

## Palabras clave

Anandamida, 2-araquidonoilglicerol, vasodilatación, cirrosis, isquemia-reperusión, aterosclerosis.

## Abreviaturas utilizadas

**2-AG:** 2-araquidonoilglicerol  
**CGRP:** péptido relacionado con el gen de la calcitonina  
**EDHF:** factor hiperpolarizante derivado de endotelio  
**GABA:** ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
**LDL:** lipoproteínas de baja densidad  
**NADA:** N-araquidonoildopamina  
**OEA:** oleoiletanolamida  
**PEA:** palmitoiletanolamida  
**PPAR- $\alpha$ :** receptor nuclear activado por proliferadores peroxisomales alfa  
**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa  
**TRPV1:** receptor vaniloide (*transient receptor potential vanilloid type 1*)

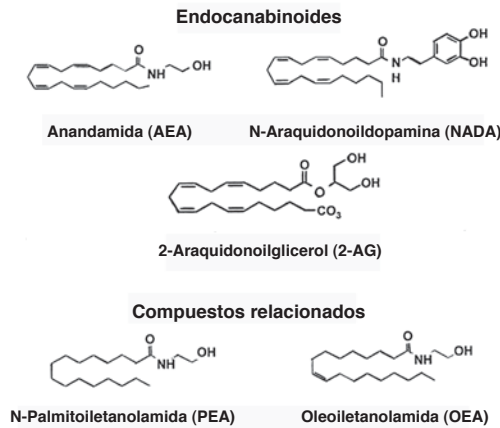
## Síntesis Inicial

- La anandamida, así como otros endocannabinoides y sustancias relacionadas, se sintetizan a demanda a partir de precursores lipídicos de membrana.
- Producen complejos efectos vasodilatadores que se detectan en preparaciones de lechos vasculares o en arterias aisladas y que implican diversos receptores y mecanismos intracelulares.
- Los endocannabinoides y sustancias relacionadas tendrían participación en varias patologías con compromiso cardiovascular, como son la cirrosis hepática, la isquemia y reperusión cardíaca y la aterosclerosis.
- En varias de estas situaciones los endocannabinoides tendrían efectos deletéreos mediados por receptores CB<sub>1</sub> y efectos beneficiosos mediados por receptores CB<sub>2</sub>.

Los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos insaturados, sintetizados “a demanda” a partir de precursores lipídicos de membrana en neuronas, células gliales, macrófagos, monocitos, plaquetas, músculo liso vascular y otros tipos celulares, debido a un aumento del calcio intracelular. Una vez liberados al espacio extracelular estos compuestos interactúan con sitios de unión ubicados en la vecindad del lugar de liberación, y se los considera, por lo tanto, factores regulatorios paracrinós. El primer endocanabinoide (*N*-araquidonoiletanolamida o anandamida) se identificó en 1992. A partir de entonces se aislaron otros endocannabinoides (fig. 33-1), como la NADA y el 2-AG, y también se identificaron otros compuestos estructuralmente relacionados y con actividad biológica, como son, por ejemplo, la PEA y la OEA.

La anandamida, y posiblemente otros mediadores lipídicos relacionados, son recaptados rápidamente a través de procesos aún no completamente conocidos, los cuales involucran transportadores localizados en la membrana plasmática o en membranas intracelulares y enzimas de degradación, como la hidrolasa de ácidos grasos. A pesar de la alta liposolubilidad de estos compuestos y de la rápida recaptación y degradación, la anandamida y el 2-AG se detectan en el plasma y se han observado cambios en los niveles plasmáticos asociados a ciertas patologías.

