



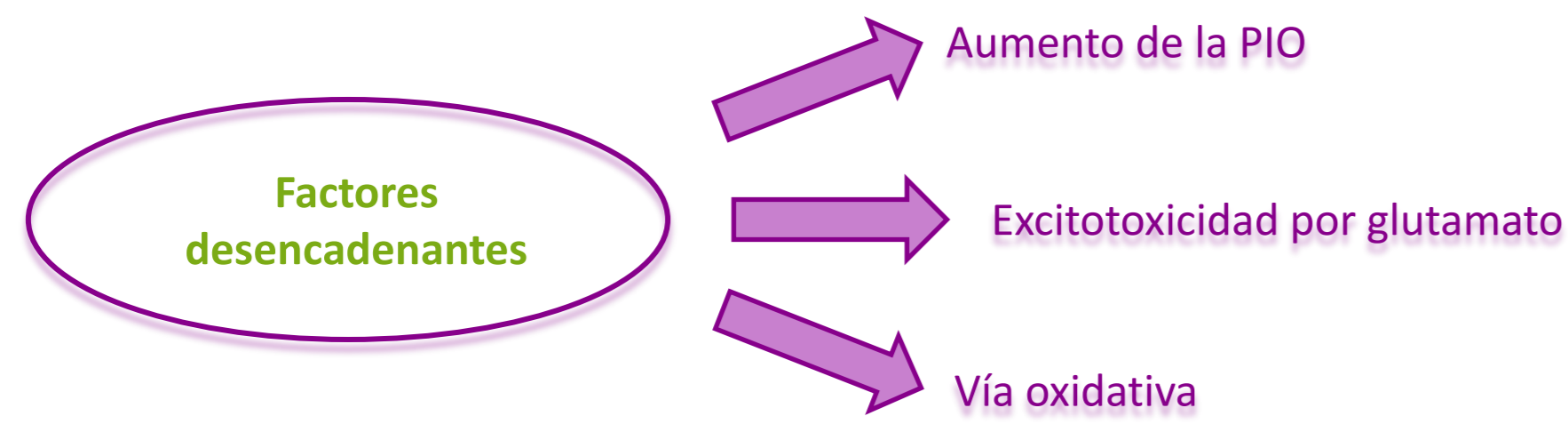
# USO DE LOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

**Autores:** Moreno Turiégano, S. y Muñoz González, B.

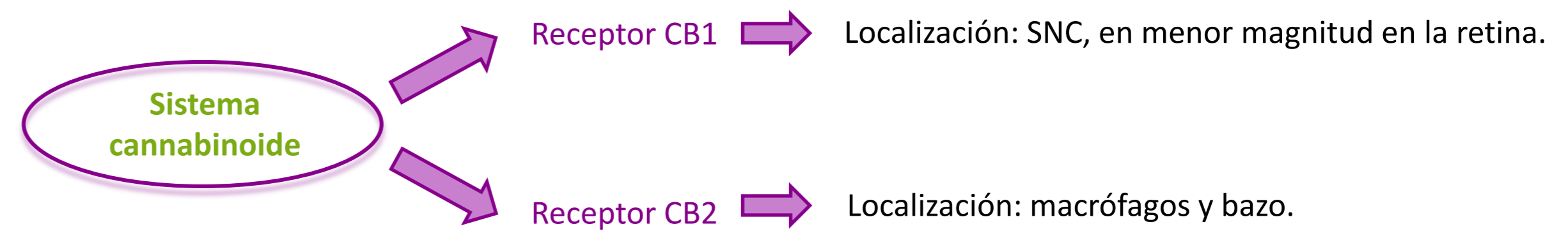
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE FARMACIA

## Introducción

El glaucoma hace referencia a un grupo de neuropatías ópticas degenerativas multifactoriales que tienen en común la degeneración progresiva del nervio óptico provocando la pérdida de campo visual.



