



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**USO DE LOS CANNABINOIDES EN EL
TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

Autor: Moreno Turiégano, S. 47550403L

Muñoz González, B. 02671569G

Tutor: Moya Platero, L.

Convocatoria: Junio de 2016

INDICE

Resumen.....	3
Introducción y antecedentes	4
Objetivos	9
Metodología.....	9
Resultados y discusión.....	9
Conclusión.....	18
Bibliografía	19

Resumen

Desde el siglo XIII d.C. el cannabis se ha usado como analgésico, antiemético y anticonvulsante. Aunque en el siglo XX entró en desuso, ahora en el siglo XXI se han reanudado los ensayos con cannabinoides, pudiéndose administrar vía intravenosa, oral o inhalada, tratándose con ello enfermedades como la espasticidad muscular, alteraciones del movimiento, lesiones medulares y como broncodilatador en pacientes con asma. Debido a la aparición de importantes efectos adversos como hipotensión y taquicardias en los pacientes del ensayo, su uso intravenoso e inhalado ha debido ser sustituido por un uso tópico, siendo la razón de comenzar nuevos estudios en un gran número de pacientes. En este trabajo hablamos principalmente del uso del cannabis como tratamiento alternativo del glaucoma. La acción terapéutica del cannabis puede darse gracias a los receptores CB1 situados en el sistema vascular de la retina, que desencadenan una cascada de reacciones que aumentan la excreción de humor acuoso por la vía uvero-escleral. Su uso todavía no se ha podido certificar del todo, puesto que hace falta realizar más estudios con un alto número de pacientes, pero se espera obtener resultados gratificantes en los próximos años.

Palabras clave: cannabis, glaucoma, humor acuoso, presión intraocular y tratamiento.

Abstract

From the thirteenth century d.C. cannabis has been used as an analgesic, antiemetic and anticonvulsant. Although in the twentieth century it fell into disuse, now in the XXI century have resumed trials with cannabinoids, being able to be administered intravenously, orally or inhaled, the case thus you diseases such as muscle spasticity, movement disorders, spinal cord injuries and as a bronchodilator in patients with asthma. Due to the emergence of significant adverse effects such as hypotension and tachycardia in patients in the trial, inhaled and intravenous use had to be replaced by a topical, being the reason for starting new studies in a large number of patients. In this paper we speak mainly of cannabis use topically as an alternative treatment of glaucoma. The therapeutic action may be cannabis CB1 through receptors located in the vascular system of the retina, which trigger a cascade of reactions that increase the excretion of aqueous humor by the uvero-escleral pathway. Its use has not yet been able to certify at all, since it takes more studies with large numbers of patients, but rewarding results are expected in the coming years.

Key words: cannabis, glaucoma, aqueous humor, intraocular pressure and treatment.

Introducción y antecedentes

El glaucoma es la segunda causa de ceguera mundial, por detrás de las cataratas, una consecuencia que se podría evitar en el 95 por ciento de los casos con un diagnóstico precoz. [1] El glaucoma hace referencia a un grupo de neuropatías ópticas degenerativas multifactoriales, que implican tanto al nervio óptico como a sus estructuras asociadas, que tienen en común la degeneración progresiva del nervio óptico provocando la pérdida del campo visual. [2] Entre los factores que lo causan el más conocido y sobre el que se puede actuar es la presión intraocular (PIO) que está determinada por el equilibrio entre la producción de humor acuoso y su eliminación a través de la malla trabecular. La PIO normal puede oscilar entre 10 y 20 mm Hg. El aumento de la PIO puede deberse bien al aumento de la secreción de humor acuoso; al bloqueo del ángulo írido-corneal, que impide la llegada del humor acuoso a la malla trabecular; o al bloqueo de esta malla, que no permite la salida del humor acuoso hacia el torrente circulatorio. Un segundo factor que podría ser una causa de glaucoma implica daño tóxico (excitotoxicidad) a las células ganglionares debido a aumentos anormales de glutamato, óxido nítrico (NO), entre otros. Una tercera vía importante que conduce al daño celular es una vía oxidativa. El daño oxidativo puede producirse en casi cualquier área de la célula y aumenta con el envejecimiento. [3]

Los glaucomas se pueden clasificar en función de tres variables, según la Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares (AGAF).

- Según la apertura del arco írido-corneal (formado por la raíz del iris y la córnea) puede ser abierto también conocido como glaucoma crónico simple que produce una pérdida progresiva de la visión por aumento de la PIO. Generalmente no presenta síntomas en sus primeras etapas pero a medida que avanza comienza la pérdida de visión. También podemos encontrar el glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma de ángulo estrecho que debido al bloqueo del drenaje del humor acuoso la PIO aumenta de manera brusca. Esto es una emergencia médica y debe ser tratado inmediatamente.
- Según su origen encontramos glaucoma primario que es otra forma de denominar al glaucoma abierto y no se suele conocer su causa y glaucoma secundario que son aquellos que se producen por una causa conocida, como un

fármaco o enfermedades como la uveítis (infección de la capa media del ojo) o la diabetes.

