

REVISIÓN

Cannabinoides y dolor (parte I)

Multidisciplinary Pain Journal /#3/2023

Cannabinoids and pain (part I)

RESUMEN:

Los cannabinoides son un grupo de sustancias que se clasifican en tres tipos: endocannabinoides (AEA o 2-AG), que son las sustancias producidas endógenamente; fitocannabinoides, que son sustancias exógenas procedes del cannabis o la planta; y los cannabinoides sintéticos, que son los fabricados artificialmente. Todos ellos actúan de maneras distintas sobre el sistema endocannabinoide endógeno. Dado el interés reciente que estas sustancias han despertado como potenciales tratamientos del dolor, es imperativo realizar una profunda revisión y análisis de lo que se conoce hasta el momento sobre la farmacología, la farmacocinética, el mecanismo de acción y la toxicidad de los cannabinoides (Parte I). Asimismo revisamos en este trabajo la evidencia científica del uso de los cannabinoides en dolor y los estudios clínicos que están en marcha en esta indicación (Parte II).

AUTORES:

Esperanza Regueras¹, Ignacio Velázquez², Luis M. Torres³

¹Farmacéutica y Doctora en Farmacia por Universidad de Navarra. Miembro de la junta de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. Profesora y subdirectora del Máster MUGEPB de Universidad de Navarra. Madrid. Profesora del Experto en Dolor, Universidad de Cádiz-SEMDOR. Madrid, España. ²Coordinador del Plan Andaluz de Atención a las Personas con Dolor y presidente de la Asociación Andaluza del Dolor. Miembro de Junta de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. Director Asistencial del hospital de Guadix. Granada, España. ³Presidente de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Puerta del Mar. Cádiz, España

CORRESPONDENCIA:

Esperanza Regueras eregueras@unav.es

ABSTRACT:

Cannabinoids are a group of substances that are classified into three types: endocannabinoids (AEA or 2-AG) which are substances produced endogenously, phytocannabinoids or exogenous substances from cannabis or the plant and synthetic cannabinoids that are artificially manufactured. They all act, in different ways, on the endogenous endocannabinoid system. Given the recent interest that these substances have aroused as potential pain treatments, it is imperative to carry out an in-depth review and analysis of what is known so far about the pharmacology, pharmacokinetics, mechanism of action and toxicity of cannabinoids (Part I). We also review in this paper the scientific evidence of the use of cannabinoids in pain and the clinical studies that are underway in this indication (Part II).

Introducción

La reciente epidemia de opioides en Estados Unidos ha desencadenado una ola de opiofobia que se ha extendido a nivel mundial. Las medidas de control de opioides de prescripción implementadas en aquel país han llevado a buscar sustitutos para el tratamiento del dolor, como el uso del llamado cannabis medicinal. Esta revisión tiene el objetivo de clarificar qué son, cómo funcionan y qué evidencia existe actualmente para soportar el uso de estas sustancias.

Definiciones y clasificación

En primer lugar, es imprescindible definir y clasificar los cannabinoides. El término cannabinoide se refiere tanto a productos derivados de las plantas como a productos sintéticos. Los cannabinoides se puede clasificar en 3 tipos: endoacannabinoides, fitocannabinoides (cannabis o extracto procedente de la planta, como THC, CBD, CBG, CBN o CBDV, entre otros) y por último cannabinoides sintéticos (sintetizados artificialmente).

Todos estos tipos de cannabinoides tienen diferentes composiciones y concentraciones de sustancias activas, diferente farmacología, farmacocinética y diferentes vías de absorción.

Por lo tanto, es imprescindible intentar evitar el término genérico de cannabinoide y referirse siempre al tipo y sustancia concreta de la que estemos hablando en cada momento (1). De hecho, las diferencias entre estas sustancias son bastante evidentes simplemente comparando las estructuras químicas de algunos de ellos (Figura 1).

La Figura 2 muestra un resumen de la clasificación de los cannabinoides que es importante tener presente, siempre que se vaya a hablar de este complejo grupo de sustancias. Es importante recordar que la planta del cannabis contiene más de 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales 61 se consideran cannabinoides, y hay más de 100 tipos distintos de extractos procedentes de la planta, de forma que cuando hablamos de fitocannabinoides debemos tener especial precaución, lo que hace imprescindible que se caractericen bien estos extractos y su contenido.

Sistema endocannabinoide

Es un sistema endógeno compuesto por: 2 receptores (CB1 y CB2 descubiertos en los años 1990 y 1993, respectivamente), 2 endocannabinoides (AEA, 2-AG descubiertos en 1992 y 1995, respectivamente), varias enzimas metabólicas y el transportador endocannabinoide de membrana (EMT). Todavía tenemos un gran desconocimiento de muchos componentes que pueden estar formando parte de este sistema, de las interacciones de los cannabinoides con este sistema o del impacto real que tienen estos sobre el organismo (2). La Figura 3 muestra la estructura y componentes principales del sistema endocannabinoide.

Como veremos más adelante, una característica a destacar de este sistema es que los endocannabinoides (AEA y 2-AG) son sintetizados a demanda en la membrana fosfolipídica por DAGL **RECIBIDO: 12 / abril / 2023**

ACEPTADO: 25 / julio / 2023

DOI: 10.20986/mpj.2023.1052/2023

Palabras clave: Cannabinoides, CBD, THC, dolor crónico, endocannabinoides.

Key words: Cannabinoid, CBD, THC, chronic pain, endocannabinoid.

Figura 1. Estructura química de algunas sustancias cannabinoides.

(sintetiza 2-AG) y NAPE-PLD (sintetiza AEA). Los endocannabinoides son después recaptados por la misma célula a través del EMT. La degradación de los endocannabinoides depende principalmente de 2 enzimas: FAAH (que degrada el AEA) y la MAGL (que hidroliza el 2-AG). En ambos casos se libera ácido araquidónico (AA) como consecuencia de la degradación. Los endocannabinoides no actúan solo sobre los receptores CB1 o CB2, sino que pueden actuar sobre otros receptores de membrana como GPR18, GPR55, GPR110, TRP o PPAR en el núcleo (3).

Receptores cannabinoides

Considerando la distribución de los receptores CB1, CB2 o TRPV1 (receptor de la capsaicina que es sensible a los cannabinoides) encontramos que estos receptores están localizados en múltiples órganos o sistemas (4).

El CB1 se localiza principalmente en el cerebro y la médula espinal, mientras que el CB2 se encuentra en el sistema inmune, el sistema hematopoyético y las células adiposas. El TRPV1 se ubica fundamentalmente en la sangre, el hueso, el sistema gastrointestinal y los órganos reproductivos (4).

El CB1 es uno de los receptores GPCRs (receptores acoplados a proteína G) más abundante en el SNC (5) y alcanza su mayor densidad en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo y córtex, aunque tiene también algo de presencia a nivel del sistema nervioso periférico y algunos órganos periféricos (5). Por el contrario, el CB2 se encuentra más restringido a células y tejidos del sistema inmune.

Las zonas en las que se expresan los dos receptores CB son consistentes con los efectos observados de los agonistas a nivel del comportamiento, actividad locomotora, coordinación y memoria (6).

Los efectos fisiológicos de los principales receptores se describen en la Tabla I (1,5-8) y se presentan los perfiles de los 3 receptores que están implicados en la respuesta inflamatoria.

Receptores CB1

Dado que los CB1 se localizan tanto en sinapsis gabaérgicas como glutaminérgicas, los endocannabinoides inducen plasticidad sináptica a corto plazo a través de la supresión de la

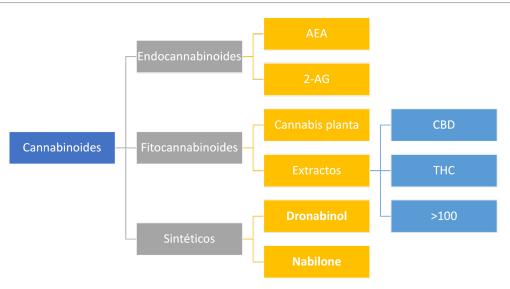


Figura 2. Clasificación de los cannabinoides.

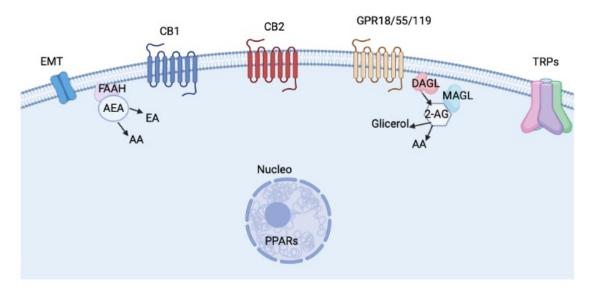


Figura 3. Componentes del sistema endocannabinoide.

CB1 y CB2: receptores endocannabinoides. GPR18: receptor protéico G-coupled. TRP: transient receptor potential channel. DAGL: enzima diaglicerol lipase. MAGL: enzima monoacilglicerol lipase. AA: ácido araquidónico. AEA: araquidinoil etanolamida. 2-AG: araquidinoil glycerol. EA: etanolamida. EMT: transportador endocannabinoide de membrana. PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor. Elaboración propia en base a Pagano y cols. (3).

inhibición inducida por la despolarización (DSI¹ en terminales gabaérgicas) o la supresión de la excitación inducida por la despolarización (DSE² en terminales glutamatérgicas) (9).

Los CB1 actúan también en la regulación de la excitabilidad somato-dendrítica, como en las interneuronas corticales de bajo umbral, donde el 2-AG promueve una lenta auto-inhibición (10).