El tratamiento de la enfermedad se centra en la disminución de la PIO, pudiendo utilizar, de manera alternativa y todavía en investigación, el cannabis. El  $\Delta^9$ -THC y su metabolito activo producen la mayoría de los efectos psicoactivos y terapéuticos atribuidos al cannabis. Dicha capacidad terapéutica se basa en la existencia de un sistema cannabinoide también activado por endocannabinoides como la anandamida (AEA) y el 2-araquidilglicerol (2-AG).



Ambos receptores se comportan como **neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso**; además el receptor **CB1** modula la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje presentando efecto **neuroprotector** sobre las células de la retina.



## Objetivo

Estudio exhaustivo de la posibilidad de administración del cannabis, bien de manera sistémica o a través de la vía tópica, en el tratamiento del glaucoma.

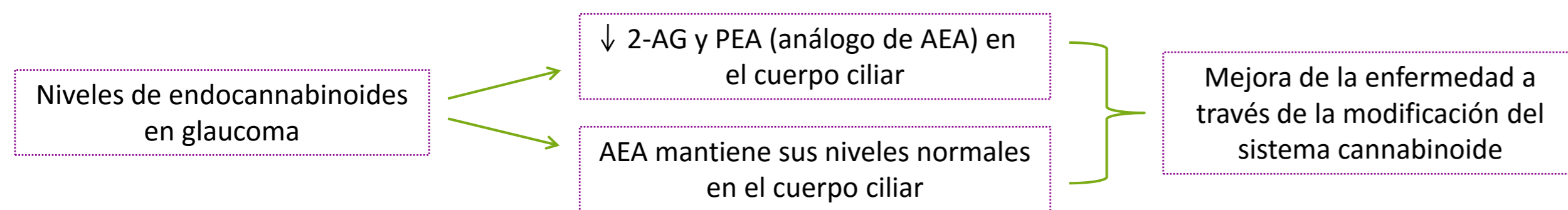
## Material y métodos

Revisión bibliográfica mediante la consulta en bases de datos online como PubMed y MedLine. Búsqueda a través de Google Académico, Bot Plus 2.0 y la biblioteca Cochrane. Finalmente se consultaron diferentes asociaciones como AGAF (Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares) y AAO (American Academy Of Ophthalmology).

