzmán and C Sánchez *Oncogene* 32, 2534-2542 (16 May 2013).
- [24] L- α -Lysophosphatidylinositol meets GPR55: a deadly relationship. Ruth A. Ross Volume 32, Issue 5, May 2011, Pages 265-269.
- [25] Staton PC, Hatcher JP, Walker DJ, et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain. *Pain.* 2008;139(1):225–236.
- [26] Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(7):2699–2704.
- [27] Overton HA, Babbs AJ, Doel SM, Fyfe MC, Gardner LS, Griffin G, Jackson HC, Procter MJ, Rasamison CM, Tang-Christensen M, Widdowson PS, Williams GM, Reynet C (Mar 2006). "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents". *Cell Metabolism.* 3 (3): 167–75.
- [28] A role for beta-cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release. Chu ZL, Jones RM, He H, Carroll C, Gutierrez V, Lucman A, Moloney M, Gao H, Mondala H, Bagnol D, Unett D, Liang Y, Demarest K, Semple G, Behan DP, Leonard J *Endocrinology.* 2007 Jun; 148(6):2601-9.
- [29] Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. Soga T, Ohishi T, Matsui T, Saito T, Matsumoto M, Takasaki J, Matsumoto S, Kamohara M, Hiyama H, Yoshida S, Momose K, Ueda Y, Matsushime H, Kobori M, Furuichi K *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jan 28; 326(4):744-51.

- [30] Chu ZL, Jones RM, He H, et al. A role for beta-cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release. *Endocrinology*. 2007;148(6):2601–2609.
- [31] AS1907417, a novel GPR119 agonist, as an insulinotropic and β -cell preservative agent for the treatment of type 2 diabetes. ShigeruYoshida, HirotsuguTanaka, HiroyukiOshima, TakaoYamazaki, YasuhiroYonetoku, TakahideOhishi, TetsuoMatsui, MasayukiShibasaki. 1 October 2010, Pages 745-751.
- [32] Jones RM, Semple G, Fioravanti B, Pereira G, Calderon I, Uy J, et al. 2004. 1,2,3-trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives as modulators of metabolism and the prophylaxis and treatment of disorders related there to such as diabetes and hyperglycaemia. International Patent Publication WO 2004/065380.
- [33] G-protein-coupled receptors: new approaches to maximise the impact of GPCRS in drug discovery. Davey J *Expert Opin Ther Targets*. 2004 Apr; 8(2):165-70.
- [34] GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. HA Overton, MC Fyfe and MC Reynet. 2008 Mar; 153 (Suppl 1): S76-S81.
- [35] Griffin G. 2006. Methods for identification of modulators of OSGPR116 activity. US patent 7,083,933-B1.
- [36] Chu Z, Carroll C, Gutierrez V, Lucman A, Moloney M, Gao H, et al. 2007bAR231453 mediates improved glycaemic control exclusively via GDIR/GPR119 Keystone Symposium. *Diabetes: Molecular Genetics, Signalling Pathways and Integrated Physiology*. Keystone, Colorado, USA, 14–19 January 2007, abstract 117.
- [37] Overton HA, Babbs AJ, Doel SM, et al. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metab*. 2006;3(3):167–175.
- [38] N-Oleoyldopamine Enhances Glucose Homeostasis through the Activation of GPR119. Zhi-Liang Chu, Chris Carroll, Ruoping Chen, Jean Alfonso, Veronica Gutierrez, Hongmei He, Annette Lucman, Charles Xing, Kristen Sebring, Jinyao Zhou, *Molecular Endocrinology*, Volume 24, Issue 1, 1 January 2010, Pages 161–170.
- [39] Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. Overton HA, Babbs AJ, Doel SM, Fyfe MC, Gardner LS, Griffin G, Jackson HC, Procter MJ, Rasamison CM, Tang-Christensen M, Widdowson PS, Williams GM, Reynet C. *Cell Metab*. 2006 Mar; 3(3):167-75.
- [40] Stimulation of proglucagon gene expression by human GPR119 in enteroendocrine L-cell line GLUTag. Chepurny OG¹, Bertinetti D, Diskar M, Leech CA, Afshari P, Tsalkova T, Cheng X, Schwede F, Genieser HG, Herberg FW, Holz GG. 2013 Aug;27(8):1267-82. doi: 10.1210/me.2013-1029. Epub 2013 Jun 24.
- [41] A Role for β -Cell-Expressed G Protein-Coupled Receptor 119 in Glycemic Control by Enhancing Glucose-Dependent Insulin Release. Zhi-Liang Chu, Robert M. Jones, Hongmei He, Chris Carroll, Veronica Gutierrez, Annette Lucman, Molly Moloney, Hui Gao, Helen Mondala, Didier Bagnol. *Endocrinology*, Volume 148, Issue 6, 1 June

- 2007, Pages 2601–2609.
- [42] Brubaker PL, Schloos J, Drucker DJ (1998). Regulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and secretion in the GLUTag enteroendocrine cell line. *Endocrinology* 139: 4108–4114.
- [43] Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2003;278:471–478.
- [44] Proulx K, Cota D, Castaneda TR, Tschop MH, D'Alessio DA, Tso P, et al. Mechanisms of oleoylethanolamide (OEA)-induced changes in feeding behaviour and motor activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R729–R737.
- [45] Chen M, Yang Y, Braunstein E, Georgeson KE, Harmon CM. Gut expression and regulation of FAT/CD36: possible role in fatty acid transport in rat enterocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E916 – E923, 2001.
- [46] A Role for β -Cell-Expressed G Protein-Coupled Receptor 119 in Glycemic Control by Enhancing Glucose-Dependent Insulin Release. Zhi-Liang Chu, Robert M. Jones, Hongmei He, Chris Carroll, Veronica Gutierrez, Annette Lucman, Molly Moloney, Hui Gao, Helen Mondala, Didier Bagnol. *Endocrinology*, Volume 148, Issue 6, 1 June 2007, Pages 2601–2609.
- [47] Novel GPR119 agonist AS1535907 contributes to first-phase insulin secretion in rat perfused pancreas and diabetic db/db mice. Shigeru Yoshida, Takahide Ohishii Tetsuo, Matsui Hirotsugu, Tanaka Hiroyuki, Oshima Yasuhiro, Yonetoku, Masayuki, Shibasaki. Volume 402, Issue 2, 12 November 2010, Pages 280-285.
- [48] Activation of GPR119 by fatty acid agonists augments insulin release from clonal β -cells and isolated pancreatic islets and improves glucose tolerance in mice. Moran BM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR, McKillop AM. *Biol Chem*. 2014 Apr;395(4):453-64. doi: 10.1515/hsz-2013-0255.
- [49] GPCRs and Insulin Secretion: 119 and Counting. S.R. Murthy Madiraju and Vincent Poitout. *Endocrinology*. 2007 Jun; 148(6): 2598–2600.
- [50] Upregulated insulin secretion in insulin-resistant mice: evidence of increased islet GLP1 receptor levels and GPR119-activated GLP1 secretion. Ahlqvist L, Brown K, Ahrén B. *Endocr Connect*. 2013 Mar 18;2(2):69-78. Print 2013 Jun 1.
- [51] Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S190-6.
- [52] Gromada J, Brock B, Schmitz O, Rorsman P(2004). Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95: 252–262.
- [53] Holst JJ, Deacon CF (2005). Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia* 48: 612–615.
- [54] Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. W. E. Schmidt, E. G. Siegel, W. Creutzfeldt. September 1985, Volume 28, Issue 9, pp 704–707.
- [55] Drucker DJ (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3: 153–165.

- [56] The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. Patrick E. MacDonald, Wasim El-kholy, Michael J. Riedel, Anne Marie F. Salapatek, Peter E. Light, Michael B. Wheeler. *Diabetes* 2002 Dec; 51(suppl 3): S434-S442.
- [57] Drucker DJ (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3: 153–165.
- [58] Holst JJ (2006). Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 49: 253–260.
- [59] Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. Offertáler L, Mo FM, Bátkai S, Liu J, Begg M, Razdan RK, Martin BR, Bukoski RD, Kunos G *Mol Pharmacol.* 2003 Mar; 63(3):699-705.
- [60] N-arachidonoyl glycine, an abundant endogenous lipid, potently drives directed cellular migration through GPR18, the putative abnormal cannabidiol receptor. McHugh D, Hu SS, Rimmerman N, Juknat A, Vogel Z, Walker JM, Bradshaw HB. *BMC Neurosci.* 2010 Mar 26;11:44.
- [61] U. Shah, T. J. Kowalski, 2010GPR119 agonists for the potential treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Vitam Horm. j.* 84415448. 2010;84:415-48. doi: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00016-3.
- [62] Lan H., Lin H.V., Wang C.F., Wright M.J., Xu S., Kang L., Juhl K., Hedrick J.A., Kowalski T.J. Agonists at GPR119 mediate secretion of GLP-1 from mouse enteroendocrine cells through glucose-independent pathways. *Br. J. Pharmacol.* 2012 Apr;165(8):2799-807. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01754.
- [63] Venkatachalan, K. y Montell, C. (2007) TRPchannels. *Annu. Rev. Biochem.* 76: 387-417.
- [64] Caterina, M.J. y Julius, D.D. (2001) The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 487-517.
- [65] Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. *Science.* 2000 Apr 14; 288(5464):306-13.
- [66] Belmonte, C. y Viana, F. (2008) Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol. Pain.* 4: 14.
- [67] Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, Chandran P, Gomtsyan A, Brown B, Bayburt EK, Marsh K, Bianchi B, McDonald H, Niforatos W, Neelands TR, Moreland RB, Decker MW, Lee CH, Sullivan JP, Faltynek CR (2006). "TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists". *J. Neurosci.* 26 [37]: 9385–93.
- [68] Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. Richardson JD, Vasko MR *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep; 302(3):839-45.
- [69] The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D *Nature.* 1997 Oct 23; 389(6653):816-24.
- [70] Kym PR, Kort ME, Hutchins CW: Analgesic potential of TRPV1 antagonists. *Biochem Pharmacol.* 2009, 78: 211-216. 10.1016/j.bcp.2009.02.014.
- [71] Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 2011;12(3):218.

- [72] Canales iónicos Receptores de Potencial Transitorio y su papel protagónico en la terapia analgésica. Dra C. Loipa Galán Martínez, ^I MSc. Rafael Damián Souto Cárdenas, ^{II} DraC. Suria Valdés García, ^{III} Dr. Enrique Minaberriet Conceiro ^{III}Rev Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2015;34(3).
- [73] Belmonte, C. y Viana, F. (2008) Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol. Pain.* 4:14.
- [74] Mackie K (2008). Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol Cell Endocrinol*; 286S:S60-5.
- [75] Solinas M, Goldberg SR y Piomelli D (2008). The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*; 154:369-83.
- [76] Matias I, Bisogno T y Di Marzo V (2006). Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obesity*; 30:S7-S12.
- [77] Brown TT y Dobbs AS (2002). Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*; 42:90S-96S.
- [78] Cota D (2008). The role of the endocannabinoid system in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Neuroendocrinol*; 20(suppl 1):35-8.
- [79] Battista N, Rapino C, di Tommaso M, Bari M, Pasquariello N y Maccarrone M (2008). Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Mol Cell Endocrinol*; 286S:S17-23.
- [80] Rossato M (2008). Endocannabinoids, sperm functions and energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol*; 286S:S31-5.
- [81] Bellocchino L, Cervino C, Pasquali R y Pagotto U (2008). The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol*; 20:850-7.
- [82] Artmann A, Petersen G, Hellgren LI, Boberg J, Skonberg C, Nelleman C y cols (2008). Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochi Biophys Acta*; 1781:200-12.
- [83] Kola B, Boscaro M, Rutter GA, Grossman AB y Korbonitis M (2006). Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab*; 17:205-15.
- [84] Van Thuijl H, Kola B y Korbonits M (2008). Appetite and metabolic effects of ghrelin and cannabinoids: involvement of AMP- activated protein kinase. *Vitam Horm*; 77:121-48.
- [85] Godlewski G, Offertáler L, Wagner JA, Kunos G (2009). Prostaglandins & Other Lipid Mediators, Volume 89, Issues 3–4, September 2009, Pages 105-111. Receptors for acylethanolamides - GPR55 and GPR119. Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.
- [86] Mechoulam R, Lichtman AH. Stout guards of the central nervous system. *Science*, 302 (2003), pp. 65-6.
- [87] Freund TF, Kantona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*, 83 (2003), pp. 1017-66.