Se ha observado también que el CB1 puede tener un papel en la supresión de la liberación de neurotransmisores al regular a la baja la respiración mitocondrial y la generación de ATP (11). El CB1 también se expresa, en menor cantidad, en los astrocitos, donde regula la liberación de gliotransmisores, el metabolismo de la glucosa y la liberación de mediadores inflamatorios (12-15).

Por otro lado, y en menor medida, parece que el CB1 se encontraría en neuronas de la raíz del ganglio dorsal, en las terminaciones nerviosas periféricas y en neuronas del sistema nervioso entérico (8). En niveles bajos vemos que se expresa en tejido adiposo, testículos, glándulas adrenales, timo, médula y corazón (16).

Los estudios farmacológicos han mostrado, a través del uso de agonistas o antagonistas como el SR141716A (rimonabant, Sanofi; antagonista oral sintético de CB1) o el THC (en modelos animales), algunas de las funciones concretas relacionadas con los receptores CB1. Entre otros, los efectos observados del agonismo en CB1 son, por ejemplo (4,6):

- Hipotermia.
- Cataplexia.
- Hipoalgesia.
- Papel en el sistema de recompensa.
- Feedback negativo para suprimir la activación neuronal.

Receptores CB2

Como hemos visto, se localizan principalmente en las células del sistema inmune y en las células adiposas. Se cree que su papel fisiológico principal se relaciona con la inflamación.

Sobre el sistema inmune ejerce funciones como la inhibición de la liberación de citoquinas o la estimulación o inhibición de migración de células inmunes al lugar de la inflamación (4,6).

A nivel cerebral, promueven la activación de los receptores CB1.

Tabla I. Localización y efectos fisiológicos de principales receptores.										
Receptor	Localización principal Efecto fisiológico principal									
CB1	Cerebro Médula espinal	Humor Cognición Actividad motora Apetito Percepción de dolor Neuroinflamación								
CB2	Sistema inmune Sistema hematopoyético Tejido adiposo	Inflamación								
TRPV1	Sangre Hueso Gastrointestinal Órganos reproductivos	Sensación de dolor Inflamación								

Elaboración propia en base a 1,5-8.

Vía de señalización de los receptores CB

Los efectos moleculares más importantes de estos receptores serían (6):

- Inhibición de AMPc.
- Inhibición de los canales de calcio voltaje dependientes.
- Activación de los canales de potasio.
- Influencia en la expresión génica.

Los receptores CB ejercen sus efectos celulares primeramente al acoplarse a proteínas Gi a Go (6).

La señal de receptores GPCR depende de su unión a proteínas G heterotriméricas compuestas por sub-unidades alfa, beta y gamma. Estas se clasifican según el tipo de sub-unidad Galfa, que activará o inhibirá mensajeros secundarios específicos, dando lugar a diferentes rutas (6):

- Con el Galfa i/o, los mensajeros secundarios se unen y activan las protein-quinasas, el intercambio de proteínas directamente al activar el AMPc y los canales iónicos. Todo ello generará una cascada de señales intracelulares que regulan funciones esenciales de la célula como el metabolismo, la expresión génica, la diferenciación y el crecimiento celular, la apoptosis y la neurotransmisión (17).
- Por otro lado, la vía Galfa q/11 estimula la actividad de la fosfolipasa Cbeta, una enzima que cataliza la hidrólisis

¹ Depolarization-induced suppression of inhibition

² Depolarization-induced suppression of excitation

- del PIP2 (fosfatidil inositol 4,5-bifosato), liberando diacilglicerol e inositol 1,4-5 trifosfato (18).
- La ruta Galfa 12/13 recluta RhoGEFs a la membrana, provocando la activación de RhoA, que activa las protein-quinasas dependientes de Rho (ROCK) que se asocian a la formación de fibras de estrés de actina, la promoción de contractilidad y activación de diversos factores de respuesta (19).

Todas estas vías de señalización modulan la activación de la ERK1/2 (extracelular signal-regulated kinase homologs 1, 2).

Es importante tener en cuenta que, al igual que ocurre con otros receptores GPCR, el CB1 es capaz de reclutar beta-arrestinas. En cualquier caso, los mecanismos y vías de señalización afectadas por CB1 son múltiples y están todavía en investigación (20).

Receptores cannabinoide-sensibles

Adicionalmente al CB1 y 2 existen otros muchos receptores que también se activan por acción de las sustancias endocannabinoides, lo que añade gran complejidad a la hora de establecer de forma clara los efectos de estas sustancias.

Se ha observado que los endocannabinoides se pueden unir a otros receptores llamados "cannabinoide-sensibles" como: GPR18, GPR55, GPR119, TRPA1, TRPV1 (21,22), así como a receptores nucleares de la familia de los *proliferator-activated receptors* (PPAR alfa, PAPR gamma, PPAR delta) (23).

El TRPV1 es un receptor estructuralmente similar a otros canales iónicos dependientes de voltaje, con la capacidad de detectar e integrar diversos estímulos del entorno, como temperaturas elevadas nocivas o agentes irritantes. Además, la actividad de este canal se acopla a diversas cadenas de señalización relacionadas con procesos de inflamación (24). Los receptores TRPV1 (son receptores de capsaicina) se encuentran localizados en sangre, hueso, sistema gastrointestinal y sistema reproductivo. Se activan por acción de los cannabinoides y están involucrados en la señalización de la periferia del cerebro en procesos de dolor e inflamación. La integración del estímulo nociceptivo está mediada por estos receptores (4,6).

Por otro lado, los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) son receptores nucleares de la familia de receptores

esteroideos que regulan la transcripción genética de diferentes rutas, incluyendo las relacionadas con la inflamación y el metabolismo (25).

Endocannabinoides

Son las sustancias endógenas que se unen a los receptores cannabinoides CB1 y CB2, así como a otros receptores cannabinoides sensibles.

Como hemos visto, los endocannabinoides se sintetizan a demanda desde la membrana por acción de las enzimas *N-acyl-phosphatidylethanolamine-phospholipase D* (NAPE- PLD) (26) y diacylglycerol lipase (DAGL) (27).

Los péptidos endocannabinoides fueron descritos por primera vez en 1992 y se han identificado 2 endocannabinoides hasta el momento: AEA (*N-arachidonoylethanolamine o anandamide*) y 2-AG (*2 araquidonil glicerol*), que fueron aislados en 1992 (Devane y cols.) y 1995 (Mechoulam y cols., Sugiura y cols.), respectivamente.

El AEA fue el primero descubierto y tiene una estructura lipídica relacionada con el ácido araquidónico (AA). El 2-AG es también un derivado del AA y está presente en el cerebro en mayores cantidades que el AEA. Tiene también más eficacia que el AEA en CB1 y CB2 y es, por tanto, el principal endocannabinoide para ambos receptores (6,22).

Los 2 endocannabinoides tienen perfiles de acción diferentes. El 2-AG es el más abundante y es un agonista puro de CB1 y CB2, mientras que AEA es un agonista parcial de ambos receptores (16,28-32). El AEA está también involucrado en la sensación de dolor y la inflamación crónica a través de su acción sobre TRPV1 (32-35).

Mensajero retrógrado (retrograde Messenger action)

La evidencia muestra que los endocannabinoides son mensajeros retrógrados en sinapsis específicas de ciertas regiones del cerebro, como el hipocampo y el cerebelo, de forma que se sintetizan y liberan en las células postsinápticas por despolarización mediada por la entrada de calcio a través de los canales calcio-sensibles. Posteriormente cruzan el espacio sináptico para activar los CB1 en la terminal nerviosa y finalmente inhiben la liberación de los neurotransmisores mediados por calcio en esta terminal (6).

Este mecanismo de acción ha sido bien caracterizado en varios estudios. De hecho, el 2-AG fue identificado como mensajero que modulaba de forma retrógrada la transmisión sináptica y la plasticidad, tanto en sinapsis gabaérgicas como en glutaminérgicas. Se sabe que su liberación desde la neurona postsináptica activa la expresión de CB1 en la neurona presináptica, reduciendo la liberación de neurotransmisores a través de la inhibición de los canales de calcio voltaje dependiente y del aumento concomitante de la conductancia del canal de potasio en las terminaciones presinápticas (36-46).

La evidencia indica que 2-AG tiene efectos neuroprotectores y antinflamatorios en respuesta a eventos pro-inflamatorios, neurotóxicos y daños mecánicos, por lo que ayuda a mantener la homeostasia del cerebro de forma que parece claro que el 2-AG es un mediador lipídico endógeno muy relevante en la función cerebral (46-50).

Síntesis

Los endocannabinoides se sintetizan a partir de los fosfolípidos de la membrana que contienen AA en su estructura. Al ser lipídicos no se almacenan en vesículas, ya que las atraviesan con facilidad.

Al contrario de lo que ocurre con otros neurotransmisores, que se sintetizan y almacenan en vesículas, los endocannabinoides se sintetizan a demanda tras la activación neuronal, en las terminaciones postinápticas y de forma calcio-dependiente, de forma que activan los receptores cannabinoides presinápticos (5).

La síntesis de ambos endocannabinoides se produce a partir de los fosfolípidos de membrana por la acción de enzimas como NA-PE-PLD (N-acilfosfaticiletanolamida-fosfolipasa) y DAGL (diacilglicerol lipasa). La Figura 4 (51) muestra de forma resumida los procesos de síntesis e hidrólisis de 2-AG y AEA. Ambos son metabolizados por las enzimas como la COX2 y otras lipooxigenasas (46). El detalle de los procesos de síntesis e hidrólisis de los endocannabinoides se presenta en las Figuras 5 (46) y 6 (46).