Los clásicos receptores cannabinoides, CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas Gi y son capaces de ligar tanto a la anandamida como al principal principio psicoactivo de *Cannabis sativa*, el  $\Delta^9$ tetrahydroca-



**Figura 33.1** Estructura química de algunos endocannabinoides y compuestos relacionados.

nabinol. La anandamida y otros cannabinoides también activan receptores vanilloides TRPV1, sensibles a la capsaicina y altamente expresados en neuronas sensoriales. Además, ciertos endocannabinoides o compuestos lipídicos químicamente relacionados, podrían ser los ligandos endógenos de los receptores GPR55 y GPR18, previamente clasificados como huérfanos. Algunas respuestas vasculares a los endocannabinoides son mediadas por un receptor llamado CB<sub>x</sub>, cuya estructura aún no fue totalmente identificada, pero que podría ser el GPR18.<sup>1</sup>

Los endocannabinoides intervendrían en varios procesos centrales y periféricos de control cardiovascular, pero cabe destacar que los efectos cardiovasculares de los endocannabinoides relacionados con sitios de acción periféricos han sido mucho más estudiados y, por lo tanto, son mucho más conocidos que los mecanismos centrales. En relación al sistema nervioso central, la estimulación de receptores CB<sub>1</sub> presinápticos en axones glutamatérgicos del córtex prefrontal disminuye la sensibilidad del barorreflejo, mientras que la estimulación de estos receptores en terminales nerviosos de neuronas que liberan GABA en el núcleo del tracto solitario facilita la respuesta barorrefleja. Además, la activación de receptores CB<sub>1</sub> en el área rostroventrolateral del bulbo raquídeo produce un efecto excitatorio, con aumentos de la actividad nerviosa simpática y de la presión arterial.<sup>2</sup> Por otra parte, la anandamida tendría un efecto hipotensor debido a la estimulación de receptores CB<sub>1</sub> y TRPV1 espinales y posterior liberación del CGRP y del neurotransmisor inhibitorio GABA, potenciado por el factor de entorno PEA.<sup>3</sup>

Administrada en forma endovenosa en ratas anestesiadas, la anandamida produce una característica variación trifásica de la presión arterial: una hipotensión de corta duración consecuencia de una profunda bradicardia (reflejo de Bezold-Jarisch debido a la estimulación de receptores TRPV1 cardíacos), una breve hipertensión y, finalmente, una hipotensión más prolongada, acompañada de una moderada bradicardia. Esta última fase estaría relacionada con la inhibición de la liberación de noradrenalina desde terminales nerviosos simpáticos vasculares y cardíacos, debido principalmente a la activación de receptores presinápticos CB<sub>1</sub>.

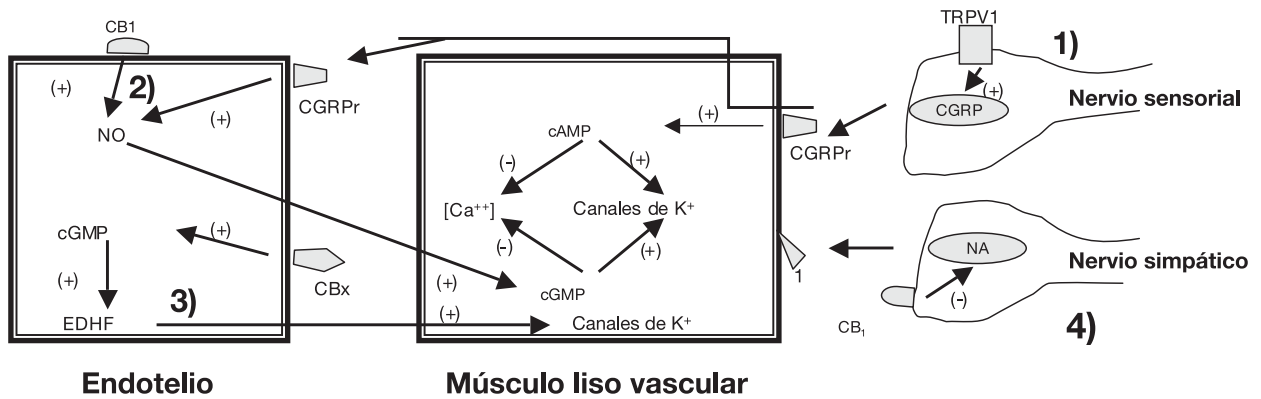
Cabe mencionar que esta fase de hipotensión no se observa en animales conscientes, lo cual pone en relieve la posible influencia de los anestésicos en las respuestas cardiovasculares a los cannabinoides.