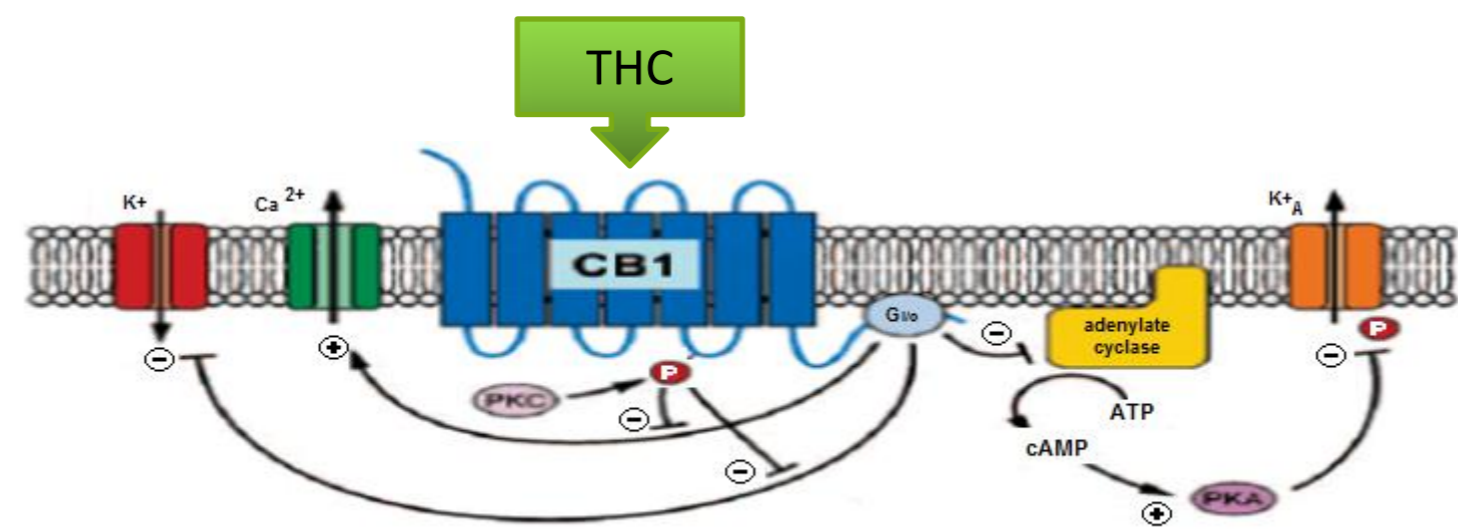
## Resultados y discusión

Una de las **localizaciones del sistema cannabinoide es el ojo** donde se localizan los receptores **CB1, TRPV1 y GPR18**. Los principales endocannabinoides presentes en el sistema ocular son **AEA y 2-AG**. Esto sugiere que:

Los cannabinoides podrían actuar sobre múltiples funciones oculares



La interacción del THC con los receptores CB1 presentes en el estroma y epitelio no pigmentado de los vasos sanguíneos del sistema ciliar de la retina desencadena una cascada de señalización intracelular.



### Administración inhalada, oral o intravenosa

En la década de los 70 se dispararon los estudios sobre los cannabinoides aplicados al glaucoma a raíz de observar una claro efecto hipotensor ocular en pacientes voluntarios que ingerían o fumaban marihuana. Se percibió una **disminución de la tensión intraocular** de entre un 5 y un 45 %, siendo responsable de ello el THC. También se observaron otros **efectos oculares**, como la hiperemia conjuntival, disminución de la producción de lágrimas, y cambio en el tamaño de la pupila.

- ✓ La PIO descendió a los 30 minutos  $4.1 \pm 1.5$  mmHg y a los 90 minutos  $6.6 \pm 1.5$  mmHg.
- ✓ Duración media del descenso de la PIO de 3-4 horas (efecto hipotensor dosis-dependiente).

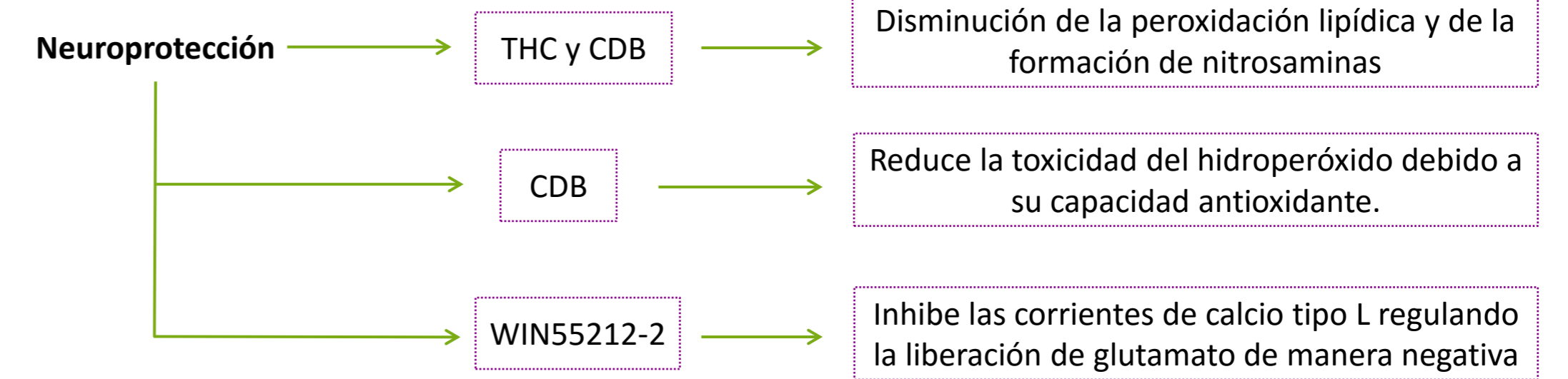
A pesar de los efectos beneficiosos, se han presentado de manera frecuente numerosos efectos secundarios.