- Según el momento de aparición el glaucoma puede ser congénito (aparece en el nacimiento por causas hereditarias), infantil (antes de los tres años), juvenil (a partir de tres años) y por último aparecer en adultos. [4]

Debido a que el glaucoma de ángulo abierto no se puede prevenir y la mayoría de los pacientes no tienen síntomas es importante realizar un diagnóstico precoz. Esto lo tiene que realizar un médico oftalmólogo a través de diferentes pruebas de evaluación como la medición de la presión del ojo (tonometría) o determinando la de visión lateral o periférica (campimetría). Otra de las pruebas que se hace es una inspección del ángulo de drenaje del ojo (gonioscopia) o una inspección del nervio óptico (oftalmoscopia) o finalmente una medición del grosor de la córnea (paquimetría). [3, 4, 5]

El glaucoma es una enfermedad crónica cuyo tratamiento a día de hoy se centra en la disminución de la PIO y que en función del grado de avance de la enfermedad y situación del paciente puede enfocarse desde un punto de vista farmacológico y/o quirúrgico.

Con respecto a los fármacos utilizados, los más comunes son los colirios vía tópica que actúan de dos maneras para reducir la PIO, bien disminuyendo la producción de humor acuoso o mejorando el drenaje a través de ángulo. De la primera manera actúan los betabloqueantes (timolol, betaxolol), los simpaticomiméticos ya que disminuyen el riego sanguíneo a nivel ocular (brimonidina) y los inhibidores de la anhidrasa carbónica que reducen la formación de humor acuoso al disminuir la formación de bicarbonato (dorzolamida, acetazolamida). Los fármacos que actúan mejorando el drenaje son los derivados de las prostaglandinas que aumentan el drenaje uveo-escleral (latanoprost, travatoprost) y los parasimpaticomiméticos aumentando el drenaje por el trabéculum como la pilocarpina. Sin embargo generalmente se recurre a asociaciones de principios activos que tengan acciones complementarias.

Desde el punto de vista quirúrgico hay tres medidas que se pueden llevar a cabo como son la cirugía laser, que presenta a su vez diferentes tipos indicados para cada variedad de glaucoma. La trabeculoplastia se usa para los glaucomas abiertos, mientras que la iridotomía de láser periférico o la citocoagulación se usan para el glaucoma cerrado. La cirugía filtrante que consiste en generar una nueva vía de drenaje para disminuir la presión intraocular y finalmente los drenajes donde se inserta una válvula para que el humor acuoso pueda discurrir. [2, 3, 6]

De manera alternativa, y todavía en investigación, puede utilizarse el cannabis para el tratamiento del glaucoma debido a que disminuye la PIO. Antes de discutir este uso, se describirá el sistema cannabinoide y otras de las muchas acciones del cannabis. [7]

El *Cannabis* o cáñamo (*Cannabis sativa*) se utiliza desde hace años por sus efectos psicoactivos y terapéuticos. Fue introducido en Europa en el siglo XIII y fue uno de los preparados usados habitualmente en medicina como anticonvulsivo, analgésico, ansiolítico y antiemético.

En 1924 el cannabis fue declarado narcótico y su tráfico internacional fue sometido a un estricto control. Desde 1971 su consumo está penalizado por la mayoría de los países europeos, pero no obstante es la droga más consumida después del tabaco y el alcohol. [8]

La indicación mejor documentada del cannabis es la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y los vómitos por quimioterápicos antineoplásicos, el tratamiento del dolor, de la espasticidad muscular y otros síntomas de esclerosis múltiple, alteraciones medulares, alteraciones del movimiento (corea de Huntington, enfermedad de parkinson), el prurito por colestasis y como broncodilatador en pacientes con asma.

El Δ^9 - tetrahidrocannabinol (THC) y su metabolito activo 11-hidroxi-THC produce la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos atribuidos al cannabis, como los efectos antieméticos, analgésico, sedante y estimulante del apetito.

Existen otros componentes de la planta como son el cannabidiol (CBD), cannabinol(CBN), o el cannabicrómeno (CBC), y algunos de estos como el CBD, aunque actúe por un mecanismo de acción diferente, puede potenciar los efectos terapéuticos del THC si se administran conjuntamente. [9]

La capacidad terapéutica del cannabis se basa en la existencia de un sistema cannabinoide. En 1990 se describió por primera vez la estructura molecular del receptor CB1, responsable del efecto farmacológico de los componentes del cannabis, y 3 años más tarde se aisló el receptor CB2. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo y región posterior de la médula espinal, incluso las concentraciones de estos receptores en el organismo es superior a la de receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos u opiáceos. También se encuentran, aunque en menor proporción, en el sistema nervioso periférico, en la retina, los testículos, intestino delgado, próstata, vejiga urinaria y útero. Los receptores CB2 se encuentran sobre todo en los macrófagos y en el bazo, y se han relacionado con el sistema inmunitario. [10]

Es posible no obstante que existan en el organismo otros receptores, como algunos receptores acoplados a proteínas G aún huérfanos (por ejemplo, GPR55) o algunos canales iónicos (por ejemplo, TRPV1), que medien algunas de las acciones de los cannabinoides. [11]

Este sistema, además de por el cannabis, es activado por endocannabinoides. Se han identificado 5 principales familias de sustratos endógenos derivados del ácido araquidónico produciendo los mismos efectos que el THC en modelos de experimentación animal. En 1992 se descubrió la araquidoniletanolamida (anandamida, AEA). Tres años más tarde se caracterizó el 2-araquidonilglicerol (2-AG). El éter de 2-araquidonilgliceril o noladina es el tercer tipo de endocannabinoide identificado recientemente; igualmente se ha identificado a la virodamina (O-arachidonoiletanolamina) y por último a la N-araquidonil-dopamina (NADA). [12]

Los endocannabinoides se sintetizan a partir de precursores fosfolipídicos de las membranas de las neuronas y otras células. Son liberados al espacio intersináptico y activan los receptores cannabinoides de las células vecinas; se inactivan rápidamente por transporte específico (difusión pasiva) e hidrólisis enzimática gracias a la enzima FAAH (hidrolasa de amida de ácidos grasos en el caso del AEA) y MAGL (monoacilglicerol lipasa en caso del 2-AG) que se localiza principalmente en los mismos sitios donde se encuentra el receptor CB1. Este hecho ha llevado a pensar que podrían actuar como intermediarios metabólicos moduladores de diversas actividades biológicas, como las prostaglandinas o el factor activador de las plaquetas. [11 y 13]

En el sistema nervioso se comportan principalmente como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores. Los cannabinoides tanto exógenos como endógenos se unen a los receptores CB1 y CB2, los cuáles están asociados a una proteína $G_{i/o}$ y activación produce una serie de mecanismos intracelulares que incluyen la inhibición de la producción de monofosfato cíclico de adenosina y la activación de las MAPK.