- [88] Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Physiol Rev*, 83 (2003), pp. 1017-66.
- [89] Stella N. Cannabinoid signaling in glial cells. *Glia*, 48 (2004), pp. 267-77.
- [90] Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Cannabinoids and cell fate. *Pharm Ther*, 95 (2002), pp. 175-84.

3. LOS CANNABINOIDES EXÓGENOS

Los cannabinoides son un conjunto de sustancias moduladoras que interactúan con los receptores del sistema endocannabinoide. Nos referiremos a ellos como endocannabinoides si son producidos en rutas metabólicas presentes en el organismo como parte de procesos fisiológicos; como fitocannabinoides cuando su origen es vegetal y como cannabinoides sintéticos cuando son sintetizados de manera artificial en el laboratorio.

Este capítulo trata sobre los cannabinoides exógenos, sus moléculas asociadas y sus características con interés médico. Las variedades de la planta del cannabis contienen alrededor de 500 compuestos químicos diferentes, de los cuales aproximadamente 100 forman parte de la familia de los fitocannabinoides [1]. Los más estudiados desde un punto de vista terapéutico son el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD), aunque cada vez hay más estudios que muestran el potencial interés médico de otros cannabinoides como por ejemplo el Cannabinol (CBN), de la Tetrahidrocannabivarina (THCV) o del Cannabigerol (CBG).

En la planta, los cannabinoides se encuentran en sus formas ácidas (llamadas THCA, CBDA, y así respectivamente). En este estado, el THCA, por ejemplo, no tiene efecto psicoactivo. Mediante una reacción física, la aplicación de calor, los cannabinoides se descarboxilan y pasan a su forma neutra o fenólica, que sí tiene actividad psicoactiva. Para su descarboxilación se requiere temperaturas altas (180-210°C) durante tiempos cortos o a temperaturas más bajas durante tiempos prolongados.

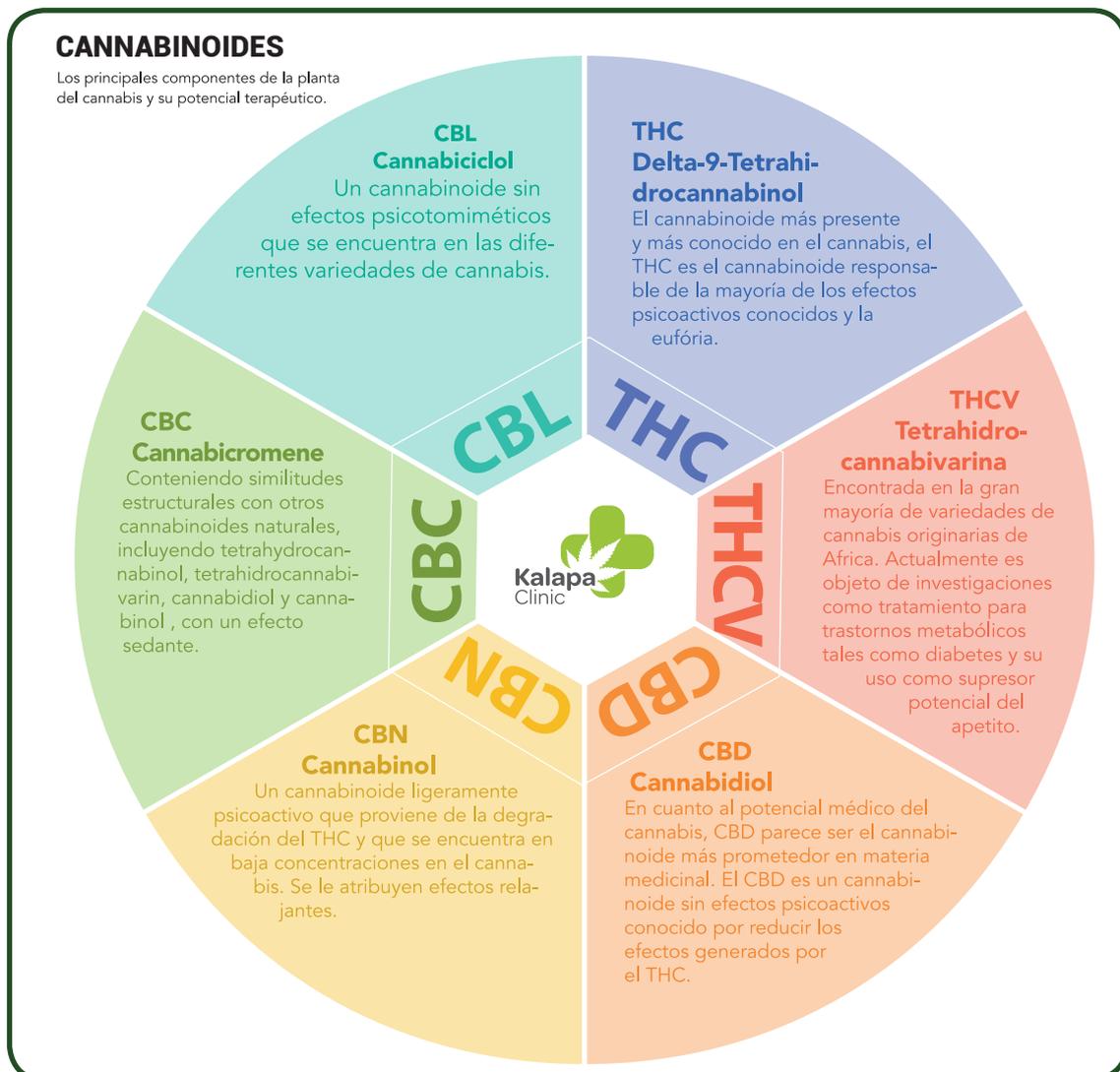
- La planta del cannabis contiene aprox. 500 compuestos químicos
- > 100 de los diferentes compuestos son Cannabinoides
- En la planta, los Cannabinoides se encuentran en su forma acida → requieren descarboxilarse (aplicación de calor) para transformarse en su forma activa

Además de los cannabinoides contenidos en la planta, existen otros compuestos químicos con potencial terapéutico, destacando especialmente los terpenos, a los que se le atribuyen parte de las propiedades organolépticas del cannabis [2]. Otras familias de compuestos de la planta del cannabis como los flavonoides, alcaloides, fitosteroles etc. que prácticamente no han sido estudiadas todavía.

La presencia de una cantidad tan elevada de diferentes compuestos puede ser una fuente de posibles interacciones farmacológicas entre los propios constituyentes, tanto de forma sinérgica como antagónica. Estudiando estas interacciones se ha podido observar que, en términos de eficacia y tolerabilidad, los resultados de los tratamientos con preparados de la planta completa han sido más prometedores

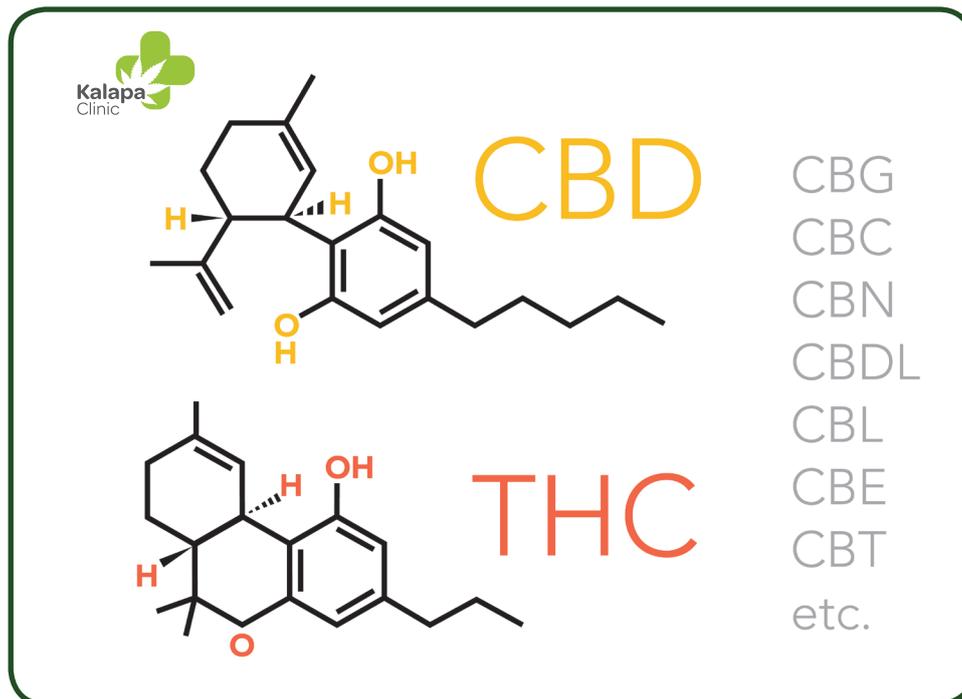
frente al uso de cannabinoides aislados. Este efecto fue descrito por primera vez por Raphael Mechoulam en 1998, denominándolo **efecto "séquito" o "entourage"** [3, 4]. El mejor ejemplo descrito hasta el momento es el de la pareja THC-CBD. El CBD aumenta la distribución y biodisponibilidad del THC (aumentando así su efecto terapéutico), aumenta su vida media en el organismo (inhibiendo su metabolización en el hígado por inhibición del citocromo p450) y reduce sus efectos adversos (el CBD tiene una potente actividad ansiolítica y antipsicótica y reduce la metabolización del THC a 11-hidroxi-THC, un producto de la degradación del THC con propiedades psicoactivas mucho más potentes que el THC) [2].

Aunque existen pocos estudios sobre este tema, se cree que el efecto séquito no se debe solamente a interacciones entre los diferentes cannabinoides, sino también a la interacción funcional entre cannabinoides y componentes no cannabinoides de la planta como los terpenos y flavonoides, entre otros.



3.1. LOS PRINCIPALES FITOCANNABINOIDES

Los fitocannabinoides presentes con más abundancia en la planta del Cannabis son el ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (THCA), el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido cannabinólico (CBNA), seguidos por el ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido cannabícroménico (CBCA) y el ácido cannabinodiólico (CBNDA).



1) THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

El THC es el cannabinoide más abundante en la mayoría de las variedades del Cannabis y el que posee el efecto psicoactivo más potente. Es un agonista parcial de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 (con un efecto más potente sobre CB1) ejerciendo un efecto analgésico, antiinflamatorio, antiemético, orexígeno, antitumoral, antiepiléptico, antiespástico y espasmolítico. Estudios actuales han demostrado que, además de su efecto sobre CB1 y CB2, el THC actúa sobre receptores GPR55 (agonista a dosis bajas y antagonista a dosis altas) y sobre los receptores TRPV1-5 influyendo de esta manera sobre la nocicepción termoregulación, secreción salival, tono muscular liso, frecuencia cardíaca y sobre la homeostasis del calcio y magnesio [5]. Como efectos secundarios del THC se han descrito: ansiedad, psicoactividad, depresión, déficit colinérgico, pérdida de la memoria inmediata (reversible), afectación de la capacidad de concentración, afectación del equilibrio y de la coordinación de movimientos, hiperemia conjuntival, sequedad de mucosas y el aumento del apetito y sueño [6].

2) CBD: Cannabidiol

El CBD actúa principalmente como agonista de los receptores 5HT1A (predominantes en el sistema nervioso central, así como en tejidos neuronales del sistema digestivo y cardiovascular), disminuyendo la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca por un mecanismo central, mediante la inducción de la vasodilatación periférica y mediante la estimulación del nervio vago [7].