La síntesis de 2-AG también se produce a partir de los fosfolípidos de membrana (fosfatidilnositol, fosfatidilnosito 4,5-bifosfonato, triacilglicerol o lisofosfatidilinositol) a través de diversas rutas de síntesis (46).

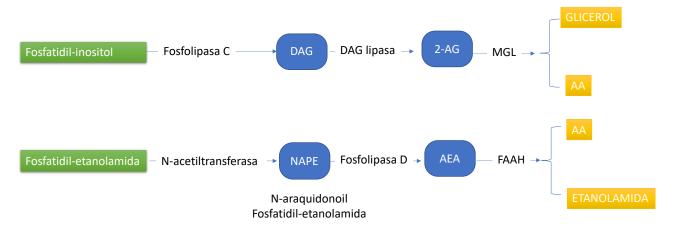


Figura 4. Resumen de los procesos de síntesis y degradación enzimática de AEA y 2-AG. Elaboración propia adaptado de Riquelme-Sandoval y cols. (50).

DAG: diacilglicerol. NAPE: n-acilfosfaticiletanolamida. AA: ácido araquidónico. AEA: araquidinoil etanolamida. 2-AG: araquidinoil glycerol. MGL: monoacilglicerol lipasa. FAAH: amida hidroxilasa de los ácidos grasos o fatty acid amide hydrolase.

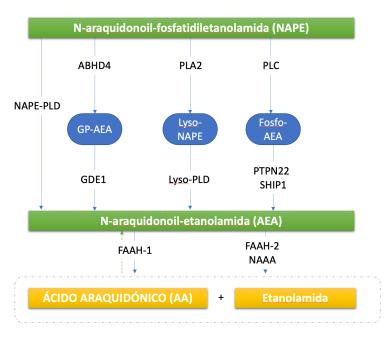


Figura 5. Biosíntesis e hidrólisis de AEA. Elaboración propia en base a Silmard y cols. (46).

NAPE-PLD: n-acylphosphatidylethanolamide-phospholipase D. ABHD4: glycerophospho-AEA by the α/β Hydrolase Domain-Containing Protein 4. GDE1: glycerophosphodiesterase 1. PL: phospholipase. PTPN22: protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22. FAAH: amida hidroxilasa de los ácidos grasos o fatty acid amide hydrolase. NAAA: n-acylethanolamine acid amidase. AEA: n-arachidonoyl-ethanolamine.

Las enzimas que regulan la síntesis de AEA y 2-AG, como FAAH o MAGL, han sido foco de atención para el desarrollo de fármacos que puedan inhibir su acción de forma que podrían producir un aumento controlable de la señal endocannabinoide de una forma discreta, y así modular los desequilibrios que se producen en algunas patologías (7).

Como hemos dicho, se ha visto que el AEA interacciona también con TRPV1 y PPAR gamma, mientras que el 2-AG interaccionaría también con PPAR gamma (52).

La acción de los endocannabinoides sobre múltiples receptores diferentes al CB1 y CB2 complica enormemente en análisis de los efectos que estas sustancias pueden tener en el organismo. Por ejemplo, se sabe que la activación del TRPV1 en neuronas sensitivas genera señales que llegan al sistema nervioso central, donde se interpretan como dolor, además de provocar la liberación periférica de sustancias proinflamatorias que sensibilizan a otras neuronas a estímulos subsecuentes.

Se ha observado que la anandamida endógena juega un papel en el dolor, la depresión, el apetito, la memoria y la fertilidad. Se sintetiza en áreas del cerebro importantes en el proceso de la memoria, de pensamientos y del control motor (53,54).

Liberación

Como hemos visto, los endocannabinoides actúan como moduladores retrógrados, es decir, que la propia transmisión sináptica activa la síntesis de endocannabinoides en la terminal postsináptica. Estos endocannabinoides activan los receptores CB1 pre-sinápticos para inhibir la liberación de neurotransmisores (20,55). Eventos como el aumento de los niveles intracelulares de calcio, el estrés o los estímulos dolorosos o inflamatorios activan la síntesis y liberación de los endocannabinoides (2,4,6).

Se liberan al espacio extracelular por difusión o por la acción del EMT (endocannabinoid membrane transporter) (2,4,6).

Recaptación

Una vez que terminan de ejercer la función son internalizados de nuevo en la célula por mecanismos no completamente conocidos. Se postula que esta recaptación se produce por alguno de estos mecanismos (2,4,6):

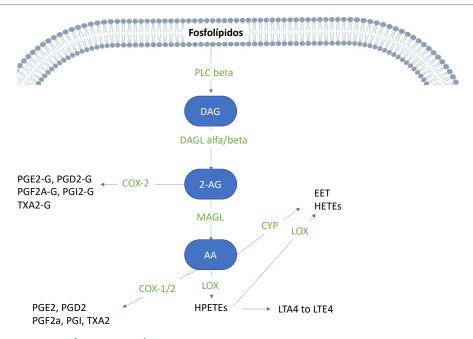


Figura 6. Síntesis e hidrólisis de 2-AG.

Elaboración propia adaptado de (37). PLC β : phospholipase C- β . DAG: diacylglycerols. DAGL α/β : diacylglycerol lipase α and diacylglycerol lipase β . MAGL: monoacylglycerol lipase. ABHD6/12: α/β -hydrolase domain containing 6 and 12. AA: arachidonic acid. COX-2: cyclooxygenase-2. PG-Gs: prostaglandin glycerols. PGs: prostaglandins. LOX: lipoxygenase. HPETEs: hydroperoxyeicosatetraenoic acids. HETEs: hydroxyeicosatetraenes. LT4s: leukotrienes. CYP: cytochrome P450 oxidases. EETs: epoxyeicosatrienoic acids.

- Una proteína transportadora en la membrana.
- Difusión pasiva a través de la membrana.
- Unión a proteínas de membrana seguido por endocitosis del complejo proteína-AEA.

Una vez dentro de la célula, se pueden metabolizar por la acción de diversas enzimas: el AEA se hidroliza por acción de FAAH y el 2-AG por acción de MAGL, como vimos anteriormente.

Efectos cognitivos, psiquiátricos y cardiovasculares a tener en cuenta

Las acciones de los endocannabinoides son múltiples, ya que actúan sobre los receptores CB (con gran variedad de

efectos), así como sobre otros muchos receptores asociados a diversos procesos.

De forma resumida, podemos decir que las siguientes acciones han sido bien establecidas (6).

Efectos cognitivos y sobre la memoria

Varios estudios han mostrado numerosos efectos negativos de la activación del sistema cannabinoide endógeno (4,6). La activación de los receptores CB1 afecta al aprendizaje y la memoria, produciendo disrupción de la memoria en el aprendizaje de diversas tareas, déficits significativos de memoria, déficit de aprendizaje espacial o la estimulación del apetito y la ingesta de comida. Estos efectos se ven bloqueados al administrar un antagonista con rimonabant.

En concreto, los efectos cognitivos y sobre la memoria identificados con el uso de diversos tipos de cannabinoides son los siguientes:

- Regulación de funciones de comportamiento y psicológicas.
- Modulación de la percepción del dolor.
- Estimulación del apetito.
- Estimulación de propiedades motivacionales de la comida y recompensa ligada a la comida. De hecho, el rimonabant (antagonista CB1) fue aprobado en la UE en el año 2006 como anti-obesidad. Fue posteriormente retirado por sus efectos adversos psiquiátricos (2008).
- Involucración en el aprendizaje y memoria: extinción de las respuestas de aprendizaje más de en la adquisición de respuesta.
- Reducción de capacidades:
 - Reducción de capacidades verbales, espaciales y temporales (estimación del tiempo y tiempo de reacción).
 - Comportamiento verbal: pensamientos ilógicos y desordenados, discurso fragmentado y dificultad para mantenerse concentrado en el tema de conversación.
- Efectos sobre la memoria:
 - Interfiere en el procesamiento de la memoria.
 - Interfiere en la codificación, denominación, consolidación y recuperación.

Los efectos cognitivos no se mantienen tras la eliminación de la droga, pero es posible que el uso a largo plazo de sustancias cannabinoides comprometa las funciones cerebrales, de forma que los efectos cognitivos persistan incluso si se suspende su uso.

Efectos agudos sobre el comportamiento y a nivel psicológico

Producen una serie de efectos psicológicos y de comportamiento que dependerán de las dosis, la frecuencia de uso o las características basales del usuario. La intoxicación será dosis-dependiente.

Se han observado cambios profundos de la personalidad, distorsiones de percepción y alucinaciones. A dosis bajas tiene los mismos efectos, pero de menor intensidad.

Las 4 etapas de los efectos agudos están bien descritas. La persona va pasando sucesivamente por cada una de ellas (6):

- Fase "Buzz": periodo breve inicial en el que se producen mareos, sensación de cabeza ligera, tintineos en las extremidades o en algunas otras partes del cuerpo.
- Fase "High": se caracteriza por la euforia, excitación, desinhibición y risa.
- Fase "Stoned": en esta fase la persona muestra un estado de calma, relajación, somnolencia, sensación de flotar, estimulación visual y auditiva, así como ilusiones.
- Fase "Come-down": en la que se produce el cese gradual de los efectos. La duración dependerá de la dosis y del metabolismo individual.

No se ha descrito una toxicidad aguda que pueda desencadenar en la muerte por sobredosis, sin embargo, el riesgo está en la toxicidad del uso a largo plazo.

Efectos psiquiátricos

Son unos de los efectos más preocupantes de los cannabinoides. Los efectos psicóticos se caracterizan por (6):

- Despersonalización: separación de uno mismo.
- Desrealización: el mundo exterior como irreal.
- Agitación.
- Paranoia.
- Flasbacks.