Los receptores CB1, a diferencia de los CB2, también pueden modular la actividad de los canales iónicos induciendo una inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje y un aumento de la conductancia del potasio; el efecto sobre estos canales parece ser la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen sobre la liberación de neurotransmisores y la neuroprotección de las células en el sistema ocular. Asimismo se ha visto que los cannabinoides aumentan la producción de óxido nítrico, principalmente a través de la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa, que se expresa constitutivamente en neuronas

y células endoteliales. Esta acción se ha relacionado con el efecto vasodilatador de estos compuestos. [14]

En definitiva, el sistema cannabinoide es un complejo modulador, particularmente importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, que es paralelo, en algunas funciones, al sistema opioide, pero análogo por sus propiedades bioquímicas, a otros mediadores lipídicos como los eicosanoides.

Pero al hablar de los efectos farmacológicos de los cannabinoides también debemos hablar de sus efectos secundarios ya que cuando se administra de manera inhalada se observa una disminución de la agudeza visual, aparición de taquicardias por la estimulación de los receptores adrenérgicos beta 1 del corazón, ansiedad, hipotensión esencial, y sobre todo dependencia y adicción al cannabis. [15]

Los datos de investigación clínica señalan un futuro de los agonistas cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple, de las náuseas y los vómitos por quimioterápicos antineoplásicos, del dolor y de ciertas alteraciones del movimiento. [16] Actualmente en el comercio internacional hay dos cannabinoides comercializados: la nabilona (Nabilone[®]); un análogo sintético del THC; y el bronabinol (Marinol[®]); THC sintético. Ambos están indicados para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responden a los tratamientos habituales. Además el Maninol[®] puede utilizarse para el síndrome de anorexia-caquexia de los pacientes con SIDA o cáncer terminal. [17]

En las últimas décadas ha habido un gran desarrollo en cuanto al conocimiento de la fisiopatología del glaucoma, de innovadoras técnicas de diagnóstico y detección de progresión precoces. También se ha apreciado un avance técnico en el tratamiento quirúrgico y láser de algunos tipos de glaucoma. Sin embargo, en el tratamiento médico se dispone del mismo abanico de familias de fármacos, lo que es importante seguir investigando nuevas vías para disminuir la presión intraocular, e incluso ejercer un efecto neuroprotector para garantizar un mejor control de aquellos pacientes que se van mostrando refractarios al efecto de los recursos disponibles para evitar la progresión glaucomatosa.[16] Una línea de investigación para esta patología degenerativa es la utilización del cannabis, pero ¿es beneficioso o perjudicial para estos pacientes?

Objetivos

El principal objetivo que se plantea en este trabajo es la revisión bibliográfica exhaustiva acerca de si el cannabis, bien de manera sistémica o a través de la vía tópica, puede utilizarse como tratamiento en la enfermedad del glaucoma.

Metodología

Para la realización del trabajo de revisión bibliográfica se han consultado diferentes bases de datos on-line tales como PubMed y MedLine con la finalidad de encontrar artículos relacionados con el tema utilizando como palabras clave: glaucoma, cannabis, tratamiento del glaucoma, marihuana medicinal, sistema cannabinoide, etc. Además se han buscado artículos a través de Google Académico, de la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas y Bot Plus 2.0 utilizando las mismas palabras clave. Finalmente también hemos consultado diferentes asociaciones como la AGAF (Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares), la Sociedad Española de Oftalmología y la AAO (American Academy Of Ophthalmology).

Resultados y discusión

El sistema endocannabinoide también se localiza en el ojo y la primera vez que se evidenció su posible existencia fue al administrar un agonista del receptor CB1 ya que se inhibía la liberación de dopamina en la retina en conejillos de indias. Como consecuencia, posteriormente Porcella et al. y Straiker et al. identificaron el mRNA del receptor CB1 en varios tejidos oculares de ratas, siendo más abundante en el área del cuerpo ciliar y en el iris. En humanos estos receptores predominan en la malla trabecular, en el epitelio y endotelio corneal, en el Canal de Schelemm, en el músculo ciliar, en el epitelio no pigmentario del cuerpo ciliar, y en los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar. [18] Además, diferentes estudios farmacológicos han sugerido que CB2 también puede expresarse en el ojo anterior.