Los 5HT1A están especialmente concentrados en dos elementos básicos de los circuitos neuronales de la corteza prefrontal: en la mayor parte de las neuronas excitatorias que utilizan glutamato como neurotransmisor y, en menor proporción, en las neuronas inhibitorias que utilizan el neurotransmisor GABA. El CBD actúa, además, como antagonista de los receptores GPR55 (Glándulas adrenales, tracto intestinal, bazo y SNC) y tiene poca afinidad para los receptores CB1 y CB2. Está en estudio su efecto sobre los receptores TRPV1-4 (sistema nervioso periférico, corazón, piel, vejiga, músculo esquelético, riñón e intestino).

Los efectos terapéuticos más importantes vienen dados por sus propiedades ansiolíticas, analgésicas, antieméticas, antiepilépticas, antitumorales, antioxidantes, antiinflamatorias, antipsicóticas, inmunomoduladoras, antibacterianas y antifúngicas, neuroprotectoras, antirreumáticas e inductoras de sueño [8]. Un efecto de sinergia del CBD es su capacidad de modular la acción del THC, aumentando la biodisponibilidad y reduciendo los efectos secundarios de este.

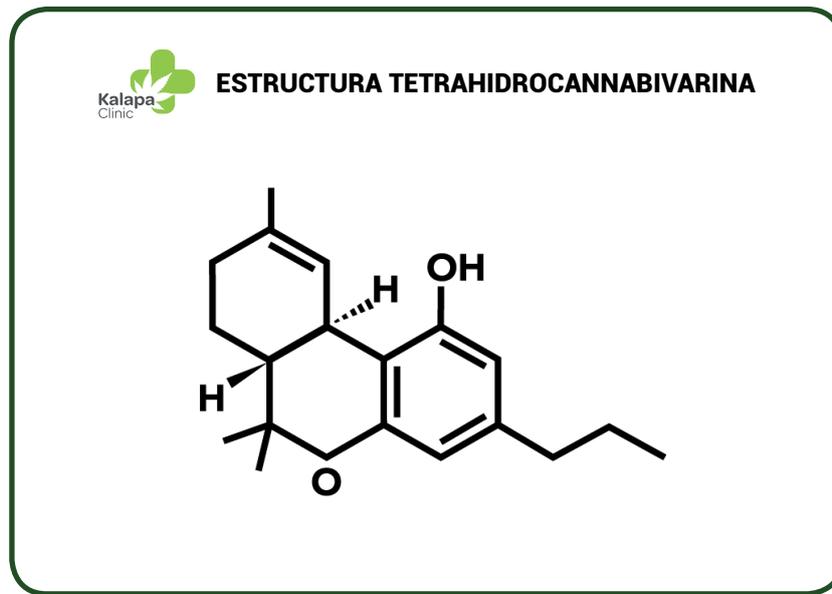
3) CBN: Cannabinol



El Cannabinol es un producto de degradación del THC [9] que actúa como agonista parcial sobre CB1 y CB2. Su afinidad es menor para CB1 y mayor para CB2 respecto al

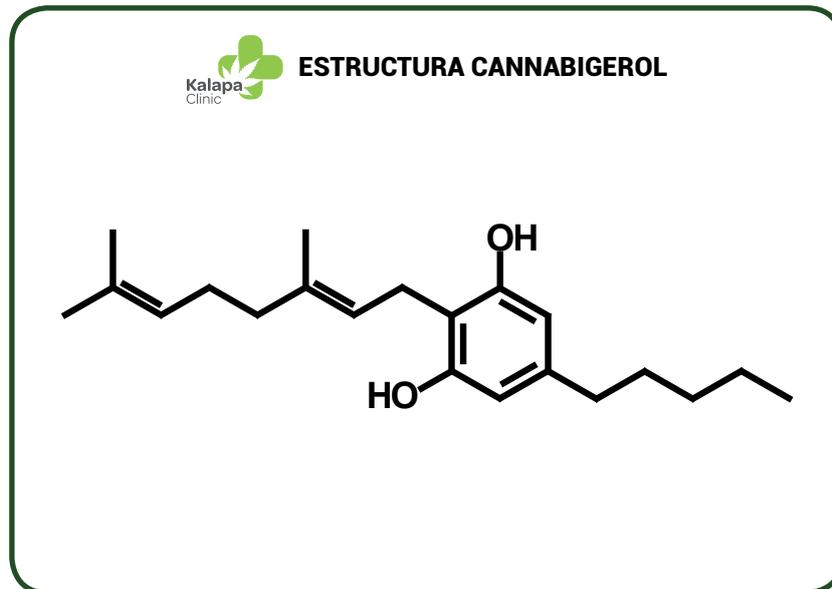
THC [10]. Modelos de ratón han podido demostrar un efecto relajante muscular, inductor del sueño y anticonvulsivante [11]. Otras propiedades que se le atribuyen al Cannabinol, en base a estudios con animales de laboratorio, son un cierto efecto antibacteriano [12], estimulador de apetito [13] y reductor de la presión intraocular [14].

4) THCV: Tetrahidrocannabivarina



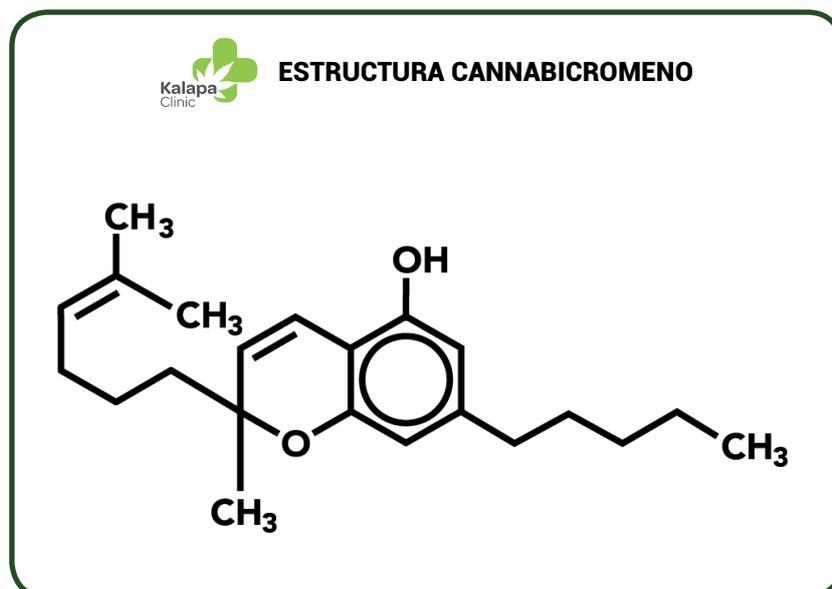
La THCV actúa como antagonista sobre los receptores CB1 y como agonista parcial de los receptores CB2 [15]. Estudios recientes han demostrado una implicación de la THCV en el metabolismo y la homeostasis de lípidos [16], un efecto supresor de la sensación de hambre [17] y un efecto sobre la secreción de Leptina y los secretagogos de la Insulina [18]. Estas propiedades podrían ser de gran interés en enfermedades como el síndrome metabólico, la intolerancia a glúcidos o en algunos tipos de diabetes.

5) CBG: Cannabigerol



El CBG es el primer cannabinoide sintetizado por la planta y es el precursor bioquímico de los otros cannabinoides. Su función ejerce sobre los receptores CB1 (leve antagonista), los receptores 5HT1A (antagonista), los receptores adrenérgicos alfa-2 y CB2 (ambos agonistas) [19]. El efecto terapéutico del CBG viene dado por sus propiedades como antibacteriano y antibiótico [20], relajante muscular, antidepresivo [21], antiinflamatorio [22], analgésico [23], reductor de la presión intraocular [14] y se le atribuyen ciertos efectos antitumorales y antimetastásicos [24, 25].

6) CBC: Cannabicromeno



El CBC no actúa sobre los receptores CB1 y CB2, siendo todavía desconocida la vía de señalización por la que ejerce su función. Además de poseer efectos antibacterianos Gram (+), Gram (-) [20], antifúngicos [26] y antiinflamatorios [27], actúa como antidepresivo y modulador del estado de ánimo [28] y activa la neurogénesis en neuronas hipocampales involucradas en el área de aprendizaje y de la memoria. Especialmente esta última característica promete gran potencial en el tratamiento de enfermedades neurovegetativas y neurodegenerativas del SNC.

3.2. TERPENOS Y FLAVONOIDES

Como parte de los avances en la investigación sobre la planta del cannabis y su uso terapéutico, se están encontrando cada vez más principios activos cuyas funciones todavía siguen poco estudiadas. Se ha demostrado que, a igual dosis, los efectos producidos por la administración de cannabinoides puros son diferentes a los producidos por administración de extractos de la planta completa. Estos hechos nos llevan a la conclusión de que la planta del cannabis contiene otros principios activos con acción farmacológica y que actúan de manera sinérgica y/o asinérgica con los cannabinoides. Los dos grupos encontrados hasta el momento son los terpenos y los flavonoides.

Los flavonoides son pigmentos naturales derivados de fenilpropanoides presentes en los vegetales. Sus funciones en el reino vegetal son tanto la atracción de polinizadores y simbiontes como la protección frente a excesos de luz UV, contaminación ambiental y ciertos microbios o herbívoros. Estudios *in vitro* les atribuyen numerosas propiedades terapéuticas como antioxidantes, antiinflamatorios y antialérgicos, entre otros.

Los terpenos son compuestos orgánicos derivados de isopreno (hidrocarburo de 5 átomos de C) que se originan por la polimerización enzimática de dos o más unidades de isopreno (Monoterpenos unión de dos moléculas de isopreno, Sesquiterpenos unión de tres, etc.).

La mayoría de los terpenos tienen estructuras multicíclicas, que se diferencian entre sí no sólo en grupo funcional, sino también en su esqueleto básico de carbono. Se encuentran en toda clase de seres vivos y son sintetizados por las plantas, donde son importantes en numerosas interacciones bióticas [29], ejerciendo funciones primarias como protección frente a temperaturas altas, insectos y herbívoros o formando parte de la clorofila y algunos pigmentos carotenoides. En el ser humano, se le atribuyen varias propiedades terapéuticas que varían según el tipo de terpeno al que nos referimos. A continuación, se describen los terpenos más frecuentes en la planta del cannabis con sus respectivas propiedades terapéuticas:

TERPENOS

TERPENOID	PHARMACOLOGICAL ACTIVITY (REFERENCE)	SYNERGISTIC CANNABINOID
LIMONENE	Potent AD/immunostimulant via inhalation (Komori et al., 1995)	CBD
	Anxiolytic (Carvalho-Freitas and Costa, 2002; Pultrini Ade et al., 2006) via 5-HT _{1A} (Komiya et al., 2006)	CBD
	Apoptosis of breast cancer cells (Vigushin et., 1998)	CBD, CBG
	Active against acne bacteria (Kim et al., 2008)	CBD
	Dermatophytes (Sanguinetti et al., 2007; Singh et al., 2010)	CBG
	Gastro-oesophageal reflux (Harris, 2010)	THC
α-PINENE	Anti-inflammatory via PGE-1 (Gil et al., 1998)	CBD
	Bronchodilatory in humans (Falk et al., 1990)	THC
	Acetylcholinesterase inhibitor, aiding memory (Perry et al., 2000)	THC?, CBD
β-MYRCENE	Blocks inflammation via PGE-2 (Lorenzetti et al., 1991)	CBD
	Analgesic, antagonized by naloxone (Rao et al., 1990)	CBD, THC
	Sedating, muscle relaxant, hypnotic (do Vale et al., 2002)	THC
	Blocks hepatic carcinogenesis by aflatoxin (de Oliveira et al., 1997)	CBD, CBG
LINALOOL	Anti-anxiety (Russo, 2001)	CBD, CBG?
	Sedative on inhalation in mice (Buchbauer et al., 1993)	THC
	Local anesthetic (Re et al., 2000)	THC
	Analgesic via adenosine A _{2A} (Peana et al., 2006)	CBD
	Anticonvulsant/anti-glutamate (Elisabetsky et al., 1995)	CBD, THCV, CBDV
	Potent anti-leishmanial (do Socorro et al., 2003)	?
B-CARYOPHYLLENE	AI via PGE-1 comparable phenylbutazone (Basile et al., 1988)	CBD
	Gastric cytoprotective (Tambe et al., 1996)	THC
	Anti-malarial (Campbell et al., 1997)	?
	Selective CB ₂ agonist (100 nM) (Gertsch et al., 2008)	THC
	Treatment of pruritus? (Karsak et al., 2007)	THC
	Treatment of addiction? (Xi et al., 2010)	CBD
CARYOPHYLLENE OXIDE	Decreases platelet aggregation (Lin et al., 2003)	THC
	Antifungal in onychomycosis comparable to ciclopiroxolamine and sulconazole (Yang et al., 1999)	CBC, CBG
	Insecticidal/anti-feedant (Bettarini et al., 1993)	THCA, CBGA
NEROLIDOL	Sedative (Binet et al., 1972)	THC, CBN
	Skin penetrant (Cornwell and Barry, 1994)	-
	Potent antimalarial (Lopes et al., 1999, R.Goulart et al., 2004)	?
	Anti-leishmanial activity (Arruda et al., 2005)	?
PHYTOL	Breakdown product of chlorophyll	-
	Prevent Vitamin A teratogenesis (Arnhold et al., 2002)	-
	↑GABA via SSADH inhibition (Bang et al., 2002)	CBG