Los efectos psicóticos varían también según la dosis y el individuo. El estado mental, la exposición anterior a la sustancia o el metabolismo de cada persona son factores que pueden aumentar estos efectos psicóticos.

Varios estudios epidemiológicos de gran tamaño han encontrado en los últimos años, una relación significativa entre el uso de marihuana y el aumento del riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos, como la esquizofrenia (6).

Otros efectos (6)

- Aumento del flujo sanguíneo a piel.
- Estimulación del ritmo cardiaco que puede derivar en infarto de miocardio o ictus.
- Hambre, estimulación del apetito.
- Disfunción psicomotora.
- Inmunosupresión, sobre todo mediado por CB2.
- Sobre el sistema reproductor: supresión de la liberación de la hormona luteinizante, fallo de embarazo.
- Fatiga.

Efectos a nivel cardiovascular

La sobrexcitación de los CB1 contribuye al desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. La activación de CB1 reduce la contractilidad cardiaca, se cree que por inhibición simpática y mediante la reducción del flujo de sodio y calcio en los miocitos. Adicionalmente, la activación de CB1 produce hipotensión en individuos sanos, mientras que los antagonistas de CB1 reducen la tensión arterial en pacientes diabéticos, obesos o hipertensos (56). Se ha observado también que la sobrexcitación de los CB1 puede exacerbar el daño en el miocardio en pacientes con patología cardiovascular.

A nivel de los lípidos, los CB1 pueden contribuir a la obesidad a través de varios mecanismos: regulación de los procesos de comportamiento alimenticio en el SNC (57), de la lipogénesis a nivel periférico (58-60), de la inhibición de la lipólisis (61,62) y de la promoción de la resistencia a la leptina (63-65).

Todos estos efectos hacen que los pacientes con enfermedad cardiovascular o metabólica tengan especial riesgo en el uso de agonistas CB1.

Efectos en niños y adolescentes

Los efectos descritos anteriormente pueden ser especialmente perjudiciales en este grupo de población. Los neonatos nacidos de madres consumidoras de cannabis tienen mayor riesgo de ingreso en UCI y los niños y adolescentes que son usuarios de este tipo de sustancias presentan (4): cambios en el desarrollo cerebral, bajo rendimiento académico y declive cognitivo.

Scheyer y cols. (66) publicaron recientemente una revisión en 2023 en la que alertan sobre las posibles consecuencias permanentes del uso de estas sustancias en niños y adolescentes. La adolescencia es un periodo de maduración cerebral en el que se produce el desarrollo, por ejemplo, neurocognitivo. Los estudios observacionales y experimentales han confirmado la influencia del consumo de cannabis en el inicio y persistencia de desórdenes psicóticos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar (66). Incluso el uso de algunos sustitutos sintéticos aumentaría el riesgo neuropsicológico (67,68).

La edad de inicio de uso de estas sustancias entre adolescentes, así como la dosis, están asociados con la severidad de los síntomas psicóticos y a la disfunción funcional, de forma que cuanto más temprano y más frecuente se usan estas sustancias, peor es el pronóstico (69).

En base a esta evidencia, es crítico analizar los efectos a corto y largo plazo de cualquier sustancia que pretenda usarse como medicamento.

Efectos y toxicidad a largo plazo

Según Crean y cols. el uso continuado y alto de cannabinoides puede llevar a una disfunción de las funciones ejecutivas, al menos hasta 2-3 semanas tras la suspensión del uso. Las funciones más afectadas serían las de atención, concentración y control inhibitorio. El uso a más largo plazo no está bien descrito y no tenemos datos sobre cuáles pueden ser los efectos a más largo plazo incluso tras suspender el uso de estas sustancias.

Toxicidad según los niveles plasmáticos

Una gran limitación que presentan los cannabinoides es que los niveles máximos de intoxicación se observan cuando el nivel plasmático de THC está empezando a declinar, por lo que se cree que los niveles plasmáticos cerebrales no están todavía equiparados con respecto a los séricos (4,6).

Se cree también que la contribución de los metabolitos activos de THC pueden tener un papel en esta intoxicación. Sin embargo, se desconoce todavía cuántos y cuáles son estos metabolitos, lo que dificulta enormemente la caracterización de estas sustancias con criterios farmacológicos.

Fitocannabinoides

El cannabis no es un medicamento. Cuando se habla de "cannabis medicinal" se incurre en una contradicción de base, ya que el cannabis es una planta que contiene más de 140 cannabinoides, siendo los más abundantes y conocidos el THC (tetrahidrocannabional) y el CBD (cannabidiol).

El THC es un agonista parcial CB1 y se asocia a efectos psicoactivos, analgesia y sedación. Es también agonista parcial CB2, por lo que presenta papel en la analgesia (que no es totalmente conocido) y en la inflamación (4,21).

Por su parte, el CBD no activa directamente los receptores CB1 y es agonista inverso de CB2. Interactúa con los receptores relacionados con los cannabinoides y con enzimas del sistema endocannabinoide. Produce efectos anticonvulsionantes, ansiolíticos, antipsicóticos, antinflamatorios, y posiblemente efectos analgésicos poco estudiados en humanos (4,21).

La combinación de THC + CBD tiene un efecto sinérgico potenciando los efectos. Adicionalmente, la presencia de otros cannabinoides produce el llamado "efecto séquito", que puede explicar por qué la planta completa tiene efectos superiores a los extractos o a las combinaciones sintéticas de THC+/- CBD (1,4,21).

Las concentraciones de THC, CBD y del resto de cannabinoides pueden ser diferentes entre las preparaciones de fitocannabinoides o en las plantas, por lo que existe una heterogeneidad que no es compatible con el control de calidad que exigimos en la farmacología.

Receptores sobre los que actúan los fitocannabinoides

La Tabla II muestra los receptores sobre los que actúan THC y el CBD y el tipo de unión con ellos (en base a Boyaji y cols. [70], Almeida y cols. [71] y Alves y cols. [2]). Puede ser que existan más receptores y efectos todavía desconocidos.

Tabla II. Receptores sobre los que actúan THC y CBD y tipo de interacción.							
	тнс	CBD					
CB1	Agonista parcial alta afinidad	Modulador alostérico no competitive agonista inverso					
CB2	Agonista parcial	Modulador agonista inverso					
Otros receptores: TRPV1, TRPA1, TRPV2, PPAR gama, 5HT1a		Agonista					
Receptor adenosina A2a		Agonista					
Receptores dopamina D2		Agonista parcial					
Receptores opioids mu y delta		Modulador alostérico: reduce la unión a receptores, acelera la disociación					
Canales de sodio		Inhibidor					
Canales de calcio		Inhibidor L-type/ efecto bidireccional en niveles calcio					

Elaboración propia en base a Boyaji y cols. (70), Almeida y cols. (71) y Alvés y cols. (2).

Recordemos que un modulador alostérico negativo (NAM) actúa inhibiendo la señalización de un agonista ortostérico, un modulador alostérico positivo (PAM) es aquel que mejora la señalización de un agonista ortostérico. Ni los MNA ni los MAP producen señalización en ausencia de un agonista ortostérico (agonista natural del receptor).

Respecto a las características de actividad y metabolismo también existen algunas diferencias entre los dos principales fitocannabinoides (Tabla III).

Perfil farmacocinético de THC y CBD

Las diferencias entre ambos fitocannabinoides son también relevantes a nivel de la farmacocinética. El THC oral tiene un primer paso hepático y presenta una biodisponibilidad baja por vía oral (6 %) que se puede aumentar con triglicéridos de cadena larga (hasta 22 %). Cruza la barrera hematoencefálica (BHE) y se encuentra en grandes cantidades en el cerebro. Presenta una farmacocinética muy variable interindividualmente.

Por su parte, el CBD tiene un metabolismo que varía según la edad, tamaño y la vía de administración. La absorción oral es errática a nivel gastrointestinal con una biodisponibilidad de hasta el 20 % si se toma con comidas grasas. En forma inhalada la disponibilidad puede aumentar hasta el 30 % y el efecto es mucho más rápido. Cruza la BHE y la placenta. La Figura 7 resume las principales diferencias entre ambos fitocannabinoides (THC y CBD) (2,3,72).

Características farmacodinámicas de THC y CBD

El THC y el CBD tienen diferencias relevantes en cuanto a los receptores sobre los que actúan, lo cual se traduce en diferencias importantes en cuanto a los efectos resultantes de su administración.

El THC se caracteriza por el llamado "Tetrad model" o "Modelo Tétrada", que incluye estas 4 acciones: hipolocomoción, hipotermia, cataplexia y analgesia. Como hemos visto, activa los receptores CB1 inhibiendo la síntesis intracelular de AMPc, lo que se asocia a los efectos psicoactivos y la tétrada vista más arriba. Su acción sobre los receptores CB2 y PPAR gamma produce efectos antiespasmódicos y antinflamatorios (3). Puede tener un efecto mixto agonista-antagonista CB1/2 según el tipo de célula. Adicionalmente actúa también sobre otros receptores cannabinoide-sensibles, como GPR18, GPR55, TRPV2, TRPV3 y TRPV4, entre otros, lo que complica enormemente el seguimiento y control de todos sus efectos (3).

Por su parte, el CBD no afecta a las funciones cognitivas, motoras o la temperatura. Tiene una baja afinidad por el CB1 donde actúa como modulador alostérico negativo, reduciendo el efecto de otros ligandos. Es agonista inverso de CB2 produciendo un efecto antinflamatorio. Reduce los efectos psiquiátricos del THC por el efecto séquito, pero tiene efecto sobre otras muchas dianas con un espectro de actividad amplio, tales como sobre los receptores de serotonina, donde actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina, dopamina y GABA. Actúa también sobre receptores PPAR, TRPV1, TRPV2, TRPA1 y adenosina A2a, por lo que los efectos totales de la sustancia no son totalmente conocidos. Se sabe que interfiere también con los enzimas FAAH (puede producir inhibición o estimulación) y con transportadores para inhibir la captación de AEA y de otros neurotransmisores (3).