Se han localizado en el ojo también otros receptores del sistema endocannabinoide como son el TRPV1 (receptor de potencial transitorio tipo vaniloide 1) que se expresa en la retina y GPR18 que es activado por N-araquidonoil glicina (NAGly), un metabolito de la AEA y localizado en la córnea, el epitelio ciliar, el iris y retina. [19]

Con respecto a los principales endocannabinoides presentes en el sistema ocular, estos son los mismos que en el resto del sistema cannababérgico: AEA, 2-AG localizados en todo el ojo excepto en la lente. La síntesis y degradación de los endocannabinoides se refleja en la siguiente imagen. [19-20]

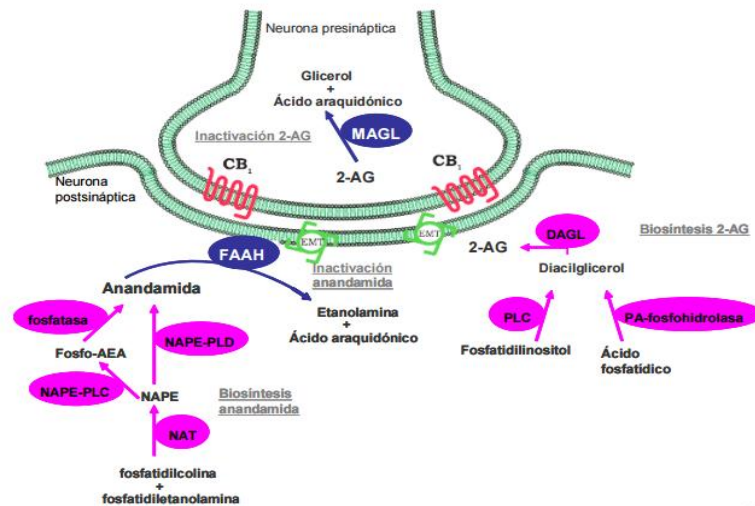


Imagen 1. Esquema de la síntesis y degradación de AEA y 2-AG en neuronas pre y postsinápticas. [20]

La existencia de receptores cannabinoideos y ligandos endógenos en varios tejidos del sistema ocular sugieren un papel fisiológico en varias funciones oculares. [18]

Varios estudios han demostrado fluctuaciones en el tono endocannabinoide durante estados de enfermedad. Se ha observado desviaciones de la homeostasis, incluyendo lesiones, inflamación o incluso cambios agudos; por lo general como resultado la elevación de al menos uno de los endocannabinoides en los tejidos involucrados. Este cambio puede servir para ayudar a restablecer los niveles fisiológicos normales de otros mediadores endógenos y activar las vías para ayudar a proteger las células de la muerte. Sin embargo, la perturbación crónica del sistema endocannabinoide no siempre es protectora y puede en ciertas circunstancias contribuir a la patología. [21]

Únicamente en un estudio se ha observado los niveles de endocannabinoides en la enfermedad del glaucoma, encontrándose que 2-AG y PEA (N-palmitiletanolamida, un análogo AEA) se redujeron en el cuerpo ciliar y la PEA también se redujo en las coroides en los ojos postmortem de pacientes con glaucoma. Sin embargo hay apenas diferencia con respecto a los niveles de AEA en cualquiera de los tejidos oculares medidos. Esto sugiere que

a través de la modificación terapéutica del sistema endocannabinoide se pueda mejorar el glaucoma.

En la década de los 70 se dispararon los estudios sobre los cannabinoides aplicados al glaucoma a raíz de observar un claro efecto hipotensor ocular en una muestra de voluntarios que ingería o fumaba marihuana, siendo el responsable de este descenso el componente Δ^9 -THC del cannabis. [22] También se observaron otros efectos oculares, como la hiperemia conjuntival, disminución de la producción de lágrimas, y el cambio en el tamaño de la pupila. [23]

El THC interacciona con los receptores CB1 del sistema cannabinoide. A los pacientes seleccionados para estos estudios se les administró cannabis por vía intravenosa, oral e inhalada percibiéndose una disminución de la tensión intraocular entre un 5 y un 45%, presentes en el estroma y epitelio no pigmentado de los vasos sanguíneos del sistema ciliar de la retina desencadenando una cascada de señalización intracelular. La activación de CB1 estimula la proteína $G_{i/o}$ y esta a su vez inhibe a la adenilato ciclasa impidiendo la conversión de ATP a cAMP. Las moléculas de cAMP pueden unir las subunidades reguladoras de la proteína cinasa A (PKA) y causar la liberación de subunidades catalíticas. La PKA activada puede fosforilar los canales de potasio tipo A, causando una disminución de la corriente. Por lo tanto, el efecto negativo de CB1 sobre la adenilato ciclasa, trae como resultado final la activación de los canales de potasio. Esto dará lugar a una disminución de la producción de humor acuoso, y un aumento de su excreción a través de la malla trabecular y la vía uvero-escleral. Como resultado final se produciría el descenso de la presión intraocular. Además del efecto local, el mecanismo de reducción de la PIO puede implicar también la disminución de la presión de perfusión de la vasculatura del cuerpo ciliar, como resultado de las propiedades vasodilatadoras periféricas de la marihuana.

Por otro lado, también se ha descrito la presencia de receptores CB1 en el tejido cardíaco, por lo que a su vez se dará lugar a un descenso de la presión arterial, siendo beneficioso para el paciente. [12, 24, 25]