1) Mirceno

El Mirceno, o Beta-mirceno, es uno de los terpenos más abundantes en la naturaleza estando presente en el lúpulo, limón y mirca, entre otras. En las plantas del cannabis está sobre todo presente en las variedades índica. Sus principales efectos terapéuticos son:

- Efecto sedante, hipnótico y relajante muscular [30]
- Efecto analgésico [31]
- Efecto antiinflamatorio [32]
- Efecto antitumoral [33]

2) Pineno

Con el nombre Pineno se refiere a dos monoterpenos bicíclicos isómeros: el Alfa pineno y el Beta-pineno. Se le atribuyen efectos terapéuticos como:

- Efecto antiinflamatorio [34]
- Efecto broncodilatador [35]
- Efecto antibacteriano [36]

3) Limoneno

El Limoneno está presente sobre todo en la piel de limones y otros cítricos. Además de sus propios efectos terapéuticos, facilita la absorción de otros terpenos potenciando de esta manera sus efectos. Sus propiedades terapéuticas son:

- Efecto antibacteriano [37]
- Efecto antitumoral [38]
- Efecto antidepresivo y ansiolítico [39, 40, 41, 42]

4) Cariofileno

Como Cariofileno nos referimos a la mezcla de 3 compuestos: el Alfa-cariofileno, Beta-cariofileno y el Óxido de cariofileno. Todos los componentes están presentes en la planta del cannabis, siendo al Óxido de cariofileno la sustancia que detectan los perros de policía entrenados para encontrar cannabis. Además del cannabis, están presentes también en el lúpulo, el clavo y la pimienta negra, entre otros. Sus propiedades terapéuticas son:

- Efecto antifúngico [43]

- Efecto citoprotector gástrico [44]
- Efecto antiinflamatorio [45]

3.3. CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Los primeros cannabinoides sintéticos se desarrollaron con el fin de explorar y entender las vías del sistema cannabinoide endógeno. Hasta el momento, se han creado más de 120 sustancias con diferente grado de afinidad para los receptores CB1 y CB2, pero con efectos farmacológicos más potentes que los del THC [46].

La mayoría pertenece al grupo de índoles, siendo solo unos pocos los que están relacionados estructuralmente con el THC. Algunos de los cannabinoides sintéticos, como el Dronabinol y la Nabilona, están siendo utilizados en el ámbito médico por sus propiedades orexígenas para tratar náuseas y vómitos provocados por el tratamiento con quimioterapia o en casos de anorexia causada por inmunodeficiencias.

3.4. BIBLIOGRAFÍA

- [1] El Sohly M, Waseem G. Constituents of Cannabis Sativa. In: Pertwee RG, editor. Handbook of Cannabis. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014. p. 3-22.
- [2] McPartland JM, Russo EB. Non-Phytocannabinoid Constituents of Cannabis and Herbal Synergy. In: Pertwee RG, editor. Handbook of Cannabis. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014. p. 280-95.
- [3] Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, y cols. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. Eur J Pharmacol. 1998;353(1):23-31.
- [4] Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011;163(7):1344-64.
- [5] Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. Physiol Rev. 2016;96(4):1593-659.
- [6] Karila L, Roux P, Rolland B et al., Acute and long-term effects of cannabis use: a review. Curr Pharm Des. 2014; 20(25):4112-8. PMID: 24001294.
- [7] Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2017; 2(12):e93760. doi:10.1172/jci.insight.93760.
- [8] Di Marzo V, Pisticelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. Neurotherapeutics. 2015, 12(4):692-698.
- [9] McCallum ND, Yagen B, Levy S, Mechoulam R (mayo de 1975). «Cannabinol: a rapidly formed metabolite of delta-1- and delta-6-tetrahydrocannabinol». Experientia 31(5): 520-1.
- [10] Mahadevan A, Siegel C, Martin BR, Abood ME, Beletskaya I, Razdan RK (octubre de 2000). «Novel cannabinol probes for CB1 and CB2 cannabinoid receptors». Journal of Medicinal Chemistry 43 (20): 3778-85.
- [11] Yoshida, H., Usami, N., Ohishi, Y, Watanabe, K., Yamamoto, I., and Yoshimura, H. (1995, February). Synthesis and pharmacological effects in mice of halogenated cannabinol derivatives. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 43(2),335-7.
- [12] Appendino, G., Gibbons, S., Giana, A. Pagani, A., Grassi, G., Stavri, M., Smith, E., and Rahman, M.M. (2008, August). Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. Journal of Natural Products, 71(8), 1427-30.
- [13] Farrimond J.A., Whalley B.J., Williams C.M. Cannabinol and Cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. Psychopharmacology (Berl). 2012;223(1):117-29.
- [14] Colsanti B., Craig C., Allara R. Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of cannabinol or cannabigerol. Experimental Eye Research. Vol. 39, Issue 3, Sep. 1984, Pages 251-259.
- [15] Pertwee RG, Br J Pharmacol 2007; The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology

of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin.

- [16] Matias I, Di Marzo V, Trends Endocrinol Metab 2007; 18:27-37.
- [17] Robinson L, Fadda P, McKillop-Smith S, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. Phytocannabinoid induced anorexic behaviour in fasted and non-fasted mice IACM Fourth Conference on Cannabinoids in Medicine 2007 (in press).
- [18] Cawthorne MA, Wargent E, Zaibi M, Stott C, Wright S. The CB-1 antagonist, delta-9-tetrahydrocannabivarin (THCV) has anti-obesity activity in dietary-induced obese (DIO) mice Symposium on the Cannabinoids 2007 Burlington, Vermont, USA; International Cannabinoid Research Society, p 141.
- [19] Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee R (diciembre de 2009). Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha(2)-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT receptor antagonist. British Journal of Pharmacology 159 (1): 129-141.
- [20] Appendino G., Gibbons S., Giana A., Pagani A., Grassi G., Stavri M., Smith E., Rahman MM. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. Jnat Prod. 2008 Aug;71(8):1427-30. doi: 10.1021/np8002673. Epub 2008 Aug 6.
- [21] Musty R, Deyo R. Symposium on the Cannabinoids. Tihany: International Cannabinoid Research Society; 2006. A cannabigerol extract alters behavioral despair in an animal model of depression; p. 32. Proceedings June 26.
- [22] Borrelli F., Fasolino I., Romano B., Capasso R., Maiello F., Coppola D., Orlando P., Battista G., Pagano E., Di Marzo V., Izzo AA. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. Biochem Pharmacol. 2013 May 1;85(9):1306-16. doi: 10.1016/j.bcp.2013.01.017. Epub 2013 Feb 12.
- [23] Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. Planta Med. 1991; 57:S60-S67.
- [24] De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. J Neuroimmune Pharmacol. 2010; 5:103-121.
- [25] Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318:1375-1387.
- [26] ElSohly HN, Turner CE, Clark AM, ElSohly MA. Synthesis and antimicrobial activities of certain cannabichromene and cannabigerol related compounds. J Pharm Sci. 1982; 71:1319-1323.
- [27] Wirth PW, Watson ES, ElSohly M, Turner CE, Murphy JC. Anti-inflammatory properties of cannabichromene. Life Sci. 1980; 26:1991-1995.
- [28] Deyo R, Musty R. Proceedings 2003 Symposium on the Cannabinoids. Cornwall, ON: International Cannabinoid Research Society; 2003. A cannabichromene (CBC) extract alters behavioral despair on the mouse tail suspension test of depression; p.146.

- [29] Goodwin, T.W. 1971. Aspects of terpenoid chemistry and biochemistry. Academic Press, Londres.
- [30] do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Jr, Viana GS. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. *Phytomed*. 2002; 9:709–714.
- [31] Rao VS, Menezes AM, Viana GS. Effect of myrcene on nociception in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1990; 42:877–878.
- [32] Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *J Ethnopharmacol*. 1991; 34:43–48.
- [33] De Oliveira AC, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten JR. In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by beta-myrcene and other monoterpenoid compounds. *Toxicol Lett*. 1997; 92:39–46.
- [34] Gil ML, Jimenez J, Ocete MA, Zarzuelo A, Cabo MM. Comparative study of different essential oils of *Bupleurum gibraltarium* Lamarck. *Pharmazie*. 1989; 44:284–287.
- [35] Falk AA, Hagberg MT, Lof AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang ZP. Uptake, distribution and elimination of alpha-pinene in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16:372–378.
- [36] Nissen L, Zatta A, Stefanini I, Grandi S, Sgorbati B, Biavati B, et al. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (*Cannabis sativa* L.) *Fitoterapia*. 2010; 81:413–419.
- [37] Kim SS, Baik JS, Oh TH, Yoon WJ, Lee NH, Hyun CG. Biological activities of Korean *Citrus obovoides* and *Citrus natsudaidai* essential oils against acne-inducing bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008; 72:2507–2513.
- [38] Vigushin DM, Poon GK, Boddy A, English J, Halbert GW, Pagonis C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of d-limonene in patients with advanced cancer. Cancer Research Campaign Phase I/II Clinical Trials Committee. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42:111–117.
- [39] Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*. 1995; 2:174–180.
- [40] Carvalho-Freitas MI, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25:1629–1633.
- [41] Pultrini Ade M, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci*. 2006; 78:1720–1725.
- [42] Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav Brain Res*. 2006; 172:240–249.
- [43] Yang D, Michel L, Chaumont JP, Millet-Clerc J. Use of caryophyllene oxide as an antifungal agent in an in vitro experimental model of onychomycosis. *Mycopathologia*. 1999; 148:79–82.
- [44] Tambe Y, Tsujiuchi H, Honda G, Ikeshiro Y, Tanaka S. Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, beta-caryophyllene. *Planta Med*.

1996; 62:469–470.

[45] Basile AC, Sertie JA, Freitas PC, Zanini AC. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *Copaifera*. *J Ethnopharmacol.* 1988; 22:101–109.

[46] Mechoulam R. Cannabis - the Israeli perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016, 27(3):181-187.

4. CANNABINOIDES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El efecto terapéutico de una variedad de cannabis viene determinado por el porcentaje de cannabinoides, terpenos, flavonoides y otras sustancias activas que encontramos en las diferentes especies de la planta.

Los terpenos modulan y complementan los efectos de los cannabinoides, además de proporcionarnos el sabor y olor de cada variedad.

Los cannabinoides son químicamente terpenofenoles, por lo que es predecible que los terpenos propiamente dichos actúen por las misma vía que los cannabinoides; en algunos casos a través de receptores del sistema endocannabinoide.