Los efectos que estos fitocannabinoides tienen sobre muchos y diversos tipos de receptores hace que sea complicado controlar y modular sus efectos.

Adicionalmente, este perfil farmacodinámico tan variado genera un perfil de interacciones difícil de caracterizar. Se han establecido bien las interacciones dependientes del CYP450, que como se sabe son múltiples. De hecho, el CBD es un potente inhibidor de casi todos los CYP450, CYP3A3, CYP2C19 y CYP2D6.

Tabla III. Principales diferencias entre THC y CBD en cuanto a metabolismo y perfil de acción.							
	тнс	CBD					
Metabolismo	Hepático CYP450, isoenzimas	Hepático inhibe: CYP450, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6. Inhibe enzimas FAAH					
Psicoactividad	Yes	No					
Analgésico	Yes	Yes					
Ansiolítico		Yes					
Anticonvulsionante		Yes					
Antinflamatorio	Yes	Yes					

Elaboración propia en base a Boyaji y cols. (70), Almeida y cols. (71) y Alvés y cols. (2).

TH		

- Oral
- Primer paso hepático
- •Biodisponibilidad 6 %
- •Tmax a 1-2 h
- •Cmax superior al inhalado
- •Biodisponibilidad 6 %
- •BD Se puede aumentar con TG: 22 %
- •Cruza BHF
- •Se encuentra en altas cantidades en el cerebro
- •PK muy variable interindividualmente
- •Se metaboliza en hígado por CYP450

CBD

- Variable según metabolismo, edad, tamaño, vía administración
- •Oral:
- Absorción errática GI
- Disponibilidad 16-20 % si se toma con comidas grasas
- •Tmax 2,5-5 h
- •BD Se puede aumentar con TG: 22 %
- Inhalado
- •Biodisponibilidad 31 %
- •Tmax 3-10 minutos
- •Cruza BHE y placenta
- •Se metaboliza en hígado por CYP450 y CYP2C19
- •85 % excreción en heces

Elaboración propia en base a Pagano y cols. (3) Alvés y cols. (2) Stella y cols. (72).

Figura 7. Diferencias farmacocinéticas entre THC y CBD.

Las interacciones descritas van desde el clobazam, donde incrementa el metabolito activo y los efectos adversos, a la warfarina, donde produce alteraciones de la coagulación. También se han establecido otras interacciones relevantes, como las que tienen con modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide (como por ejemplo tofacitinib), con antiepilépticos (como gabapentina), con antidepresivos o con antiagregantes plaquetarios (clopidogrel) (4). El efecto sinérgico que se observa a nivel de la eficacia entre THC y CBD se produce también en las interacciones (4).

Por tanto, dado que los cannabinoides actúan sobre múltiples tipos de receptores, en muchos órganos y tejidos y que además se metabolizan por la acción de varios citocromos en el hígado, las interacciones esperadas de estas sustancias son muchas. Más aún cuando todavía no están bien descritos los metabolitos activos que pueden surgir y más aún cuando se habla del uso de la planta entera para fines médicos, ya que ni siquiera en ese caso están descritos todos los compuestos activos que se están administrando al paciente.

Otros fitocannabinoides descritos

Además del THC y CBD, que son los más estudiados, se han descrito también las características de algunos otros fitocannabinoides como son el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG), el canabicromene (CBC), el 9-THCV o el cannabidivarin (CBDV). La Tabla IV resume los efectos más relevantes de estas sustancias (3).

Fármacos cannabinoides

Aquí se incluyen aquellos fármacos que tienen relación de origen, tanto natural como sintético, con los fitocannabinoides. En cuanto a los fármacos de origen natural se puede hablar de extractos de CBD, extractos de THC o extractos que contienen ambos. Respecto a los fármacos de origen sintético, fundamentalmente existe el THC (21).

Estos fármacos pueden administrarse por diversas vías: oral, transdérmica, inhalada, bucal transmucosa, intravenosa o subcutánea.

Una de las grandes dificultades que surge es la dosificación y vía de administración. Williams y cols. (73) realizaron una comparación de varias formulaciones orales de CBD, encontrando enormes diferencias farmacocinéticas. Los autores realizaron unas recomendaciones de preparación en base a sus hallazgos. Según la vía de administración, la composición (THC, CBD) y la formulación, se observa una gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos como la Tmax, que puede variar entre 0,7 y 5 horas según la preparación, la Cmax, que puede estar entre 0,9 ng/ml y 782 ng/ml, y la vida media, que puede situarse entre 1 y 39 horas. Todo ello confirma que la formulación y vía de administración, junto al uso combinado o no de CBD con THC, modifican enormemente la concentración que finalmente recibe el paciente. La reproducibilidad de la

Tabla IV. Perfil de acción de otros fitocannabinoides.							
Otros fitocannabinoides							
Canabinol (CBN): oxidación de THC, menos psicoactivo, mayor afinidad por CB2 que CB1							
Cannabigerol (CBG): no psicoactivo, baja afinidad por CB1 y CB2, inhibe recaptación de AEA							
Canabicromene (CBC): el más abundante en la planta. Baja afinidad CB1, CB2 e ihibe recaptación AEA							
9-THCV: agonista CB1, antagonista CB2							
Cannabidivarin (CBDV): Análogo de cannabidiol. Análogo propil de CBD Potencial papel antiepiléptico (preclínica)							

Elaboración propia en base a la referencia bibliográfica 3.

dosis administrada, así como de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos son parte básica y esencial de cualquier aprobación regulatoria de un medicamento.

Poca afinidad por CB1, CB2, actúa sobre otros receptores

El potencial terapéutico de estos fármacos es muy amplio, debido al gran número de receptores sobre los que actúan, como hemos visto. Se han descrito potenciales beneficios en cáncer, desórdenes de la piel, enfermedades neurodegenerativas e incluso en infecciones virales.

Sin embargo, para determinar el riesgo-beneficio de cualquier fármaco es esencial basarse en la evidencia científica y en la aprobación de las agencias regulatorias que se basará en los criterios de calidad, toxicidad, eficacia y seguridad de los fármacos.

Los fármacos cannabinoides que están aprobados hasta el momento, así como los que están en fase II y fase III de desarrollo clínico se presentan en la siguiente Tabla V.

Existen múltiples fármacos que están en fases más tempranas de desarrollo. La Tabla VI expone los fármacos en fase I y II.

Finalmente, encontramos también múltiples fármacos que están en fases iniciales de caracterización (preclínica). Estos se recogen en la siguiente Tabla VII.

Fármacos cannabinoides comercializados

Actualmente, disponemos de 4 medicamentos aprobados en Europa y/o Estados Unidos. Estos fármacos se basan en 4 molécu-

Tabla V. Fármacos aprobados y en fase II-III de desarrollo.									
Laboratorio	Molécula/Nombre	Marca/formato	THC/CBD	Origen	Vía	Status	Indicación	Dosis	
Bausch Health Co	Nabilone	Cesamet cápsulas	THC derivado		Oral	Mercado	Antiemético	1-2 mg bid	
Abbvie	Dronabinol	Marinol cápsulas	THC	Sintético	Oral	Mercado	Náuseas, caquexia	2,5 a 10 bid	
GW Pharmaceuticals	GWP42003	Epidiolex/ Líquido	CBD		Oral	Mercado	Dravet syndrome, lennox-gastaut syndrome	5 mg/kg bid	
GW Pharmaceuticals	Nabiximols	Sativex /Srpay	THC-CBD 1-1		Bucal	Mercado	Dolor neuropático, espasticidad, dolor onco., neuroprotección en Huntingtons	1 spray 2,5 mg máx. 12/día	
Insys therapeutics, Benuvia	Syndros	Solución	THC	Sintético	Oral	Mercado	Náusea, caquexia		
Lexaria Bioscience	TurboCBD		CBD + otras sustancias		Oral y transdérmico	Mercado OTC			
Bionorica SE			Betametasona 11,4 mg		No	Phase III	Daño inducido por quimioterapia	< 30 mg	
Bionorica SE			Betametasona 22,8 mg		Sí	Phase III	Cáncer de páncreas	333	
GW Pharmaceuticals	GWP42005	Epidiolex/ Líquido	CBD		Oral	Phase III	Rett syndrome	8	
RespireRx Pharmaceuticals	PP01		THC dosis baja		Oral	Phase III	Apnea sueño	249	
Tetra biopharma	PPP001		THC CBD		Inhalado	Phase III	Caquexia	1 inh tid	
GW Pharmaceuticals	GWP42004	Epidiolex/ Líquido	CBD		Oral	Phase IV	Dolor lumbar	5-10 mg/kg bid	
AOP oprhan pharmaceuticals	Nabilone	Cápsulas	THC controlled release		Oral	Phase II-III	Parkinson, dolor	0,25 mg qd	
Cardiol Therapeutics	CardiolRX		CBD ultrapuro		Oral	Phase II-III	Inflamación vascular y cardiaca COVID	25-75 mg/kg bid	
Tetra biopharma	PPP005	Cápsulas	THC CBD		Oral	Phase II-III	Dolor	1 a 2,5 mg de cada	

las: nabiximols, droanbinol, cannabidiol y nabilone. La siguiente Tabla VIII muestra los perfiles de estos fármacos.