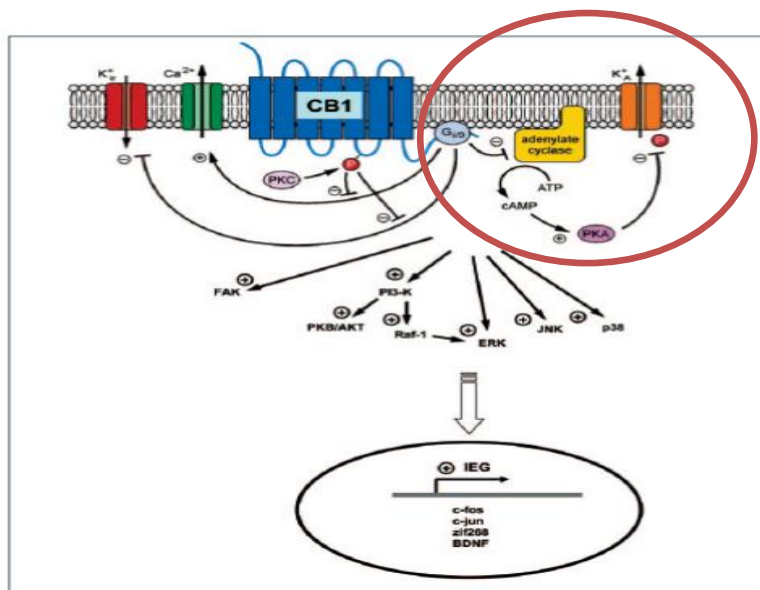


Imagen 2. Principales efectos de CB1 en la cascada de señalización intracelular. [12]

El efecto hipotensor aparecía en 30-90 minutos tras la administración del cannabis. La PIO descendió $4.1 \pm 1,5$ mmHg en los primeros 30 minutos después de la inhalación, siendo el descenso máximo a los 90 minutos ($6,6 \pm 1,5$ mmHg). No obstante, la duración media del efecto era de 3-4 h y requería por tanto una frecuente dosificación para mantener tensiones estables. Con respecto a este efecto hipotensor ocular dosis-dependiente, se clasificó como respondedores a cannabinoides a un 60-65 % de la población, conclusiones obtenidas de una muestra con voluntarios sanos y pacientes con glaucoma. [21, 25]

Respecto a la disminución de la presión arterial (PA), la sistólica descendió en $11,4 \pm 3$ mmHg y la diastólica en 5.1 ± 1 mmHg en 60 minutos tras la administración del cannabis. En algunos sujetos la disminución de la PA tuvo lugar a los 10-15 minutos tras la inhalación de la marihuana, acompañándose de hipotensión ortostática en todos los casos. [25]

A la vez que se observaron estos resultados beneficiosos, se descubrió la presencia de varios efectos secundarios relevantes al administrarse el cannabis inhalado o intravenoso. La inhalación de marihuana fue invariablemente acompañada de un aumento significativo de la frecuencia cardiaca.

El 25% de los pacientes que inhalaron un cigarrillo de marihuana de 900 mg (aproximadamente un 2% de THC) en posición sentada, presentaron una pérdida de agudeza visual mayoritariamente en el ojo izquierdo. Esto es el resultado de un desprendimiento de la

retina traccional. También se ha descrito a nivel ocular una disminución de la acomodación del músculo ciliar relacionándose con opacidades corneales.

Otro de los efectos que se observó fue la aparición de una marcada bajada de tensión acompañada con palidez y sudores fríos, por la presencia de receptores CB1 presentes en el sistema coronario.

Acompañando a la bajada de tensión, se describió la presencia de taquicardias inducidas por la interacción de los componentes del cannabis con los receptores beta1 en el corazón. El THC produce un efecto inhibitor y parasimpático de estos receptores en el sistema cardiaco. El tratamiento para revertir estos efectos está basado en la administración de atropina y propanolol, aboliendo así el efecto del THC. [25]

Los efectos secundarios a largo plazo provocados por el cannabis inhalado incluyen problemas respiratorios, hormonales y efectos secundarios neurológicos. Fumar marihuana se ha asociado a enfisema pulmonar debido a los cambios causados por los productos de combustión, a la liberación de carcinógenos y otras sustancias volátiles que se producen en mayores concentraciones que con el tabaco. [26]

La ansiedad relativa debida a las taquicardias, las palpitaciones y la hipotensión postural son efectos secundarios experimentados que predominaron en estos estudios en lugar de euforia y otros efectos psicoactivos. Es a causa de la frecuencia y la gravedad con la que se produjeron los sucesos adversos que se llegó a la conclusión de que la inhalación del cannabis no es una modalidad terapéutica ideal para los pacientes con glaucoma. Para evitar estos efectos adversos se ha comenzado a ensayar su aplicación tópica. [25]

La aplicación tópica, que está más lejos de los posibles efectos secundarios sistémicos asociados a otras vías de administración, es la vía para ser tenida en cuenta en aplicaciones futuras para el tratamiento de la enfermedad glaucomatosa.

En el caso de los ensayos relacionados con su uso en el glaucoma, se han desarrollado formas farmacéuticas de aplicación local tópica, produciéndose un efecto mantenido. Debido a que los cannabinoides son moléculas altamente lipófilas y muy poco solubles en la lágrima, es necesaria la utilización de productos transportadores para llevar a cabo una disolución adecuada de los mismos. Existen numerosos vehículos como son el etanol, el sulfóxido de dimetilo, polivinilpirrolidona, Teewn 80, 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina y recientemente la

utilización de Tocrisolve™ se ha convertido en popular. Este último está compuesto por aceite de soja en una proporción 1: 4 con agua emulsionado con un copolímero: Pluronic F 68.

En los ensayos realizados se administra tópicamente un agonista cannabinoide sintético (aminoalquilindol) W-552212-2 disuelto en 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina obteniéndose una concentración del sustrato del 2%. Este compuesto es un agonista completo en el receptor CB1 y tiene una afinidad mucho mayor por este receptor que el THC. [26]

El compuesto W-552212-2 redujo la PIO significativamente en los ojos tratados mediante una aplicación tópica, sin embargo estos efectos fueron dosis-dependientes en el tiempo. A una dosis de 100 µg, WIN55212-2 produjo una reducción significativa de la IOP en los ojos tratados con el fármaco a las 1, 2, y 3 horas después de la aplicación tópica en ambos ojos. Los efectos de reducción de la PIO fueron máximos a la 1-2 horas siendo la disminución de $4,7 \pm 0.5$ mmHg al cabo de 2 horas. Al cabo de las 4 horas la PIO volvió a su nivel control antes de la administración. Con esto se dedujo que los efectos eran tiempo y dosis dependientes.