Terpenos y cannabinoides son sustancias volátiles o semivolátiles, por lo que su cuantificación se realiza mediante cromatografía, una técnica que sirve para caracterizar compuestos a partir de una mezcla compleja. Actualmente, la cromatografía de columna líquida de alta precisión o HPLC es la técnica más precisa para cuantificar los componentes del cannabis. El resultado de una cromatografía nos indica la cantidad de cada cannabinoide o terpeno analizado y se expresa en un porcentaje respecto al 100% del peso total:

Si tuviéramos, por ejemplo, 1g de material vegetal cuya cromatografía nos indica un 10% de THC, sabríamos que esta muestra contiene 100mg de THC, es decir, en 100mg tendríamos 10mg, y así sucesivamente.

Puesto que los diferentes cannabinoides y terpenos tienen efectos diversos, conociendo la cantidad de ambos componentes que contienen las diferentes variedades de la planta podemos usar unas u otras en función de la enfermedad o sintomatología que presente el paciente.

En cierto modo, esto permite individualizar el tratamiento, algo que no es fácil ya que el efecto final del cannabis depende de múltiples factores como: el peso corporal, la exposición previa, el metabolismo y la tolerancia, entre otros.

Debido a la variabilidad en los porcentajes de los diferentes cannabinoides, cuando usamos la planta completa o derivados de ella (y no cannabinoides aislados) es difícil tener un suministro regular de producto herbal para seguir los tratamientos. Es de vital importancia usar productos estandarizados y correctamente analizados para conocer el porcentaje exacto de cannabinoides y terpenos que estamos administrando al paciente. También es importante controlar la posible presencia de contaminantes como metales pesados, pesticidas, fungicidas, bacterias, hongos, etc. Si el material herbal está correctamente analizado, se puede emplear y dosificar de manera precisa para inhalar mediante vaporizador o disolver y administrar vía oral, por ejemplo.

Actualmente, existen diversas formulaciones en el mercado y se puede disponer de productos con CBD que cumplen los requisitos legales para ser comercializados.

4.1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE PREPARADO	INICIO DE ACCIÓN (MINUTOS)	DURACIÓN (HORAS)	VENTAJAS	INCONVENIENTES	POSIBLES APLICACIONES
INHALACIÓN (VAPORIZACIÓN)	<ul style="list-style-type: none"> • Flores • Extractos • Aceites 	5-10	2-4	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto rápido • Elevada biodisponibilidad • Fácil de evitar sobredosificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencias de restos de toxinas • Efecto poco duradero • Requiere administración frecuente • Difícil manejo para el paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis agudas • Síntomas agudos
ORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Extractos • Aceites 	60-180	6-8	<ul style="list-style-type: none"> • Poco olor, práctico y discreto • Fácil dosificación • Efecto prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto lento • Riesgo de sobredosificación por inicio de acción largo • Absorción variable 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas
TÓPICA	<ul style="list-style-type: none"> • Cremas • Ungüentos • Lociones 	Variable	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Sin efecto sistémico • Efecto localizado • Ausencia de efecto psicoactivo • Fácil aplicación • Efecto prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> • Poca penetrabilidad • Efecto localizado 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos locales superficiales • Afectaciones de la piel • Dolor músculo-esquelético y neuropático
RECTAL	<ul style="list-style-type: none"> • Supositorios 	Variable (15-30)	Variable (6-8)	<ul style="list-style-type: none"> • Psicoactividad reducida • Fácil aplicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja biodisponibilidad (variable según formulación) 	<ul style="list-style-type: none"> • Niños/gente mayor • Síntomas gastrointestinales

Los cannabinoides se pueden administrar por diferentes vías, aunque la más común es la inhalación de cannabis tras combustión, al fumar un "porro", que puede estar o no mezclado con tabaco. Desde el punto de vista terapéutico, esta vía no está recomendada en ningún caso.

Al inhalar el humo mezclado con tabaco, entre otras sustancias inhalamos: cianuro de hidrógeno, alquitrán, nicotina, dióxido de carbono, nitrosaminas propias del tabaco, aminas aromáticas, óxido de nitrógeno, amoníaco, benzopirenos, y trazas de plomo, selenio, arsénico, cromo, y níquel, entre otras sustancias, algunas de ellas cancerígenas y otras tóxicas a determinadas dosis. Por lo tanto, no se puede aconsejar en ningún

caso el uso de cannabis mezclado con tabaco desde el punto de vista terapéutico.

Debemos tener en cuenta que la combustión de cannabis sin mezclarlo con tabaco también genera sustancias cancerígenas y tóxicas, aunque reducimos en cierta manera los riesgos. Durante la combustión también se pierden cannabinoides y terpenos que, además, se retienen en los filtros, dependiendo de su composición. Se puede llegar a desaprovechar entre un 50 y 70% del total de cannabinoides al consumirlos de esta manera.

Las vías de administración de un fármaco se deben utilizar siguiendo ciertos criterios para lograr una administración indolora, una absorción regular y obtener así la mayor biodisponibilidad del producto, en este caso los cannabinoides.

1) Vía oral – sublingual

Podemos administrar cannabinoides generalmente disueltos en aceite vegetal de oliva o girasol o, en algunos casos, en etanol para administración sublingual o intraoral, a través de la mucosa de la cavidad bucal. El etanol es un buen disolvente para los cannabinoides, aunque para algunos pacientes su sabor puede resultar desagradable, además de generar sensación de quemazón orofaríngea.

La mucosa intraoral y sublingual permite ventajas como la rápida absorción y el buen control de la cantidad administrada, aunque también conlleva algunas desventajas como las variaciones en la biodisponibilidad de las sustancias administradas. Podemos tardar unas dos semanas en conseguir estabilizar un tratamiento en relación a las dosis. Por eso, es importante empezar con dosis bajas, sobre todo al usar THC, hasta encontrar la dosis mínima efectiva, especialmente si utilizamos la vía oral. Otro problema es que el efecto puede tardar en aparecer entre media hora y hasta dos horas después de la toma. La variabilidad depende de cada individuo y también del momento del día, de la ingesta de alimentos y de la actividad del individuo.

La duración del efecto puede ser de 6 a 12 horas en algunos casos, aunque es un tema de difícil valoración objetiva ya que influyen muchos factores individuales. Que la duración de los efectos sea prolongada puede ser una desventaja según la actividad que tenga que desarrollar el paciente, ya que algunos cannabinoides son psicoactivos y pueden limitar las habilidades y el control para ciertas tareas en la vida cotidiana.

Las diluciones son un vehículo muy útil para la administración vía oral ya que podemos dosificar de manera exacta y para el paciente solo representa ingerir unas gotas de aceite de oliva o etanol. El aceite de oliva es muy buen disolvente para realizar diluciones, sobre todo porque preserva los terpenos y cannabinoides.

2) Vía inhalada mediante vaporizador

En el caso del cannabis, la vía con mejor biodisponibilidad es sin duda la inhalada y además el efecto se obtiene rápidamente. Si se usa un vaporizador competente la vía es limpia, no hay combustión y, consecuentemente, no hay sustancias tóxicas ni cancerígenas derivadas de esta. Actualmente existen en el mercado vaporizadores competentes que nos garantizan precisión en la temperatura de vaporización. Esto es importante porque, cuanto más rango de temperaturas se pueda seleccionar, mejor se aprovecha la planta y, además, permite seleccionar, de cierta manera, los cannabinoides a inhalar.

El THC se vaporiza sobre los 157°-165°C y el CBD sobre los 178° - 190°C. Por lo tanto, si inhalamos a 157°C, no estamos en este caso inhalando CBD, solo THC, de lo que podemos deducir que habrá más efecto psicoactivo y predominancia de los efectos producidos por el THC. Si queremos conseguir el máximo provecho de la planta para poder inhalar el mayor número y cantidad de cannabinoides, terpenos, flavonoides, etc. debemos trabajar a unos 200°-220°C, y comprobando que no haya combustión. En general, los terpenos de la planta del cannabis se vaporizan en un rango que va desde los 156°C a los 219°C por lo que pondríamos esta cifra como máxima. Debido a que el efecto es muy rápido, el paciente puede valorar tras cada inhalación si la dosis es suficiente. Este hecho ayuda a personalizar la dosificación del tratamiento, lo cual ofrece una ventaja importante a la hora del uso terapéutico.

TEMPERATURA VAPORIZACIÓN CANNABINOIDES

CANNABINOIDE	PUNTO DE EBULLICIÓN	PROPIEDADES	FÓRMULA
Δ-9-THC DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL	157°C - (314°F)	Analgésicas, antieméticas, antioxidantes, antiinflamatorias, euforizantes	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
CBD CANNABIDIOL	160-180°C - (320-356°F)	Ansiolíticas, analgésicas, antipsicóticas, antiinflamatorias antioxidantes, antiespasmódicas	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
CBG CANNABIGEROL	Desconocido	Antifúngicas, antibióticas, antiinflamatorias	C ₂₁ H ₃₂ O ₂
CBN CANNABINOL	185°C - (365°F)	Antibióticas, sedativas	C ₂₁ H ₂₆ O ₂
CBC CANNABICROMENO	220°C - (428°F)	Antifúngicas, antibióticas, antiinflamatorias	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
THCV TETRAHIDROCANNABIVARINA	220°C - (428°F)	Analgésicas, euforizantes	C ₁₉ H ₂₆ O ₂
Δ-8-THC DELTA-8-TETRAHIDROCANNABINOL	175-178°C - (347-352°F)	Antieméticas parecidas al THC, más estable pero menos psicoatíco que éste	C ₂₁ H ₃₀ O ₂

TEMPERATURA VAPORIZACIÓN TERPENOS

TERPENE	PUNTO DE EBULLICIÓN	PROPIEDADES	FÓRMULA
A-TERPINEOL	217-218°C - (422-424°F)	Sedativas, antibióticas, antioxidantes, antipalúdicas, inhibidor de la acetilcolinesterasa	C10 H18 O
BORNEOL	210°C - (410°F)	Antibióticas	C10 H18 O
LINALOOL	198°C - (388°F)	Sedativas, ansiolíticas antidepresivas	C10 H18 O
P-CIMENO	177°C - (350°F)	Antibióticas, anticandidales	C10 H14
D-LIMONENO	177°C - (350°F)	Antidepresivas, antimutagénicas. Potencia el sistema immune	C10 H16
EUCALIPTOL	176°C - (348°F)	Estimulantes, antibióticas, antivirales, antiinflamatorias, antinociceptivas. Inhibidor de la acetilcolinesterasa, incrementa el flujo sanguíneo cerebral	C10 H18 O
Δ-3-CARENO	168°C - (334°F)	Antiinflamatorias	C10 H16
B-MIRCENO	166-168°C - (330-334°F)	Analgésicas, antibióticas, antiinflamatorias, antimutagénicas	C10 H16
A-PINENO	156°C - (312°F)	Antibióticas, antiinflamatorias, estimulantes, broncodilatadoras, antineoplásicas. Inhibidor de la acetilcolinesterasa	C10 H16
B-CARIOFILENO	119°C - (246°F)	Antiinflamatorias, antipalúdicas. Protector de la mucosa gástrica	C15 H24
PULEGONA	224°C - (435°F)	Sedativas, antipiréticas. Inhibidor de la acetilcolinesterasa	C10 H16 O
TERPINEOL-4-OL	209°C - (408°F)	Antibióticas, inhibidor de la acetilcolinesterasa	C10 H18 O

3) Vía transdérmica o percutánea

Otra vía de aplicación, que puede resultar útil en algunos pacientes, es la administración transdérmica, es decir, a través de la piel. Debido a que los cannabinoides se disuelven bien en grasas, por sus características lipofílicas, se absorben de manera eficiente para tratar patologías locales sin tener que recurrir a otras vías. Es fácil preparar cremas para aplicación tópica que pueden ser utilizadas tanto en patologías crónicas como artrosis, fibromialgia, enfermedades reumáticas, como en patologías agudas como esguinces, contusiones, artritis, tendinitis, dolores musculares etc.