<b>Pérdida de la agudeza visual y disminución de la acomodación ciliar</b>	Por desprendimiento de la retina traccional en el 25% de los pacientes.
<b>Taquicardias y palpitaciones</b>	Por interacción de los componentes del cannabis con el receptor beta 1 en el corazón.
<b>Problemas respiratorios, hormonales y neurológicos</b>	Por cambios en el organismo causados por los productos de combustión, liberación de carcinógenos y otras sustancias en concentraciones elevadas.
<b>Bajada de tensión arterial acompañada de palidez y sudores fríos</b>	Por la presencia de receptores CB1 en el sistema coronario.

Debido a estos efectos se llegó a la conclusión de que la inhalación **NO** era una modalidad terapéutica y se empezó a realizar ensayos a través de la vía tópica.

### Efecto neuroprotector

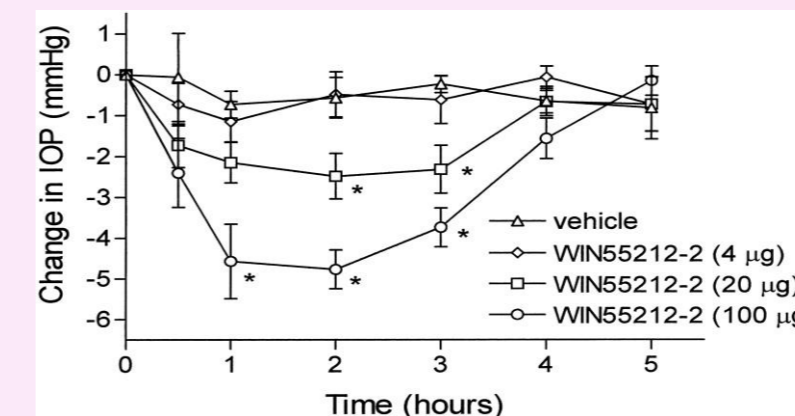
La causa subyacente de muerte celular es la excitotoxicidad que conduce a la activación de los canales de Ca dependiente de voltaje y aumento de los niveles de glutamato activando así los receptores NMDA y AMPA provocando un exceso de Ca intracelular.



### Administración tópica

La aplicación tópica está más lejos de provocar efectos secundarios sistémicos y presenta un efecto mantenido. Debido a la lipofilia de los cannabinoides es necesario la utilización de solventes que favorezcan la disolución adecuada de los mismos en el ojo como ciclodextrinas o Tocrisolve™.

#### Ensayos realizados con WIN55212-2 disuelto en 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina



- En función de la imagen se dedujo que los efectos eran tiempo y dosis dependientes.
- Los efectos oculares se redujeron significativamente al administrar por vía tópica SR141716A, un antagonista selectivo para el receptor cannabinoide CB1.
- Con estos datos se demuestra que **WIN55212-2** es capaz de **reducir la PIO** y que estos efectos están mediados por el receptor CB1.

No obstante este campo no ha alcanzado su éxito ya que es necesario estudios con un gran numero de pacientes y de larga duración que confirmen la hipótesis. Se deben realizar ensayos de seguridad y ensayos clínicos para poder examinar la utilidad de estos fármacos en el tratamiento del glaucoma en la práctica diaria.