También se administró una dosis de 20 µg de fármaco observándose una disminución de la PIO aunque en menor medida que con la dosis anterior. Finalmente al administrar una dosis de 4 µg no se producían efectos significativos.

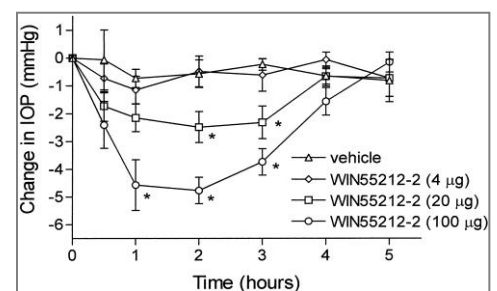


Imagen 3. Relación entre el tiempo y la dosis con respecto a la disminución de la PIO. [27]

Cabe destacar que se utilizó como vehículo en estos ensayos la 2-hidroxiopropil b-ciclodextrina utilizando concentraciones máximas de 200 µg de WIN55212-2 ya que a dosis superiores esta molécula llegaba a ser insoluble.

La aplicación tópica de WIN55212-3, el enantiómero de WIN55212-2, no produjo ningún efecto sobre la presión intraocular. Además, los efectos oculares provocados por WIN55212-2 se redujeron significativamente al administrar por vía tópica SR141716A, un antagonista selectivo para el receptor cannabinoide CB1. Con estos datos se demuestra que al igual que los cannabinoides naturales, WIN55212-2 es capaz de reducir la PIO y que estos efectos están mediados por el receptor CB1 en el ojo. [27]

Otro de los estudios realizados con este agonista tuvo lugar en 2008, sin embargo la concentración de principio activo y el vehículo eran diferentes. Para este experimento se utilizaron concentraciones crecientes de WIN55212-2 (1.0%, 0.25%, 0.06%, and 0.015%) directamente disueltas en Tocrisolve™, además se pretendía comparar dicho compuesto con timolol 0.5% (bloqueante β -adrenérgico y el agente de primera línea en el tratamiento farmacológico del glaucoma) y comprobar su posible acción sinérgica.

Tras una única administración del agonista cannabinoide se observó que el efecto máximo de reducción de la PIO se producía a los 60 minutos. En este período de tiempo, tanto el 1,0% y el 0,25% provocaron una reducción significativamente en comparación con el resto de concentraciones (WIN55212-2 al 1,0% disminuyó la PIO en un 52% en ojos con hipertensión ocular sostenida). Al final del período de estudio (120 min), solo el principio activo al 1,0% mantuvo su efecto. Con esto se demuestra otra vez que la magnitud y la duración del efecto es dosis dependiente.

Como se ha dicho anteriormente este estudio comparaba la acción de WIN55212-2 con la del timolol. El primero redujo en un 52% la hipertensión ocular mientras que el timolol la redujo un 35%. Además la eficacia combinada de WIN55212-2 (0,5% o 1,0%) y timolol (0,5%) no fue significativamente diferente de la de WIN55212-2 solo, lo que sugiere la posibilidad de combinación no produjo un efecto sinérgico.

Como en estudios anteriores se corrobora que la acción de este compuesto se media a través de los receptores cannabinoideos CB1 ya que tras la administración de un antagonista CB1, SR141716, se disminuyen los efectos del agonista.

Como una parte fundamental del estudio se analizaron diferentes constantes vitales para conocer los posibles efectos adversos sistémicos provocados por el cannabinoide sintético. Como resultado se obtiene que tras la administración oftálmica del componente ni la presión arterial ni la frecuencia cardiaca sufren cambios significativos descartándose así efectos sistémicos. Esto es así porque el fármaco queda retenido de manera importante en los párpados, la cornea, la retina y el humor vítreo, pasando una concentración casi indetectable a sangre.

Finalmente se examinó también la posible irritación ocular atribuida a la toxicidad del vehículo o de los principios activos a través de un examen con lámpara de hendidura. Al final

del estudio no se experimentó este efecto adverso ni tampoco se observaron signos de inflamación conjuntival, secreción conjuntival, pérdida del reflejo pupilar a la luz, oscurecimiento de las estructuras del iris, u opacidad de la córnea. [28]

A pesar de estos informes hay estudios que sugieren que los receptores cannabinoides no están implicados en la disminución de la PIO en el sistema ocular. Esto es debido a que HU-211, el enantiómero del agonista cannabinoide clásico HU-210 (estructural y farmacológicamente similar al THC), tiene una afinidad muy débil por el receptor CB1 pero reduce la PIO de manera potente, siendo posible que estos efectos sean independientes de los receptores de cannabinoides. [27]

Los principales estudios realizados mediante la aplicación tópica de cannabinoides se describen a continuación.