Los preparados ricos en CBD tienen efecto antiinflamatorio y antiproliferativo, por lo que pueden ser una herramienta efectiva en casos de psoriasis, dermatitis hiperqueratósica o eccemas secos.

Si asociamos terpenos, como el Limoneno, a los cannabinoides podemos mejorar la absorción transdérmica, ya que este terpeno tiene la función de facilitar la difusión a través de la piel de otros compuestos, entre otras acciones. No se detectan niveles en sangre valorables tras la aplicación tópica de cannabinoides por lo que no causa efecto psicoactivo en el paciente.

4) Vía rectal

La absorción rectal es variable y depende de diversos factores como la cantidad de contenido fecal o el estado de la mucosa rectal, entre otros. Esta vía supone que el fármaco salte el paso hepático ya que se absorbe por las venas hemorroidales medias e inferiores pasando directamente a la circulación general. Evitando el paso hepático, en el caso del THC, se disminuye el primer paso metabólico por hidroxilación a 11-hidroxi-THC (que tiene una potencia psicoactiva hasta 4 veces mayor que el THC) por lo que esta vía supondría, teóricamente, una alternativa para administrar THC en dosis altas minimizando su efecto psicoactivo.

La mayor desventaja de esta vía de administración viene dada por la lenta absorción debido a la hidrofobicidad del THC. Para solucionar este problema se está investigando con pro-formas de THC unidas a hemisuccinato que prometen una mayor biodisponibilidad que la vía oral [1].

4.2. PRINCIPIOS DE LA DOSIFICACIÓN DE CANNABINOIDES

Actualmente, no se conocen las dosis máximas de cannabinoides para su uso terapéutico y solo se han extrapolado cifras sobre la dosis letal 50 en relación a las dosis letales para los ratones. Esto supone que, por vía inhalada u oral, nunca una intoxicación aguda por cannabis ha sido causa directa de muerte. La baja toxicidad de los cannabinoides los hace seguros en su manejo, pero se debe tener en cuenta los efectos secundarios que puedan generar y las posibles interacciones con otros fármacos.

La dosificación de los cannabinoides se basa en calcular la cantidad que se quiere administrar por kilogramo de peso. En función de los productos que usemos y de su concentración podremos calcular la dosis de manera más o menos exacta.

En general, se inician los tratamientos con CBD durante un periodo variable de tiempo, según cada caso, y pasaremos a valorar el uso conjunto de THC en dosis crecientes hasta conseguir el efecto deseado. De esta manera, podemos modular el efecto psicoactivo del THC y minimizar la taquicardia y ansiedad que se puede generar sobre todo al inicio del tratamiento.

Respecto al THC, se administran dosis de 0,5 a 4 mg / Kg / día, manejando la mayoría de patologías en un rango de 0,5 a 2 mg / Kg / día, a excepción de los pacientes oncológicos, en los que se dosifica en un rango de 2 a 4 mg / Kg / día. Hay que tener en cuenta que no se ha realizado hasta el momento ningún ensayo clínico que nos aporte las dosis exactas, los ciclos de tratamientos o las combinaciones más efectivas entre cannabinoides, por lo que se dosifica en relación a los datos preclínicos de que se dispone. Estas dosis diarias se administran en 2, 3, o 4 tomas, dependiendo de cada

patología y según las características del paciente. También se puede administrar como monodosis nocturna en casos de insomnio.

En el caso del CBD, se administran dosis de 0,5 a X mg / Kg / día, no se conoce la dosis máxima de CBD que haya generado toxicidad por el momento. La mayoría de las patologías se podrían tratar con dosis en un rango de 0,5 a 2 mg / Kg / día, y en pacientes afectos de epilepsia refractaria se han llegado a administrar hasta 25 mg / Kg / día de CBD puro.

4.3. RECOMENDACIONES EN EL USO CLÍNICO DE CANNABINOIDES

Existen muy pocos ensayos clínicos que aporten datos valiosos en cuanto a la dosificación de los cannabinoides en la práctica clínica. La mayoría de los estudios son preclínicos y los datos en cuanto a dosis utilizadas con animales de experimentación, básicamente ratones, son difícilmente extrapolables a los humanos. Aun así, son muy útiles para comprobar los mecanismos de acción molecular o toxicidad de una sustancia, que son datos imprescindibles para el manejo seguro de futuros fármacos o moléculas activas.

Siempre que lo tengamos disponible, recomendamos el uso del CBD junto al THC, ya que permite controlar los efectos secundarios, como el efecto psicoactivo, taquicardia, y ansiedad entre otros, que aparecen en el uso de una monoterapia de THC.

La respuesta a los tratamientos con cannabinoides es, en muchos casos, difícil de predecir ya que su efectividad depende de muchos factores, entre ellos el poder llegar a las dosis necesarias sin que el paciente presente efectos secundarios. Sobre todo, cuando usamos THC, hacemos referencia al efecto psicoactivo ("colocón").

Nuestra experiencia nos indica que el CBD reduce el efecto psicoactivo en la mayoría de pacientes por encima de la ratio THC/CBD 1/1, e iniciar un tratamiento con una ratio 1/2 nos asegura razonablemente la no aparición de dicho efecto.

Si no existe ninguna contraindicación se aconseja iniciar el tratamiento con CBD, valorando en unos 10 días la efectividad con las dosis iniciales y plantear o no el uso de THC conjunto, si fuera necesario. Hay que valorar en cada caso la posibilidad de usar THC o CBD como monoterapia o de manera conjunta, en una u otra ratio.

Otro factor a tener en cuenta es si el paciente ha consumido cannabis previamente en su vida, ya que si conoce el efecto psicoactivo del THC podremos emplear dosis iniciales más elevadas que en caso de un paciente no consumidor. En el caso de los

consumidores crónicos es difícil calcular las dosis ya que pueden generar una mayor tolerancia debido al uso continuado.

1) Pronóstico previo al tratamiento

Tenemos que valorar el pronóstico en el momento de iniciar el tratamiento con cannabinoides ya que la mayoría de pacientes acceden a los tratamientos con cannabis en estadios muy avanzados de sus patologías. También debemos tener en cuenta que un buen resultado, en muchos casos, puede ser una mejor calidad de vida para muchos pacientes.

Tenemos que ofrecer expectativas razonables ya que los tratamientos con cannabinoides tienen sus limitaciones terapéuticas.

2) Tolerancia

Sabemos que los consumidores crónicos de cannabis requieren dosis de THC cada vez más elevadas para conseguir el mismo efecto. A este fenómeno nos referimos como tolerancia. El CBD parece no generar el mismo problema, ya que, en la práctica clínica, dosis mantenidas generan el mismo efecto sin necesidad de aumentarlas.

3) Consumidor previo o activo

Los pacientes que han consumido cannabis previamente conocen sus efectos y pueden haber tenido experiencias positivas o no, por lo que tenemos que tener especial cuidado con los pacientes que han tenido malas experiencias con el cannabis y el efecto psicoactivo.

En los consumidores crónicos es muy difícil dosificar ya que se genera tolerancia al THC debido a su uso continuado.

4) Cómo plantear las ratios THC/CBD

El paciente debe tolerar bien el tratamiento, sin presentar efecto psicoactivo y generando un área de confort que cumpla razonablemente sus expectativas en función de la patología que estemos tratando.

Siempre que trabajemos con ratios cercanas a 1/1 minimizaremos el efecto psicoactivo del THC; si vamos aumentando el THC, se va incrementando el efecto psicoactivo al superar la cantidad de CBD.

5) Rescate

La vaporización de planta entera es un recurso muy interesante ya que nos aporta un efecto prácticamente inmediato. Además, si la planta está analizada podemos, al pesarla, preparar las dosis con aceptable precisión. Un paciente que está realizando un tratamiento pautado con THC y CBD, por vía oral, por ejemplo, puede vaporizar como rescate a demanda, ya que, al notar el efecto de manera rápida, puede dosificar según precise más o menos efecto.

6) Variedades de cannabis

Las variedades índicas, por su composición en terpenos y cannabinoides, suelen aportar un efecto corporal relajante, con propiedades hipnóticas y analgésicas, que pueden inducir el sueño, por lo que su uso es aconsejable en dosis nocturnas. Encontramos Mirceno como terpeno principal en la mayoría de variedades índicas, que fortalece estos efectos.

Las variedades sativas, en general, nos aportaran un efecto más cerebral, euforizante, efecto analgésico, psicoactivo extrovertido y no suelen inducir el sueño, lo que las hace más útiles durante el día si el paciente tiene que realizar alguna tarea física. Encontramos terpenos como el Borneol poco frecuentes en variedades índicas.

Es interesante tener en cuenta el origen de los cannabinoides cuando trabajamos con extractos o diluciones de planta entera, ya que la misma dosis de THC tendrá efectos diferentes según sea el extracto o la dilución de origen Sativo o Índico.

4. 4. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(10):446-52.

5. CANNABINOIDES Y SUS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Una gran parte de pacientes interesados en iniciar tratamientos con cannabinoides están polimedicados, usando medicamentos de múltiples familias farmacológicas, lo que les hace propensos a sufrir interacciones medicamentosas hasta el punto de poder poner en riesgo su salud. De esta manera, una prescripción incorrecta de combinaciones de fármacos y cannabinoides puede tanto aumentar como disminuir el efecto de cualquiera de los dos, incrementando de esta manera la probabilidad de la aparición de efectos adversos.

Como sucede con cualquier fármaco, es crucial el conocimiento de las vías metabólicas tanto del cannabis como de los fármacos en uso para realizar una correcta prescripción y ofrecer un tratamiento adaptado a cada paciente.

Los cannabinoides inhiben el citocromo P450 (CYP) [1], una enorme y diversa familia de hemoproteínas que constituye uno de los sistemas enzimáticos más importantes del metabolismo de sustancias endógenas y xenobióticas. Concretamente, los CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, son los responsables del metabolismo de más del 60% de los fármacos en uso clínico a día de hoy.

Debido a este potencial inhibidor, en determinadas circunstancias, los cannabinoides pueden causar interacciones con otros fármacos ya que la inhibición de la degradación metabólica de estos conlleva un aumento de su disponibilidad en la sangre, aumentando el riesgo de aparición de efectos secundarios y sobredosificación.

Hasta el momento no se ha constatado ningún caso grave de interacción fármaco-cannabinoide que haya llegado a la literatura médica correctamente documentado, hecho que en ningún caso debe relajar el uso de cannabinoides y otros fármacos sin descartar previamente las posibles interacciones derivadas de su uso conjunto.

5.1. CANNABINOIDES Y EL RIESGO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Aunque hasta el momento no se conoce ningún caso de interacción medicamentosa grave relacionado con el uso de cannabinoides, se sabe que pueden interferir en el metabolismo de numerosos fármacos debido a su capacidad de inhibir el citocromo P450 (CYP450), afectando especialmente los subtipos CYP3A4 y CYP2C19. Este grupo de enzimas son los responsables del metabolismo de la gran mayoría de fármacos que

CITOCROMO P450, SUBTIPOS 2C19 Y 3A4, 5, 6: SUSTRATOS, INHIBIDORES E INDUCTORES

ENZIMA	SUSTRATOS	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> •Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol •Antiepilépticos: Fenitoina, Fenobarbital, Diazepam •Otros: Amitriptilina, Carisoprodol, Citalopram, Clomipramina, Clopidogrel, Ciclofosfamida, Imipramina, Labetalol, Proguanil, Voriconazol 	<ul style="list-style-type: none"> •Cimetidine •Esomeprazol •Felbamato •Fluoxetina •Fluvoxamina •Isoniacida •Ketoconazol •Lansoprazol •Omeprazol •Pantoprazol •Anticonceptivos Orales •Ticlopidina •Voriconazol 	<ul style="list-style-type: none"> •Efavirenz •Rifampicina, •Ritonavir •Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
CYP3A4,5,6	<ul style="list-style-type: none"> •Antibióticos Macrólidos: Claritromicina, Eritromicina (no 3A5), Telitromicina, NO Azitromicina •Antiarrítmicos: Quinidina (no 3A5) •Benzodiazepinas: Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam •Inmunodepresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus •Procineticos: Cisapride •Antiretrovirales (VIH): Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nevirapina •Antihistamínicos: Astemizol, Clorfeniramina 	<ul style="list-style-type: none"> •Indinavir, •Nelfinavir, •Ritonavir, •Claritromicina, •Itraconazol, •Nefazodona, •Eritromicina, •Verapamilo, •Suboxona, •Diltiazem, •Cimetidina, •Amiodarona, •NO azitromicina, •Fluvoxamina, •Troleandomicina, •Voriconazol 	<ul style="list-style-type: none"> •Carbamacepina •Efavirenz •Nevirapina •Fenobarbital •Fenitoina •Pioglitazona •Rifabutina •Rifampicina •Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) •Troglitazona

Los **Inhibidores** del citocromo bloquean uno o varios subtipos del CYP450 ralentizando de esta manera la metabolización de sus sustratos, lo que provoca un aumento del fármaco disponible en sangre y a su vez un elevado riesgo de efectos secundarios y sobredosificación. Esta reacción es especialmente importante cuando se administran inhibidores del CYP junto a medicamentos cuyo metabolismo depende de una sola enzima o que tienen una ventana terapéutica estrecha.