#### Ensayo realizado con WIN55212-2 disuelto en Tocrisolve™

Concentraciones	Disminución de la PIO al cabo de 1 hora	Disminución de la PIO al cabo de 2 horas
1 %	Si	Si
0.25 %	Si	No
0.06 %	No	No
0.015 %	No	No

- En este estudio se analizó la acción combinada de WIN55212-2 con timolol. **La eficacia combinada de ambos no fue muy diferente a la del agonista solo.**
- **No** se observan **efectos adversos sistémicos**. La PA y la FC no sufren cambios significativos. Tampoco se observan ni irritación ocular al vehículo ni al principio activo ni otros efectos oculares.

## Conclusión

### ¿ES BENEFICIOSO O PERJUDICIAL LA UTILIZACIÓN DEL CANNABIS EN PACIENTES CON GLAUCOMA?

#### Vía inhalada, oral o intravenosa

- Disminución de la presión intraocular y otros efectos oculares.
- Duración media del efecto 3-4 horas → efecto hipotensor dosis-dependiente.
- Efectos secundarios sistémicos frecuentes como taquicardias, sudores fríos...
- **NO es una modalidad terapéutica para pacientes con glaucoma**

#### Vía tópica

- Disminución de la presión intraocular.
- Se presenta un aumento de la secreción de humor acuoso por la vía uvero-escleral.
- No se han observado efectos secundarios sistémicos ni tampoco otras reacciones oculares.
- **Puede ser una modalidad terapéutica para pacientes con glaucoma**

#### Efecto neuroprotector

- Disminución del glutamato y Ca intracelular por la participación de THC en la vía glutamérgica sobre los receptores NMDA y AMPA.
- THC y CDB atenúan la peroxidación lipídica, además CDB reduce la toxicidad de hidropérido.

Algunos cannabinoides como WIN 55212-2 y AEA han demostrado a nivel experimental actuar como "fármacos ideales" en el tratamiento del glaucoma por presentar buena tolerancia vía tópica tras reducir la PIO de forma eficaz y presentar un probado efecto neuroprotector sobre las células de la retina. Sin embargo, el uso de los cannabinoides todavía **NO** puede llevarse a cabo fuera de los ensayo clínicos ya que es necesario mas estudios con un mayor numero de pacientes y sobre todo desarrollar vías de administración que eliminen los efectos secundarios sistémicos.

## Bibliografía

- Doreen Schmidl, Leopold Schmetterer, Gerhard Garhofer, and Alina Popa-Cherecheanu. Pharmacotherapy of glaucoma. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. Volumen 31, number 2. 2015.
- Asociación de glaucoma para afectados y familiares (AGAF).
- Sociedad Española de Oftalmología: <http://www.oftalmoespana.com/ patologias-frecuentes-2/>
- Williamson EM, Evans F. Cannabinoids in clinical practice. Drugs 2003; 60: 1303-14.
- Pertwee RG. Pharmacology of CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997; 74: 129141
- Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 2000; 23: 14-20
- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as target for therapeutic drugs. Trends Pharmacol Sci 2000; 21: 218-24
- Laine, K. Intracocular pressure lowering activities of endogenous cannabinoids, and their uptake and enzyme hydrolysis inhibitors in normotensive rabbits. [Tesis doctoral]. Finlanlandia: Kuopio University Library. 2004
- 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.
- 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.
- Henry Osorio, J, Tangarife, H F. Cannabis, una opción terapéutica. Biosalud 2009, 8: 166-177
- Tomida, I, Pertwee, R G, Azuara-Blanco, A. Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophthalmol 2004;88:708-713.
- Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. 1996-91; 1585-1614
- C. Merritt, J. et al. Effect of Marijuana on Intraocular and Blood Pressure in Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. 1980. 87(3): 222-228
- Pinar-Sueiro, S, Rodríguez-Puertas, R, Vecino E. Cannabinoid applications in glaucoma. Archivos Sociedad Española de Oftalmología. 2011; 86(1):16-2
- 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
- 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.
- Kokona, D., Georgiou, P-G., Kounenidakis, M., Kiagiadaki, F. and Themos, K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. Neural Plasticity. Volumen 2016: 1-12