Table 2 – The Main studies on the topical application of cannabinoids						
Autor	n	Molec.	Adm.	[]	Effect	Side. effect
Oltmanns et al, 2008 ³⁸	Rats Sprague-Dawley HTO x CVE	WIN 55212-2	Topical (Tocrisolve™)	1%, 0.25%, 0.06%, 0.0015%	↓ IOP >120i at 1%: 30i: ↓32% 120i: ↓52%.	No
Tomida et al, 2006 ³²	6 humans OACG/HTO	Δ-9-THC CBD	Subling.	Δ-9-THC (5 mg) CBD (20/40 mg)	Δ-9-THC: Temporary reduction of IOP CBD: 20 mg: No effect on IOP 40 mg: Temp. increase of IOP ↓ 47% IOP baseline (6.6±0.2mm Hg)	Moderate transient anxiety crisis (n=1)
Hosseini et al, 2006 ⁷¹	Rats Sprague-Dawley normotensive (14.1±0.7)	WIN 55212-2	Topical (Tocrisolve™)	20µl 0.5%	↓ IOP baseline (6.6±0.2mm Hg)	No
Porcella et al, 2001 ³⁴	Humans OACG (IOP > 22mm Hg)	WIN 55212-2	Topical (45% 2-h-β-CDO)	25-50µl	Maximum effect at 60i 25µl: ↓IOP 20±0.7% 50µl: ↓IOP 31±0.6% ↓ IOP	No
Pate et al, 1998 ⁷²	NZW and Dutch Belted pigmented rabbits	CP-55,940 (1mg/ml) AEA (2.5 mg/ml)	Topical (20%-2-h-β-CDO+3% polyvinyl alcohol)	25µl AEA: 62.5µg 25µl CP-55940: 25µg	↑ IOP	No
Pate et al, 1996 ⁷³	NZW and Dutch Belted pigmented rabbits	AEA	Topical (5-30% 2-h-β-CDO)	25µl a: 1.25 mg/ml 2.5 mg/ml	↑ initial and posterior IOP ↓ (slight contralateral effect): 60': ↓ 3.5±0.5mm Hg 120': ↓ 5.2±1.3mm Hg	No
Green et al, 1982 ⁷⁴	Humanos V.S.	Δ-9-THC	Tópico	1 gota	No effect on IOP	Midriasis, pruritus, tearing

[]: concentration; 2-h-β-CDO: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine; AEA: anandamide; Side eff.: Side effects; Δ9-THC: Δ9-tetrahydrocannabinol; OACG: open angle chronic glaucoma; Molec.: Utilized compound; n: sample number and/or type; IOP: intraocular pressure;wk.: week; subling.: sublingual.

Tabla 1. Principales estudios de cannabinoides administrados vía tópica. [26]

No obstante este campo aún no ha alcanzado su éxito puesto que es necesario estudios con un gran número de pacientes y de larga duración que confirmen la hipótesis. Se deben

realizar más estudios sobre su seguridad y ensayos clínicos para poder examinar la utilidad de estos fármacos en el tratamiento del glaucoma en nuestra clínica diaria. [26]

Por otro lado es importante destacar la acción neuroprotectora de los cannabinoides. El THC, el CBD y otros cannabinoides han demostrado que ejercen influencia neuroprotectora en enfermedades neurodegenerativas. El receptor CB1 se ha localizado en los fotorreceptores, células bipolares de varilla, una variedad de amacrinas, y las células ganglionares de la horizontal en retinas de muchas especies. La localización del receptor CB1 en cada neurona de la retina proporciona en muchos casos información sobre el mecanismo involucrado en la neuroprotección de los agentes empleados.

Diferentes modelos de enfermedades animales se han utilizado para examinar los efectos neuroprotectores de los productos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina. La causa subyacente de la muerte celular inducida por isquemia es la excitotoxicidad que conduce a la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y el aumento de los niveles de glutamato y la activación de los receptores ionotrópicos de glutamato (NMDA y AMPA) que conducen a un exceso de iones de calcio intracelular. [29]

Δ^9 -THC, en parte a través de un mecanismo de CB1, y CBD (no agonista del receptor CB1) se mostró a proteger la retina de la excitotoxicidad. Ambos cannabinoides proporcionaron neuroprotección a las neuronas de la retina a través de la atenuación de la peroxidación lipídica y/o la formación de nitrotirosina. El antagonista selectivo AM251 invierte las acciones neuroprotectoras de estos agentes sugiriendo que el receptor CB1 es responsable de las acciones neuroprotectoras de los cannabinoides.

A su vez se ha demostrado que el CBD reduce la toxicidad del hidropéroxido (un tipo de ROS) debido a su capacidad antioxidante. [30]

WIN55212-2 ha demostrado inhibir las corrientes de calcio tipo L en células bipolares en salamandras. Estos canales regulan la liberación de glutamato y su inhibición modulará en una transmisión glutamatérgica de manera negativa entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares. Una disminución en los niveles de glutamato intracelular y de iones calcio dará lugar a la neuroprotección.

Un posible mecanismo a través del cual HU-210 proporcionó neuroprotección a las células bipolares de varilla en el modelo de isquemia química puede implicar la activación directa de los receptores CB1 y la posterior inhibición de los niveles de calcio y de glutamato. [29]

Conclusiones

Los cannabinoides han sido objeto de estudio y han experimentado un gran desarrollo en los últimos años. Utilizados en enfermedades como la espasticidad muscular, para alteraciones del movimiento en corea de Huntington o Parkinson, en lesiones medulares, como antiemético y para enfermedades como el glaucoma. Las vías de administración utilizadas en los pacientes en los diferentes estudios fueron: la vía inhalatoria, intravenosa y tópica, observándose que la vía inhalatoria disminuye la PIO pero supone la aparición de efectos secundarios como una disminución de la agudeza visual, taquicardias y disminución notable de la presión arterial, por lo que se debe evitar.