Un caso especial son los profármacos (p.e. Codeína), que requieren una transformación enzimática para adquirir su forma activa. En combinación con un inhibidor estos fármacos no son transformados enzimáticamente, lo que resulta en la reducción o incluso la ausencia del efecto terapéutico deseado.

Ejemplo: Cannabinoides (CBD) vs. Clobazam (BZD) [3].

Supongamos el caso de un paciente con epilepsia refractaria en tratamiento con Clobazam al que introducimos CBD como tratamiento complementario. Supongamos un aumento semanal de la dosis de CBD dependiendo de las características y la situación del paciente. A partir de una cierta dosis de CBD (un estudio de Geffrey et al. habla de dosis de 20-25mg/kg peso de CBD), notamos el paciente en un estado de somnolencia que nos llama

la atención. Sabiendo que el Clobazam se metaboliza por los subtipos CYP2C19 y CYP2A4 y que el CBD justo inhibe estos dos citocromos, sospechamos que el cuadro presente se deba un aumento del Clobazam en sangre debido a la inhibición de su metabolismo. Según nuestra sospecha reducimos la dosis de Clobazam administrada, medida con la cual a las 24h desaparece el cuadro de somnolencia.

Los **Inductores** del CYP450 incrementan la actividad metabólica del complejo enzimático aumentando la síntesis de la enzima. A diferencia de la acción de los inhibidores, el aumento de la actividad aparece con un retraso variable (de hasta días) dependiendo de la vida media del fármaco inductor. Igual que se ha mencionado en el apartado anterior, hay que prestar atención a la hora de administrar inductores juntos con fármacos cuyo metabolismo depende de una sola enzima o que tienen una ventana terapéutica muy estrecha. En el caso de la administración de profármacos es crucial vigilar las concentraciones en sangre ya que el fármaco inductor puede aumentar significativamente la transformación de profármaco a fármaco, aumentando de esta manera el riesgo de reacciones adversas y signos de sobredosificación.

Otro aspecto a tener en cuenta en cuanto al CYP450 es la gran variabilidad interindividual en cuanto a la actividad de sus diferentes subtipos. Estos presentan una variabilidad genética elevada que influye en la respuesta de los pacientes a diferentes fármacos. Según los alelos heredados, hay metabolizadores "normales", "lentos" y "ultrarrápidos". En un futuro cercano se utilizará, probablemente, el Test de Microarray para detectar posibles polimorfismos de los genes que codifican el CYP450, para apoyar al médico a la hora de prescribir fármacos que se metabolizan por esta enzima.

Para entender la complejidad del sistema CYP450 cabe mencionar que, además de Inductores e Inhibidores, existen compuestos que pueden ser sustrato e Inhibidor o Inductor de la misma enzima, o que inducen una enzima mientras inhiben a otra. El CBD por ejemplo es metabolizado por el CYP3A4 y lo inhibe al mismo tiempo. Estas interacciones son muy habituales entre los numerosos fármacos que se prescriben a diario y en la mayoría de los casos no causan grandes problemas para el paciente. En algunos casos incluso se crean intencionalmente combinaciones de fármacos para aprovecharse de los efectos de la inhibición del CYP450, como es el caso en el tratamiento de Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) donde se combina Ritonavir (potente inhibidor CYP3A4) junto con Lopinavir para aumentar sus niveles en sangre.

Ejemplo: Supongamos que se administra CBD (Cannabidiol) a un paciente; a partir de una determinada dosis se iniciará la inhibición del CYP450, alterando de esta manera el metabolismo hepático de numerosas sustancias (entre ellas el THC). En el ejemplo del THC se frenaría la transformación hepática de THC a 11-OH-THC, un metabolito que actúa como agonista sobre los receptores CB1 en el SNC al que se le atribuye un efecto psicoactivo mucho más potente que el del THC. La inhibición causada por el CBD permite que el THC se metabolice más lentamente a 11-OH-THC por

lo que disminuye el efecto psicoactivo que sufre el paciente. Se cree que este es uno de los mecanismos de interacción CBD-THC por los cuales se consigue la modulación del efecto psicoactivo preparando al paciente con CBD previamente a la administración de THC.

Como conclusión, se puede decir que las interacciones medicamentosas relacionadas con la modificación de la actividad de los citocromos no son una exclusividad del uso de cannabinoides, sino de la mayoría de fármacos que utilizamos a diario. Médicos y profesionales de la salud deben prestar atención a la hora de prescribir tanto cannabinoides como cualquier otro medicamento que inhibe/induce el CYP450. Teniendo en cuenta el metabolismo de los diferentes fármacos y ajustando la dosis, solo en casos especiales será necesaria la sustitución de un fármaco prescrito a la hora de introducir cannabinoides al tratamiento.

5.2. CANNABINOIDES VS GRUPOS ESPECÍFICOS DE FÁRMACOS

1) Cannabinoides vs. analgésicos opiáceos

El dolor crónico es una de las condiciones más reconocidas como susceptibles de ser tratadas con cannabinoides. Los cannabinoides y opiáceos influyen sobre la nocicepción a nivel del asta posterior de la médula espinal potenciando los efectos de unos y otros. Mediante el bloqueo de los complejos CYP (especialmente CYP2D6 y CYP3A4) [1], importantes para el metabolismo de los opioides, los cannabinoides pueden aumentar las concentraciones hemáticas de los opioides potenciando los efectos secundarios de estos como la somnolencia, el estreñimiento, la hipotensión y la depresión respiratoria, entre otros. Los fármacos o sustancias que utilizan o inhiben las vías de enzimas CYP también pueden potenciar y prolongar los efectos de opioides como la Hidrocodona y Oxycodona [4].

En el caso de la Codeína hay que prestar especial atención ya que se administra como profármaco que requiere biotransformación a su metabolito activo (Morfina). Si se inhibe este paso (inhibiendo CYP2D6) no habrá transformación de la Codeína y consecuentemente no habrá efecto analgésico [5]. Por tanto, cuando se inicia el tratamiento con cannabinoides asociados a opiáceos ya prescritos, se debe iniciar con dosis bajas aumentando la dosis paulatinamente en función de la aparición de los efectos secundarios tanto de los opiáceos como de los cannabinoides.

2) Cannabinoides vs. agentes quimioterápicos

En el caso de la administración de cannabinoides a pacientes en tratamiento con quimioterapia es crucial prestar atención a las posibles interacciones ya que la elevada toxicidad de los agentes quimioterápicos requieren una dosificación muy precisa para evitar llegar a su rango tóxico. A pesar de ser una de las indicaciones clásicas y comprobadas del uso terapéutico del cannabis, todavía se desconoce a qué nivel los cannabinoides inician el efecto inhibitor a nivel hepático, aunque no se ha reportado hasta el momento ningún caso grave como consecuencia directa de su uso concomitante. Otro aspecto a considerar es el uso de dosis diferentes de THC y CBD según si la intención del tratamiento es paliativa, tratando la sintomatología (náuseas, vómitos, dolor asociado etc.) o si la intención es "intentar" llegar a un rango antitumoral (cosa que, según el estado actual de investigación, está comprobado solamente en cultivos de células humanas o animales de laboratorio) [6, 7]. Referido al segundo caso, hay estudios preclínicos que indican que el uso de dosis altas de cannabinoides puede tener un efecto antitumoral, aunque no se conocen todavía las dosis exactas necesarias ni si el efecto es extrapolable al ser humano. En cualquier caso, el uso de la planta completa o de extractos que contengan la mayoría de componentes de la planta, cannabinoides, terpenos y flavonoides, hace que el efecto terapéutico del cannabis abarque multitud de síntomas, que se pueden tratar con una misma familia de moléculas. Esto, asociado a su baja toxicidad, hace que su uso sea relativamente sencillo y seguro, siendo los efectos secundarios previsibles y fácilmente solucionables, sin ocasionar efectos secundarios graves que puedan comprometer la salud del paciente.

3) Cannabinoides vs. antiepilépticos

En el caso concreto del tratamiento de epilepsias refractarias con CBD, igual que en el tratamiento combinado con analgésicos opioides, pueden aparecer interacciones entre el CBD y los antiepilépticos, provocando un aumento del nivel del fármaco en sangre y, de esta manera, una posible aparición de efectos secundarios por la sobredosificación resultante del antiepiléptico.

La lista de antiepilépticos cuyo metabolismo depende de los complejos CYP es larga e incluye, entre otros: Fenitoina (CYP2C19), Clobazam, Valproato (inhibidor CYP), Etosuximida, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina (CYP3A), Oxcarbamacepina (inhibe CYP2C19 e induce CYP3A4), Zonisamida (CYP3A4), Felbamato (CYP3A4 y CYP2E1), Peranpanel, etc.

Iniciando el tratamiento con CBD en pacientes con pauta activa de uno de los antiepilépticos mencionados, hay que prestar especial atención a la hora de valorar los signos y síntomas que puedan aparecer en el contexto de una interacción o intoxicación, como suele ser somnolencia y dificultad para mantener el estado de vigilia. Un ejemplo de la interacción de CBD con agentes antiepilépticos se demuestra

en un ensayo publicado por GW Pharmaceuticals sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con Síndrome de Dravet (que cursa con epilepsia refractaria) usando CBD y Clobazam: se ha podido establecer una interacción del CBD a nivel hepático con la aparición de signos de sobredosificación (somnolencia, dificultad por mantener estado de vigilia, etc.) a partir de dosis de 25mg/kg/día de CBD que se soluciona corrigiendo las dosis [8]; la interacción mencionada no suponía en ningún caso una situación de riesgo para el paciente.

4) Cannabinoides vs. anticoagulantes orales dependientes de la vitamina K

En 2017 se ha publicado un caso en forma de "case report" sobre las posibles interacciones medicamentosas entre el CBD y la Warfarina, anticoagulante oral dependiente de vitamina K. Debido a su rango terapéutico estrecho, y su variabilidad interindividual en cuanto a la dosificación, la Warfarina requiere un control episódico del INR para mantener un efecto anticoagulante apropiado. El anticoagulante está compuesto por 2 estereoisómeros que se metabolizan ambos por el CYP450 (estereoisómero-S por CYP2C9 y estereoisómero-R por CYP3A4, principalmente), lo que provoca que cualquier cambio de la actividad de dichas enzimas pueda provocar cambios de los niveles plasmáticos del fármaco. Dado que los cannabinoides (principalmente CBD, THC y CBN) se metabolizan por el CYP450 y el CBD se comporta como inhibidor competitivo de varias de sus subunidades, se debe prestar especial atención cuando se administran junto a la Warfarina. En el caso de usar ambos compuestos de manera concomitante se aconseja la monitorización del INR especialmente al inicio de tratamiento y en caso del aumento de la cantidad de cannabinoides administrados [9].