Como se puede observar, dos de ellos son extractos y otros dos son moléculas sintéticas. La mayoría tienen acción THC menos el extracto de cannabidiol de GW pharmaceuticals. Las presentaciones farmacológicas son vía oral en todos los casos.

En el caso de Sativex®, producto aprobado por la agencia europea del medicamento, la ficha técnica describe de forma clara el perfil de interacciones. Es de destacar que por su acción sobre el CYP450 se ha de tener prudencia en la administración concomitante de Sativex® con fármacos como los cumarínicos, las estatinas, los betabloqueantes y los corticoides (74). Dado que el Sativex® inhibe las enzimas glucuronosiltransferasa (UGT), se debe prestar atención a la prescripción concomitante con fármacos como el propofol y determinados antivíricos (74). A tener en cuenta también es que el tratamiento concomitante con ketoconazol produjo un aumento de la Cmax y el área bajo la curva del

THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) (74). También es importante tener en cuenta los riesgos de la administración con itraconazol, ritonavir o claritromicina, entre otros.

Respecto a las indicaciones aprobadas, nabiximols (Sativex®) está aprobado en España para la espasticidad en esclerosis múltiple (EM). En Canadá está también aprobado para el dolor neuropático en EM.

El dronabinol (Marinol®, Syndros®) está aprobado por la FDA para la pérdida de apetito en SIDA y para naúseas-vómitos en quimioterapia. Está en desarrollo actualmente en neuropatía en EM, en fase I para dolor en metástasis y *add-on* a opioides en dolor crónico. El programa en glioblastoma fue retirado. En fase II están en desarrollo para cáncer de páncreas. Una formulación de tableta en microgránulos de THC de Echo Pharma está en fase II para anorexia, y unas dosis bajas en RespireRx® está en desarrollo para apnea del sueño.

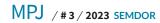


Tabla VI. Fármacos de tipo c	annabinoide en fas	e I y II de desarrollo.						
Laboratorio	Molécula/Nombre	Marca/formato	THC/CBD	Origen	Vía	Status	Indicación	Dosis
Bionorica SE	BX1	Líquido	THC	Sintético	Oral	Phase II	Espasticidad, PTSD	
Botanix pharmaceuticals	BTX1204	Transdérmico, Spray	CBD		Transdérmico	Phase II	Trastornos piel	150 ml 5 % o 30 % por cm2
Echo Pharmaceuticals	Namisol	Comprimido	THC		Oral	Phase II	Anorexia, EM, dolor	4,5 mg tid
GW Pharmaceuticals	GWP42006	Epidiolex/ Líquido	CBD		Oral	Phase II	Add-on schizophrenia	5 mg/kg bid
GW Pharmaceuticals	GWP 42006	Oral, i.v.	Cannabidivarin		Oral, i.v.	Phase II	Autismo, dolor neuropático, epilepsia	10 mg/kg/día
GW Pharmaceuticals	GWP 42004	Cápsula	Delta-9-tetrahydrocannabivarin		Oral	Phase II	Diabetes tipo 2	
MMJ PhytoTech	PTL101	Pellets	CBD		Oral	Phase II	Epilepsia niños	
PhytoPain Pharma	PPP 001		THC 9,5 % CBD 2,5 %		Inhalado	Phase II	Dolor onco.	
Tetra biopharma	PPP 001		THC CBD		Inhalado	Phase III	Dolor	1 inh. tid
Emerald Health Pharmaceuticals	EHP-101	Líquido	CBDVH		Oral	Phase lia	Esclerosis sistémica difusa	
Stero Biotech	ST 101	Aceite	CBD		Oral	Phase lia	Hepatitis autoinmune, Crohn	
Beckely company therapeutics	BCT 521	Cápsulas	THC CBD		Oral	Phase I-II	Dolor oncológico	2,5 + 3,5 mg
Zynerba Pharmaceuticals	Zyn 002	Gel	CBD		Transdérmico	Phase I-II	Fragile X syndrome	
IntelGenx - TetraBio Pharma		Comprimidos y film	THC	Sintético	Transmucosa	Phase I, II	Dolor, antiemético	
Aphios corporation	APH1510	Cápsulas	CBD encapsulado		Oral	Phase I	Adicción a opioides	400-800 mg bid
AusCann GH			THC CBD		Oral	Phase I	Dolor	2,5-10 mg/dosis
Diverse Biotech	BRCX014	Sublingual	CBD		SI	Phase I	Cáncer	
GW Pharmaceuticals	Nabiximols	Spray	THC-CBD 1-1		Bucal	Phase I	Glioblastoma recurrente	
GW Pharmaceuticals	Nabiximols	Oral	THC-CBD 1-1		Oral	Phase I	Isquemia cerebral neonatos	
Knop Laboratories	KL 16 102	Líquido	THC CBD		Oral	Phase I	Fibromialgia	
Inmed Pharmaceuticals	INM 755	Crema	Cannabinol		Tópico	Phase I	Epidermiólosis bulbosa	
Intec Pharma		Comprimidos	Cannabis estracto		Oral	Phase I	Dolor	
MMJ PhytoTech	PTL401		THC CBD		Oral	Phase I		
One Wordl Cannabis		Crema	THC CBD		Tópica	Phase I	Psoriasis	
Tetra biopharma	HCC 011		THC	Sintético	Inhalado	Phase I	Cáncer hepático, dolor	

Por su parte, el cannabidiol (Epidiolex®) está aprobado en España en trastornos epilépticos y en esclerosis compleja.

Por último, nabilone (Cesamet®) están aprobado en náuseas y vómitos en quimioterapia y está en desarrollo en dolor neuropático y crónico. Una formulación de liberación rápida y controlada (Canemes) está en desarrollo para espasticidad asociada a dolor en Parkinson.

Discusión

El sistema cannabinoide es tremendamente complejo y está intrincado en muchas funciones fisiológicas. Quizá lo más preocupante es que los endocannabinoides no solo actúan sobre los receptores del sistema, sino que actúan también sobre otros muchos receptores de diferentes características, lo que hace



Laboratorio	Molécula/Nombre	Marca/formato	THC/CBD	Origen	Vía	Status	Indicación	Dosis
Laboratorio	Motecuta/Nombre	магса/formato	THC/CBD	Origen	via	Status	Indicación	Dosis
Axim biotech	AX 1505	Cápsulas	Cannabinoides		Oral	Preclínica	Chron	
Artelo Biosciences	ART12.11		Cocristal CBD-tetramethylpyrazine		Oral	Preclínica	PTSD, IBD, stroke	
Cardiol Therapeutics	CTX01	Subcutáneo	CBD nanomicelar		Sc	Preclínica	IC con FE preservada	
Diverse Biotech			CBD conjugado			Preclínica	Cáncer	
Echo Pharmaceuticals	Arvisol	Comprimido	CBD		Oral	Preclínica	Epilepsia, Rett syndrome, Schizophrenia	
Emerald Health Pharmaceuticals	NB 2221		THC prodrug		Oral	Preclínica		
Emerald Health Pharmaceuticals	EHP 102	Líquido	Cannabigerol derivado		Oral	Preclínica	Huntington's y Parkinson disease	
Ethicann Pharmaceuticals		Comprimido desintegración bucal	THC CBD		Oral	Preclínica	Espasticidad muscular	
Ethicann Pharmaceuticals	CAN 001	Aceite	Cannabinoide		Oral	Preclínica	Náusea y vómitos quimioterapia	
Futura Medical Cbderma tehcnology		Dermasys tech	CBD		Transdérmico	Preclínica	Dolor	
Greene street pharma		Cubed tech	CBD		Transdérmico	Preclínica	Dolor	
Hovering Biotechnologies			THC	Sintético	Oral, i.v.	Preclínica	Dolor	
Claritas pharmaceuticals	K1052		CBD conjugado			Preclínica	Fallo renal agudo por sepsis	
Claritas pharmaceuticals	KAL 1816		CBD conjugado + naproxeno			Preclínica		
Inmed Pharmaceuticals	INM 088	Gota oftálmica	Cannabinol		Oftálmico	Preclínica	Glaucoma	
MannKind Corp		Polvo seco	THC		Inhalación	Preclínica	Náusea y vómitos quimio, anorexia	
Medlab Clinical		Spray	THC CBD 1-1		Bucal	Preclínica	Dolor	2,5 mg + 2,5 m
Aphios corporation	APH1403		CBD encapsulado		Oral	Preclínica	EM	
Axim biotech	MedChew		THC CBD		Oral	Preclínica	Dolor	
Cannabic	Cannabics SR	Cápsula	Cannabicromene		Oral	?	Caquexia en cáncer	5 mg/día
Lexaria Bioscience	Nanoemulsión		CBD + otras sustancias		Oral	?		
Medexus Pharm-Vireo Health	CA2476833		CBD ciclodextrinas			?		
Aphios corporation	APH0802		THC nanoesferas			?		

que estas sustancias sean especialmente erráticas y complejas de caracterizar. Esto implica que es necesario conocer exactamente qué moléculas se están administrando al paciente (identificación correcta y exacta del principio activo) que se pueda analizar, de forma adecuada, su efecto farmacodinámico.

Otra complejidad añadida es el hecho de que las vías de administración son variadas, cada una con un perfil farmacocinético muy variable que hace imposible extrapolar evidencia de uno a otro producto. Ya hemos visto que, además, no existe una correlación

entre el pico plasmático y el efecto observado, lo que añade más interrogantes a este grupo de sustancias. Este hecho puede deberse a que existan metabolitos activos no todavía identificados.