Uno de los usos más estudiados del cannabis es la administración tópica del mismo como tratamiento al glaucoma, que ha sido el objetivo principal a tratar de este trabajo, suponiendo un aumento en la secreción de humor acuoso por la vía uvero-escleral, lo que da como resultado una disminución de los efectos de la enfermedad sin la consiguiente aparición de efectos adversos sistémicos.

Otro de los usos más estudiados del cannabis es su acción neuroprotectora, sobre todo frente a episodios de isquemia. Esta acción se debe a la capacidad antioxidante de sus componentes frente a los ROS, y su participación en la vía glutaminérgica sobre los receptores NMDA y AMPA del sistema nervioso central.

Algunos cannabinoides (WIN 55212-2, AEA) han demostrado a nivel experimental actuar como «fármacos ideales» en el manejo del glaucoma, al presentar buena tolerancia tras su aplicación tópica, reducir de forma eficaz la presión intraocular, y presentar un probado carácter neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina.

En definitiva, los cannabinoides han sido y son objeto de investigación en numerosas ramas de la medicina, y el desarrollo alcanzado ha sido todo un éxito, pero todavía no se puede llevar a cabo su uso fuera de los ensayos clínicos puesto que hace falta llevar a cabo

más estudios con un mayor número de pacientes, y sobre todo desarrollar vías de administración para eliminar los efectos secundarios de los mismos.

Bibliografía

- [1] <http://www.dmedicina.com/enfermedades/oftalmologicas/glaucoma.html#tipos>
- [2] Doreen Schmidl, Leopold Schmetterer, Gerhard Garhofer, and Alina Popa-Cherecheanu. Pharmacotherapy of glaucoma. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. Volumen 31, number 2. 2015.
- [3] Asociación de glaucoma para afectados y familiares (AGAF).
- [4] American Academy Of Ophthalmology. <http://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-glaucoma>.
- [5] Medline plus: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001620.htm>
- [6] Sociedad Española de Oftalmología: <http://www.ofthalmoseo.com/patologias-frecuentes-2/>
- [7] American Academy Of Ophthalmology: <http://www.aao.org/salud-ocular/consejos/marihuana-medicinal-y-glaucoma>
- [8] Mechoulam R, The Pharmacohistory of Cannabis sativa. Press: Boca Raton,1986; p.1-19
- [9] Williamson EM, Evans F. Cannabinoids in clinical practice. Drugs 2003; 60: 1303-14.
- [10] Pertwee RG. Pharmacology of CB1 and CB2 receptors, Pharmacol Ther 1997; 74: 129-141
- [11] Guzmán, M. El sistema endocannabinoide como nueva diana terapéutica. Eidon diciembre 2012; nº 38. 80
- [12] Henry Ososrio, J, Tangarife, H F. Cannabis, una opción terapéutica. Biosalud 2009, 8: 166-177.
- [13] Duran M, Laporte J R, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y es sistema cannabiniode. Med Clin (Barc) 2004;122(10):390-8
- [14] Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 2000; 23: 14-20
- [15] Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as target for therapeutic drugs. Trends Pharmacol Sci 2000; 21: 218-24
- [16] Pinar-Sueiro S. Role of the cannabinoids in Glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol, 2009; 84: 487-488.
- [17] Institute for clinical research 2003; 1(1). Disponible en: www.ikf-berlin.de
- [18] Laine, K. Intracocular pressure lowering activities of endogenous cannabinoids, and their uptake and enzyme hydrolysis inhibitors in normotensive rabbits. [Tesis doctoral]. Finanlandia: Kuopio University Library. 2004

- [19] Cairns, E A, Baldrige, W H, Kelly, M E M. The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma. *Neural Plasticity*. Volumen 2016: 1-10.
- [20] Benito Sastre, C. Estudio neuropatológico y funcional del sistema endocannabinoide glial en procesos neuroinflamatorios. [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2009
- [21] Pertwee, R G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutics possibilities. *Philosophical Transactions of Royal Society* 2012; 367: 3353-3363.
- [22] Zozaya Aldana, B, Medina Rodríguez, I, Tamayo Pineda, N. Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(3):439-448.
- [23] Tomida, I, Pertwee, R G, Azuara-Blanco, A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:708–713.
- [24] Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. 1996;91; 1585-1614
- [25] C. Merritt, J. et al. Effect of Marihuana on Intraocular and Blood Pressure in Glaucoma. *American Academy of Ophthalmology*. 1980. 87(3): 222-228.
- [26] Pinar-Sueiro, S, Rodríguez-Puertas, R, Vecino E. Cannabinoid applications in glaucoma. *Archivos Sociedad Española de Oftalmología*. 2011; 86(1):16–23
- [27] Song, Z-H, Slowey, C-A. Involvement of Cannabinoid Receptors in the Intraocular Pressure-Lowering Effects of WIN55212-2. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2000. 292(1):136–139.
- [28] Oltmanns, M. H., Samudre, S. S., Castillo, I. G., Hosseini, A., H. Lichtman, A., C. Allen, R., A. Lattanzio Jr, F. and B. Williams, P. Topical WIN55212-2 Alleviates Intraocular Hypertension in Rats Through a CB1 Receptor-Mediated Mechanism of Action. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008; 24(1): 104–115.
- [29] Kokona, D., Georgiou, P-G., Kounenidakis, M., Kiagiadaki, F. and Thermos, K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural Plasticity*. Volumen 2016:1-12.
- [30] Knoller N, Levi L, Rappaport ZH; Dexanabinol in treatment of severe closed head injury. 2002; 30: 548-54.