5) Cannabinoides vs. otros medicamentos

En la medicina moderna, una combinación de Cannabis con otros medicamentos podría también ser beneficiosa para distintas indicaciones terapéuticas. El cannabis ha sido utilizado ilegalmente por individuos que padecían diversas enfermedades y, de forma conjunta, con un gran número de medicamentos prescritos. No se han observado efectos secundarios indeseados de importancia clínica hasta la fecha actual.

Algunos medicamentos pueden potenciar o disminuir el efecto del Cannabis y/o del THC, mientras que es posible que los efectos de ciertos fármacos aumenten o disminuyan por la acción de los cannabinoides. Pondremos algunos ejemplos [10]:

CANNABINOIDES VS OTROS MEDICAMENTOS

ANTICOLINÉRGICOS	La Atropina y la Escopolamina pueden agravar la aceleración de la frecuencia cardiaca provocada por el THC
ANTICOLINESTERASA	La Fisostigmina neutraliza los efectos psíquicos y la aceleración de la frecuencia cardiaca provocada por el THC
ANTIDEPRESIVOS - SEROTONINA	El THC puede aumentar el efecto de la Fluoxetina
ANTIDEPRESIVOS - TRICÍCLICOS	Pueden ser potenciados los efectos sobre la frecuencia cardiaca, la bajada de tensión arterial y la sedación causados por la Amitriptilina
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE'S)	La Indometacina, el Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) y otros AINE's neutralizan el efecto del THC. La Indometacina reduce de forma notable la taquicardia
BENZODIACEPINAS	Puede incrementar la depresión respiratoria y de las funciones cerebrales, así como potenciar el efecto antiepiléptico
BETA-BLOQUEANTES	Reducen el aumento de la frecuencia cardiaca asociada al THC
GLAUCOMA	El uso de cannabinoides puede aumentar el efecto reductor de la presión intraocular producida por medicamentos empleados en el Glaucoma
NEUROLÉPTICOS	El THC puede neutralizar el efecto antipsicótico de los neurolépticos, así como potenciar el efecto en la terapia para enfermedades motoras
OPIÁCEOS	Aumentan la sedación y la analgesia
FENOTIACINAS	La Proclorperacina y otras Fenotiaccinas disminuyen el efecto psíquico del THC y aumentan el efecto antiemético
SIMPATICOMIMÉTICOS	Las Anfetaminas y otros simpaticomiméticos potencian el aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial
TEOFILINAS	El metabolismo de las teofilinas se ve incrementado por el THC, por lo que puede ser necesario un aumento de la dosis de dicho medicamento

5.3 BIBLIOGRAFÍA

- [1] Satoshi Yamaoria, Juri Ebisawaa, Yoshimi Okushima et al., *Life Sciences* Volume 88, Issues 15-16, 11 April 2011, Pages 730-736, DOI: 10.1016/j.lfs.2011.02.017.
- [2] Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Disponible en <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>. Accedido el 11.06.2018.
- [3] Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L. and Thiele, E. A. (2015), Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56: 1246-1251. doi:10.1111/epi.13060.
- [4] Brennan MJ. The Clinical Implications of Cytochrome P450 Interactions with Opioids and Strategies for Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 44, Issue 6, S15-S22.
- [5] Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, y cols. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug–drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract* 2011; 11:230-9.
- [6] Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*. 2016;23:S23–32.
- [7] Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current Oncology*. 2016;23(6):398-406. doi:10.3747/co.23.3487.
- [8] GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. Disponible en www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex. Accedido el 26.12.2016.
- [9] Grayson L, Vines B, Nichol K Szaflarski J. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case rep*. 2017 Oct 12;9:10-11.
- [10] Grotenhermen F. Consejos prácticos. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (Eds). *Cannabis and cannabinoides. Farmacología, toxicología y potencial terapéutico*. Castellar de la Frontera (Cádiz): Castellarte; 2003.

6. PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS CANNABINOIDES

De los 111 cannabinoides identificados actualmente se están empleando en el ámbito terapéutico principalmente dos: el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD).

Los problemas que podemos encontrar empleando estas sustancias están casi siempre relacionados con el uso de THC.

La aparición de efectos secundarios depende principalmente de la frecuencia de consumo, la experiencia del consumidor, el tiempo de consumo, la edad del inicio del consumo, las características del producto en cuanto a su composición y, por supuesto, de la dosis empleada.

Sabemos que cuanto más se parece la composición de un aceite rico en cannabinoides a la de la planta completa con la que ha sido elaborado, más completo, equilibrado y potente será su efecto en general.

Los **efectos agudos** más frecuentes asociados al consumo del cannabis son la hiperémesis conjuntival, sequedad de las mucosas, estimulación del apetito, alteraciones de la coordinación de movimientos, lentitud de pensamientos, alteraciones de la consciencia, ansiedad y afectaciones del sistema cardiovascular y respiratorio [14]. El **uso prolongado** de altas cantidades de THC puede afectar tanto el estado físico como mental del paciente pudiendo provocar, entre otros, alteraciones del humor, desmotivación, síndrome de abstinencia y psicosis [14].

El uso de THC puede provocar un **aumento del gasto cardíaco, de la tensión arterial y taquicardia** [15, 16], por lo que se debe prestar especial atención en pacientes cardiopatas. Un abordaje terapéutico previo de CBD, junto con el uso de dosis bajas de THC que se van aumentando lentamente en función de la tolerancia del paciente, hacen posible su empleo en algunos pacientes con cardiopatías previamente compensadas, siempre valorando cada caso y estudiando las ventajas e inconvenientes de su uso.

Debido a sus propiedades lipofílicas los cannabinoides pasan fácilmente la barrera hematoencefálica y **afectan especialmente regiones cerebrales** responsables de la memoria, el aprendizaje, la atención, la toma de decisiones, coordinación, emociones y el tiempo de reacción [17, 18]. Especialmente durante la adolescencia, el consumo de cannabinoides está muy discutido debido a los efectos que puede tener sobre la plasticidad neuronal pudiendo causar problemas permanentes de atención y capacidad de memoria que pueden comprometer el rendimiento escolar [17, 19]. En adultos, un estudio de 2001 ha mostrado que el consumo elevado de cannabis puede provocar déficits cognitivos, pero también mostró que estas alteraciones eran temporales ya que tras 28 días sin consumo estas deficiencias ya no eran detectables [20].

En el cerebelo hay una elevada densidad de receptores CB1 por lo que el cannabis provoca una alteración de la consciencia (también conocido como efecto psicoactivo o "colocón") y **actúa sobre las zonas que regulan la coordinación motora y el equilibrio**. Debido a la influencia sobre estas zonas, se pueden ver afectadas actividades como la escritura, la capacidad de conducir o el manejo de maquinaria, en función de la tolerancia y de la experiencia en el consumo o del tiempo de tratamiento [17, 18, 19]. La asociación de CBD en diferentes proporciones junto con la generación de un cierto grado de tolerancia al THC por parte del paciente (empezando con dosis bajas y subiendo paulatinamente las dosis) permite modular dichos efectos y reducirlo de la manera que no limite la actividad del paciente.

Por su efecto espasmolítico, los cannabinoides relajan las fibras musculares lisas del intestino disminuyendo la motilidad intestinal, por lo que pueden provocar **estreñimiento**. En muy pocos casos este síntoma ha sido motivo de abandono del tratamiento, pero especialmente en pacientes con estreñimiento previo se deben aplicar medidas dietéticas profilácticas para evitar su agravamiento.

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

El uso crónico del cannabis no produce graves alteraciones cognitivas como ocurre con otras sustancias como, por ejemplo, el alcohol, pero sí, puede agravar enfermedades mentales preexistentes como la esquizofrenia u otras psicosis [21, 22, 23].

En el caso de **mujeres embarazadas** está desaconsejado el uso de cannabinoides durante el embarazo y la lactancia materna, aunque no se han demostrado efectos teratógenos derivados de su consumo o administración durante el embarazo.

EFECTOS FÍSICOS	EFECTOS PSÍQUICOS
AGUDOS	AGUDOS
alteración de la percepción sensorial	alteraciones de la percepción (alucinaciones etc.)
alteraciones cardíacas	alteraciones de las funciones cognitivas (memoria a corto plazo, enlentecimiento del pensamiento)
aumento de gasto cardíaco	crisis agudas de carácter psicótico
aumento tensión arterial (inicialmente)+ disminución de la tensión arterial (efecto tardío)	crisis de ansiedad
disminución de la capacidad de reacción	distorsiones de la percepción temporo-espacial
disminución de la función motora	excesiva locuacidad
enlentecimiento psicomotor	CRÓNICOS
enrojecimiento ocular	anticolinérgicos
pérdida de la coordinación	alteraciones cognitivas no reversibles
sequedad de boca	aumento del riesgo de aparición de esquizofrenia en pacientes con predisposición [+ adelantamiento de la edad con la que debuta]
taquicardia	dependencia al consumo de cannabis
CRÓNICOS	empeoramiento de trastornos psiquiátricos previos
aumento de riesgo de infertilidad	en fetos de madres consumidoras: alteraciones cognitivas y/o psicopatológicas. Adolescencia: marginación social
aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio	aumento tensión arterial (inicialmente) + disminución de la tensión arterial (efecto tardío)
incremento de riesgo de fibrosis hepática en sujetos con hepatitis	

6.1. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Fernández Ó. THC:CBD in Daily Practice: Available Data from UK, Germany and Spain. *Eur Neurol* 2016; 75:1-3.
- [2] Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1575-80.
- [3] Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013; 45:199-210.
- [4] Hazekamp A. *Introducción al cannabis medicinal*. Barcelona: ICEERS; 2015.
- [5] Bouso JC. Cannabis para el tratamiento de las adicciones. <http://www.fundacion-canna.es/cannabis-para-el-tratamiento-de-las-adicciones-3-parte> (accedido 26-12-2016).
- [6] Satoshi Yamaoria, Juri Ebisawaa, Yoshimi Okushima et al., *Life Sciences Volume 88, Issues 15-16, 11 April 2011, Pages 730-736, DOI: 10.1016/j.lfs.2011.02.017*.
- [7] Gonzalez S, Sagredo O, Gómez M, Ramos JA. Química y metabolismo de los cannabinoides. En: *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. En: *Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)*. Madrid: SEIC; 2002. p. 13-22. <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiabasicacannab.pdf> (accedido 26-12-2016).
- [8] Brennan MJ. The Clinical Implications of Cytochrome P450 Interactions With Opioids and Strategies for Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012; 44:6S.
- [9] Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, y cols. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract* 2011; 11:230-9.
- [10] Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*. 2016;23:S23-32.
- [11] Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current Oncology*. 2016;23(6):398-406. doi:10.3747/co.23.3487.
- [12] GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex(accedido 26-12-2016).
- [13] Grotenhermen F. Consejos prácticos. En: Grotenhermen F, Russo E, Navarrete R (Eds). *Cannabis and cannabinoides*. Farmacología, toxicología y potencial terapéutico. Castellar de la Frontera (Cádiz): Castellarte; 2003.
- [14] Karila L, Roux P, Rolland B et al., Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(25):4112-8. PMID: 24001294.
- [15] Sidney, S., Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*, 2002. 42(11 Suppl): p. 64S-70S.

- [16] Jones, R. T. (2002), Cardiovascular System Effects of Marijuana. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42: 58S-63S. Doi:10.1002/j. 1552-4604.2002.tb06004.x.
- [17] Meier, M.H., et al., Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(40): p. E2657-64.
- [18] Filbey, F.M., et al., Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. 111(47): p. 16913-8.
- [19] Goldschmidt, L., N.L. Day, and G.A. Richardson, Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*, 2000. 22(3): p. 325-36.
- [20] Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909–915. doi:10.1001/archpsyc.58.10.909.
- [21] Di Forti, M., et al., Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*, 2014. 40(6): p. 1509-17.
- [22] Di Forti, M., et al., High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 2009. 195(6): p. 488-91.
- [23] Di Forti, M., et al., Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2015. 2(3): p. 233-8.