Por el lado de la seguridad son especialmente preocupantes los efectos a nivel cognitivo y psiquiátrico. Parece que estos efectos son reversibles a corto plazo, pero no sabemos cómo de reversibles son con un uso a largo plazo. Los estudios vistos parecen indicar que la incidencia de esquizofrenia y trastorno bipolar en adolescentes usuarios de cannabis es alta y permanente,



Tabla VIII. Perfil de los fármacos cannabinoides aprobados.									
Laboratorio Aprobado Origen Molécula Marca THC/CBD CB1									
GW pharmaceuticals	EU	Extracto planta	Nabiximols	Sativex	THC y CBD (1:1)	Agonista parcial	Agonista parcial		
Insys/Benuvia therapeutics	FDA	Sintético	Dronabinol	Marinol Syndros	THC	Agonista parcial	Baja afinidad		
GW pharmaceuticals	FDA, EMA	Extracto planta	Cannabidiol	Epidiolex	Aceite CBD con menos <0,3% THC	Modulador alosterico negativo	Agonista		
Valeant	FDA	Sintético	Nabilone	Cesamet	THC-like	Agonista parcial	Baja afinidad		

(Continúa abajo)

Tabla VIII. (C	Tabla VIII. (<i>Cont.</i>) Perfil de los fármacos cannabinoides aprobados.										
Molécula	Marca	Marca Vía administración Presentaciones Presentaciones									
Nabiximols	Sativex	Spray mucosa oral	Cada pulsación: 2,7 mg THC /2,5 mg CBD	10,8 a 129,6 mg THC y 10-120 mg CBD más común: 32,4 mg THC/30 mg CBD	2 a 14 semanas						
Dronabinol	Marinol Syndros	Cápsula oral Solución oral	2,5,5 y 10 mg (Marinol) 5 mg/ml (Syndros)	9 a 129,6 mg más usada: 2,5-15 mg	Agudo a 156 semanas La más común: agudo						
Cannabidiol	Epidiolex	Solución oral	100 mg/ml								
Nabilone	Cesamet	Capsula oral	0,25, 0,5 y 1 mg	0,25 a 4 mg más usada: 2 mg	4 a 9 semanas más común: 4 semanas						

por lo que los riesgos son tremendamente altos y de hecho no se recomienda su uso en menores de 25 años. Por otro lado, parece no asociarse a un riesgo de muerte por sobredosis, pero no hay resultados sobre adicción a largo plazo, aunque se sabe que son sustancias que generan adicción.

Quedan en cambio muchas preguntas por responder. A nivel de la forma farmacéutica habría que saber si es necesario administrar THC, CBD o ambos para obtener un efecto beneficioso. El único estudio que comparó estas opciones parece indicar que se precisan de los dos cannabinoides para obtener algún beneficio. También se tendrá que definir sin son mejores los extractos (potencialmente más sustancias incluidas) o los productos sintéticos. Sabemos que existe el efecto séquito, por lo que las sustancias sintéticas individuales podrían no tener el beneficio esperado. Existen también dudas sobre la mejor vía de administración, oral o inhalada.

Respecto a la farmacocinética, existen también dudas sobre cuáles son los metabolitos activos, las dosis adecuadas de cada sustancia, la farmacocinética según el perfil del paciente. En la farmacodinamia se plantean preguntas sobre la eficacia en cada tipo de dolor, el mecanismo de acción o las interacciones con otros analgésicos, importante este último aspecto cuando se ha visto que el beneficio analgésico se observa en combinación con otros

fármacos. Son muy relevantes también las interacciones con otros fármacos que se usan de forma muy frecuente (Warfarina, clopidogrel, antifúngicos, etc.). Finalmente, no está claro el papel de estas sustancias en el dolor agudo o crónico o si se consigue reducir o no las dosis de opioides cuando se usa en combinación. Algunos estudios parecen indicar que sería posible, pero no existe evidencia suficiente. Tampoco se ha descrito el perfil de dolor o de paciente que sería elegible para el uso de estas sustancias como analgésico.

En definitiva, existen muchas preguntas, muchos interrogantes y poca evidencia científica que pueda avalar el uso de estas sustancias. En la parte II de este trabajo analizaremos los estudios clínicos realizados hasta el momento en el tratamiento del dolor para ver si los fármacos cannabinoides pueden tener un papel terapéutico en este campo.

Conclusiones

Es muy relevante definir y diferenciar los conceptos de cannabis (que se refiere a la planta), fitocannabinoides (productos derivados de la planta) y fármacos cannabinoides (obtenidos por extracto o de forma sintética pero caracterizados farmacéuticamente).

Los cannabinoides actúan sobre un sistema endocannabinoide que incluye dos receptores CB, así como otros muchos receptores cannabinoide-sensibles, lo que dificulta enormemente anticipar los efectos de estas sustancias en su uso crónico. Adicionalmente, los fitocannabinoides procedentes de extracto incluyen no solo los principios activos más conocidos (CBD y THC) sino que se ha identificado la presencia de más de 140 cannabinoides diferentes, sin definir ni caracterizar completamente, por lo que el uso de la planta entera o extractos directos equivale a administrar al paciente una gran cantidad de sustancias activas no conocidas y sin control de calidad farmacéutica. Respecto al uso de fármacos cannabinoides, parece que los efectos de CBD y THC presentan un "efecto séguito", lo que implica que han de estar presentes ambas sustancias para poder obtener beneficio y este es un hecho que se ha de estudiar en detalle. El uso de fármacos cannabinoides está evolucionando y dando lugar a diversos estudios clínicos fase I, II y III en diferentes indicaciones. Será interesante ver los resultados de dichos estudios. Es evidente que existen diferencias relevantes en cuanto al tipo y procedencia del/los principios activos utilizados, así como en cuanto al tipo de formulación y vía de administración. Estos aspectos afectan de forma relevante la farmacodinamia y farmacocinética de estos fármacos. De especial relevancia es la falta de datos de seguridad a largo plazo, sabiendo que son sustancias asociadas a efectos adversos diversos, siendo los cognitivos y psiquiátricos los más preocupantes. En conclusión, los fármacos cannabinoides pueden ser potencialmente beneficiosos en algunos pacientes, pero han de utilizarse bajo los criterios de medicina basada en la evidencia y utilizando fármacos que cumplan los criterios de calidad farmacéutica exigida a cualquier tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. BMC Med. 2022;20(1):259. DOI: 10.1186/s12916-022-02459-1.
- 2. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ9-tetrahydrocannabinol.

- Pharmacol Res. 2020;157:104822. DOI: 10.1016/j. phrs.2020.104822.
- 3. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3344. DOI: 10.3390/ijms23063344.
- 4. Nowell WB, Gavigan K, L Silverman S. Cannabis for Rheumatic Disease Pain: a Review of Current Literature. Curr Rheumatol Rep. 2022;24(5):119-31. DOI: 10.1007/s11926-022-01065-7.
- 5. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):771-84. DOI: 10.1038/nrd1495.
- 6. Meyer JS, Quenzer LF. Phsycopharmacology, drugs, the brain and behavior. International second edition. Oxford University press; 2018.
- 7. Wilkerson JL, Bilbrey JA, Felix JS, Makriyannis A, McMahon LR. Untapped endocannabinoid pharmacological targets: Pipe dream or pipeline? Pharmacol Biochem Behav. 2021;206:173192.
- Mackie K. Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. In: Pertwee RG (ed). Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany; 2005. p. 299-325.
- 9. Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. Neuropharmacology. 2017;124:13-24. DOI: 10.1016/j. neuropharm.2017.06.017.
- Marinelli S, Pacioni S, Bisogno T, Di Marzo V, Prince DA, Huguenard JR, et al. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol is responsible for the slow selfinhibition in neocortical interneurons. J Neurosci. 2008;28(50):13532-41. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0847-08.2008.
- 11. Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, et al. Mitochondrial CB₁ receptors regulate neuronal energy metabolism. Nat Neurosci. 2012;15(4):558-64. DOI: 10.1038/nn.3053.
- 12. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. Cell. 2012;148(5):1039-50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.037.

- 13. Metna-Laurent M, Marsicano G. Rising stars: modulation of brain functions by astroglial type-1 cannabinoid receptors. Glia. 2015;63(3):353-64. DOI: 10.1002/glia.22773.
- 14. Robin LM, Oliveira da Cruz JF, Langlais VC, Martin-Fernandez M, Metna-Laurent M, Busquets-Garcia A, et al. Astroglial CB1 Receptors Determine Synaptic D-Serine Availability to Enable Recognition Memory. Neuron. 2018;98(5):935-944.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.04.034.
- 15. Jimenez-Blasco D, Busquets-Garcia A, Hebert-Chatelain E, Serrat R, Vicente-Gutierrez C, Ioannidou C, et al. Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. Nature. 2020;583(7817):603-8. DOI: 10.1038/s41586-020-2470-y.
- 16. Howlett A. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev. 2002;54(2):161-202. DOI: 10.1124/pr.54.2.161.
- 17. Cheng X, Ji Z, Tsalkova T, Mei F. Epac and PKA: a tale of two intracellular cAMP receptors. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2008;40(7):651-62. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2008.00438.x.
- 18. Siehler S. Regulation of RhoGEF proteins by G12/13coupled receptors. Br J Pharmacol. 2009;158(1):41-9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00121.x.
- 19. Mizuno N, Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. Neurosignals. 2009;17(1):42-54. DOI: 10.1159/000186689.
- 20. Leo LM, Abood ME. CB1 Cannabinoid Receptor Signaling and Biased Signaling. Molecules. 2021;26(17):5413. DOI: 10.3390/ molecules26175413.
- 21. Henderson LA, Kotsirilos V, Cairns EA, Ramachandran A, Peck CC, McGregor IS. Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. Aust J Gen Pract. 2021;50(10):724-32. DOI: 10.31128/AJGP-04-21-5939.
- 22. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ9-tetrahydrocannabinol. Pharmacol Res. 2020;157:104822. DOI: 10.1016/j. phrs.2020.104822.
- 23. De Petrocellis L, Nabissi M, Santoni G, Ligresti A. Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors. Adv Pharmacol. 2017;80:249-89.

- 24. Salazar H, Jara-Oseguera A, Rosenbaum T. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor [The TRPV1 channel as a target for the treatment of pain]. Rev Neurol. 2009;48(7):357-64.
- 25. Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V, Hernández-Fisac I, Navarro E, Fernández-Ruiz J. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. Methods Mol Biol. 2023;2576:67-94.
- 26. Okamoto Y, Morishita J, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. J Biol Chem. 2004;279(7):5298-305. DOI: 10.1074/jbc.M306642200.
- 27. Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. Prog Lipid Res. 2006;45(5):405-46. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.03.003.
- 28. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. Adv Pharmacol. 2017;80:169-206.
- 29. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology. 2004;47(Suppl 1):345-58. DOI: 10.1016/j. neuropharm.2004.07.030.
- 30. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiol Rev. 2009;89(1):309-80. DOI: 10.1152/ physrev.00019.2008.
- 31. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat Rev Neurosci. 2003;4(11):873-84. DOI: 10.1038/ nrn1247.
- 32. Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. Prog Lipid Res. 2006;45(5):405-46. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.03.003.
- 33. Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Baraldi S, Gessi S, Merighi S, Borea PA. Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Clinical Implications of TRPV1 Receptor Antagonists. Med Res Rev. 2017;37(4):936-83. DOI: 10.1002/med.21427.
- 34. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. Front Mol Neurosci. 2019;11:487. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00487.

- 35. Starowicz K, Nigam S, Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. Pharmacol Ther. 2007;114(1):13-33. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.01.005.
- 36. Alger BE. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. Prog Neurobiol. 2002;68(4):247-86. DOI: 10.1016/S0301-0082(02)00080-1.
- 37. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimotodani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron. 2012;76(1):70-81. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.020.
- 38. Chevaleyre V, Castillo PE. Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. Neuron. 2003;38(3):461-72. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00235-6.
- 39. Freund TF, Hájos N. Excitement reduces inhibition via endocannabinoids. Neuron. 2003;38(3):362-5. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00262-9.
- 40. Gao Y, Vasilyev DV, Goncalves MB, Howell FV, Hobbs C, Reisenberg M, et al. Loss of retrograde endocannabinoid signaling and reduced adult neurogenesis in diacylglycerol lipase knock-out mice. J Neurosci. 2010;30(6):2017-24. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5693-09.2010.
- 41. Gerdeman GL, Ronesi J, Lovinger DM. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. Nat Neurosci. 2002;5(5):446-51. DOI: 10.1038/nn832.
- 42. Hashimotodani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Presynaptic monoacylglycerol lipase activity determines basal endocannabinoid tone and terminates retrograde endocannabinoid signaling in the hippocampus.

 J Neurosci. 2007;27(5):1211-9. DOI: 10.1523/
 JNEUROSCI.4159-06.2007.
- 43. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. Annu Rev Physiol. 2009;71:283-306. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163149.
- 44. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. Handb Exp Pharmacol. 2008;(184):435-77.
- 45. Tanimura A, Yamazaki M, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M, et al. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase alpha mediates retrograde suppression of synaptic

- transmission. Neuron. 2010;65(3):320-7. DOI: 10.1016/j. neuron.2010.01.021.
- 46. Simard M, Archambault AS, Lavoie JC, Dumais É, Di Marzo V, Flamand N. Biosynthesis and metabolism of endocannabinoids and their congeners from the monoacylglycerol and N-acyl-ethanolamine families. Biochem Pharmacol. 2022;205:115261. DOI: 10.1016/j. bcp.2022.11526.
- 47. Chen C. Homeostatic regulation of brain functions by endocannabinoid signaling. Neural Regen Res. 2015;10(5):691-2. DOI: 10.4103/1673-5374.156947.
- 48. Chen C. Endocannabinoid control of neuroinflammation in traumatic brain injury by monoacylglycerol lipase in astrocytes. Neural Regen Res. 2023;18(5):1023-4. DOI: 10.4103/1673-5374.355755.
- 49. Song Y, Zhang J, Chen C. Fine-tuning of synaptic upscaling at excitatory synapses by endocannabinoid signaling is mediated via the CB1 receptor. Sci Rep. 2015;5:16257. DOI: 10.1038/srep16257.
- 50. Zhang J, Chen C. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects neurons by limiting COX-2 elevation. J Biol Chem. 2008;283(33):22601-11. DOI: 10.1074/jbc.M800524200.
- 51. Riquelme-Sandoval A, de Sá-Ferreira CO, Miyakoshi LM, Hedin-Pereira C. New Insights Into Peptide Cannabinoids: Structure, Biosynthesis and Signaling. Front Pharmacol. 2020;11:596572. DOI: 10.3389/fphar.2020.596572.
- 52. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ9-tetrahydrocannabinol. Pharmacol Res. 2020;157:104822. DOI: 10.1016/j. phrs.2020.104822.
- 53. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. Neuropharmacology. 2017;124:105-20. DOI: 10.1016/j. neuropharm.2017.06.015.
- 54. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. J Neuroendocrinol. 2008;20(s1):10-4. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x.
- 55. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. Nature. 2001;410(6828):588-92. DOI: 10.1038/35069076.

p. 393-422.

- 56. O'Sullivan SE. Endocannabinoids and the Cardiovascular System in Health and Disease. In: Handbook of Experimental Pharmacol- ogy; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany; 2015.
- 57. Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuño F, Simonds SE, et al. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. Nature. 2015;519(7541):45-50. DOI: 10.1038/nature14260.
- 58. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest. 2003;112(3):423-31. DOI: 10.1172/JCI17725.
- 59. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertáler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. J Clin Invest. 2005;115(5):1298-305. DOI: 10.1172/JCI200523057.
- 60. Ma H, Zhang G, Mou C, Fu X, Chen Y. Peripheral CB1 Receptor Neutral Antagonist, AM6545, Ameliorates Hypometabolic Obesity and Improves Adipokine Secretion in Monosodium Glutamate Induced Obese Mice. Front Pharmacol. 2018;9:156. DOI: 10.3389/fphar.2018.00156.
- 61. Paszkiewicz RL, Bergman RN, Santos RS, Frank AP, Woolcott OO, Iyer MS, et al. A Peripheral CB1R Antagonist Increases Lipolysis, Oxygen Consumption Rate, and Markers of Beiging in 3T3-L1 Adipocytes Similar to RIM, Suggesting that Central Effects Can Be Avoided. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6639. DOI: 10.3390/ijms21186639.
- 62. Müller GA, Herling AW, Wied S, Müller TD. CB1 Receptor-Dependent and Independent Induction of Lipolysis in Primary Rat Adipocytes by the Inverse Agonist Rimonabant (SR141716A). Molecules. 2020;25(4):896. DOI: 10.3390/ molecules25040896.
- 63. Tam J, Cinar R, Liu J, Godlewski G, Wesley D, Jourdan T, Szanda G, Mukhopadhyay B, Chedester L, Liow JS, Innis RB, Cheng K, Rice KC, Deschamps JR, Chorvat RJ, McElroy JF, Kunos G. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance.

- Cell Metab. 2012;16(2):167-79. DOI: 10.1016/j. cmet.2012.07.002.
- 64. Tam J, Szanda G, Drori A, Liu Z, Cinar R, Kashiwaya Y, Reitman ML, Kunos G. Peripheral cannabinoid-1 receptor blockade restores hypothalamic leptin signaling. Mol Metab. 2017;6(10):1113-25. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.06.010.
- 65. Drori A, Gammal A, Azar S, Hinden L, Hadar R, Wesley D, et al. CB1R regulates soluble leptin receptor levels via CHOP, contributing to hepatic leptin resistance. Elife. 2020;9:e60771. DOI: 10.7554/eLife.60771.
- 66. Scheyer AF, Laviolette SR, Pelissier AL, Manzoni OJJ. Cannabis in Adolescence: Lasting Cognitive Alterations and Underlying Mechanisms. Cannabis Cannabinoid Res. 2023;8(1):12-23. DOI: 10.1089/can.2022.0183.
- 67. Moulin V, Alameda L, Framorando D, Baumann PS, Gholam M, Gasser J, et al. Early onset of cannabis use and violent behavior in psychosis. Eur Psychiatry. 2020;63(1):e78. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.71.
- 68. Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. J Dual Diagn. 2020;16(1):22-42. DOI: 10.1080/15504263.2019.1674991.
- 69. Bagot KS, Milin R, Kaminer Y. Adolescent initiation of cannabis use and early-onset psychosis. Subst Abus. 2015;36(4):524-33. DOI: 10.1080/08897077.2014.995332.
- 70. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. Curr Pain Headache Rep. 2020;24(2):4. DOI: 10.1007/s11916-020-0835-4.
- 71. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(6):e00682. DOI: 10.1002/prp2.682.
- 72. Stella B, Baratta F, Della Pepa C, Arpicco S, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. Drugs. 2021;81(13):1513-57. DOI: 10.1007/s40265-021-01579-x.
- 73. Williams NNB, Ewell TR, Abbotts KSS, Harms KJ, Woelfel KA, Dooley GP, et al. Comparison of five oral cannabidiol preparations in adult humans: pharmacokinetics, body composition, and heart rate variability. Pharmaceuticals. 2021;14(1):35. DOI: 10.3390/ph14010035.

74. Ficha técnica de Sativex [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544. html