Además, la anandamida, así como otros endocannabinoides y sustancias relacionadas, producen complejos efectos vasodilatadores que se detectan en preparaciones de lechos vasculares o en arterias aisladas. Los receptores y mecanismos involucrados varían según el tipo de arteria y la especie que se analice. En la figura 33-2 se muestran algunos posibles mecanismos propuestos en diferentes estudios.

Por ejemplo, en arterias mesentéricas de rata el efecto vasodilatador se relaciona mayormente con la activación de canales TRPV1 y la liberación de CGRP, uno de los compuestos vasodilatadores más potentes que se conocen, en terminales nerviosos sensoriales perivasculares. Sin embargo, podría haber diferencias entre los mecanismos de relajación en arterias mesentéricas de distinto calibre, ya que en arterias de resistencia, pero no en arterias de conducción, se detectó la participación del EDHF. A pesar de la participación del endotelio en las respuestas de arterias de pequeño calibre, el efecto vasodilatador total de la anandamida en el lecho mesentérico completo es independiente del endotelio. En arteriolas renales humanas la vasodilatación producida por anandamida se debería a la activación de receptores CB<sub>1</sub> y a la subsecuente producción de óxido nítrico endotelial. Por otra parte, en arterias pulmonares la vasorelajación se relacionaría con la activación de receptores CB<sub>x</sub>, que estimularía la producción de EDHF.

No es claro por qué estos efectos vasodilatadores de los endocannabinoides y otros mediadores lipídicos observados *in vitro* no se detectan como cambios en la presión arterial cuando las sustancias son administradas en forma endovenosa. Una posibilidad es que reflejen mecanismos regionales de regulación del flujo sanguíneo en respuesta a demandas locales o situaciones patológicas.

Los endocannabinoides y sustancias relacionadas tendrían participación en varias patologías con compromiso cardiovascular. Los que siguen son algunos ejemplos expuestos en forma muy resumida, recomendándose los excelentes traba-



**Figura 33.2** Mecanismos de vasorrelajación mediados por endocannabinoides y sustancias similares. 1) La activación de receptores vaniloideos TRPV1 en terminaciones sensoriales perivasculares induce la liberación de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), el cual estimula receptores CGRPr en el endotelio y músculo liso. 2) La activación de receptores CB<sub>1</sub> y CGRPr en el endotelio induce la síntesis de óxido nítrico (NO), el cual difunde al músculo liso. 3) La activación de receptores CB<sub>x</sub> (todavía no bien caracterizado) en el endotelio aumenta la síntesis de EDRF (factor vasorrelajante derivado de endotelio, sustancia aún no identificada), el cual difunde al músculo liso. En el músculo liso el NO y el EDHF producen efectos vasorrelajantes mediante una disminución de la disponibilidad de calcio o mediante la apertura de canales de potasio. 4) In vivo, el efecto vasodilatador de agonistas canabinoides se debería también a la activación de receptores presinápticos CB<sub>1</sub> y disminución de la liberación de noradrenalina (NA) en terminales nerviosos simpáticos.

jos de revisión 4 y 6-10 para una información más completa y detallada.

## CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis, tanto en pacientes como en modelos experimentales en animales, se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico consistente en hipertensión portal y vasodilatación esplácnica y sistémica con disminución de la presión arterial. A nivel cardíaco se produce disfunción auricular izquierda, hipertrofia ventricular y una menor respuesta al estrés y otros estímulos. Varios estudios sugieren que la vasodilatación y la menor respuesta cardíaca estarían asociadas, entre otros factores, a una producción aumentada de endocannabinoides. En este sentido, se encontraron niveles elevados de anandamida en monocitos de pacientes cirróticos y de ratas sometidas a cirrosis experimental, y también se observaron aumentos en el contenido tisular de canabinoides en el hígado y el corazón. Además, se observó que el bloqueo de receptores CB<sub>1</sub> mejora la contractilidad cardíaca, revierte la hipotensión y normaliza el flujo sanguíneo esplácnico y la presión portal, lo que sugiere que en esta patología los endocannabinoides producirían un efecto negativo a nivel cardiovascular, mediante la activación de receptores CB<sub>1</sub>.<sup>4, 5</sup> Además, en el tejido hepático la activación de estos receptores favorecería el daño tisular mientras que, por el contrario, los receptores CB<sub>2</sub> tendrían un papel hepatoprotector.<sup>12</sup>

## ISQUEMIA-REPERFUSIÓN CARDÍACA

La injuria cardíaca producida por isquemia tiene relación con el tamaño del área afectada, la duración del período isquémico y el daño producido por la reperfusión de la zona, debido principalmente a la producción de radicales libres, la liberación de citocinas proinflamatorias y la infiltración

de leucocitos. Un número considerable de estudios en modelos experimentales de isquemia-reperfusión *in vivo* e *in vitro* y donde se usaron agonistas y antagonistas selectivos de receptores canabinoides sugieren que los endocannabinoides tendrían una acción cardioprotectora, evaluada por el tamaño del infarto, que estaría mediada predominantemente por receptores CB<sub>2</sub>, aunque también podrían participar receptores CB<sub>1</sub>. Estos sitios participarían en los mecanismos de cardioprotección conferida por preconditionamiento, favoreciendo la fosforilación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos p38MAPK y ERK1/2. En la cardioprotección producida por endocannabinoides y sustancias lipídicas relacionadas, como es el factor de entorno PEA, también podrían participar los receptores canabinoides TRPV1 y GPR55 y el receptor nuclear PPAR- $\alpha$ .<sup>6</sup>

## ISQUEMIA-REPERFUSIÓN CEREBRAL

En forma similar a la isquemia cardíaca, en el sistema nervioso central la isquemia produce injuria neuronal dependiente de la interrupción del flujo sanguíneo y también del reingreso de nutrientes y oxígeno a la zona afectada. En modelos de isquemia experimental en roedores se observó una acumulación de anandamida, PEA y OEA en la vecindad de las zonas afectadas, lo que llevó a pensar en la posible participación de estos mediadores químicos en procesos de daño o protección neuronal. En este sentido, se encontraron evidencias de que los receptores CB<sub>1</sub> podrían mediar efectos neuroprotectores a través de varios mecanismos, como son, por ejemplo, la hipotermia, la producción de factor neurotrófico derivado de cerebro, la disminución de la liberación de glutamato y óxido nítrico y una menor producción de radicales libres. Por el contrario, otros estudios muestran que el bloqueo de receptores CB<sub>1</sub> confiere neuroprotección, lo que sugiere entonces que los receptores CB<sub>1</sub> contribuirían

a la producción de efectos deletéreos en situaciones de isquemia cerebral. Como posibles mecanismos de acción de los antagonistas CB<sub>1</sub>, se mencionan una mayor liberación de GABA y una mejora en la irrigación de la zona afectada. Por otra parte, los receptores CB<sub>2</sub> tendrían un papel neuroprotector que podría estar relacionado con la inhibición de la adhesión y migración de leucocitos y con la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias.<sup>7</sup>

## SHOCK SÉPTICO, HEMORRÁGICO Y CARDIOGÉNICO

En situaciones de extrema hipotensión debidas a infección bacteriana generalizada, hipovolemia o falla cardíaca, se observaron aumentos en el contenido de anandamida y 2-AG en sangre (suero, plaquetas o monocitos, según distintos estudios) y se comprobó que el bloqueo de receptores CB<sub>1</sub> revertiría la caída de la presión arterial. En un modelo de shock séptico producido por lipopolisacáridos, los antagonistas CB<sub>1</sub> también produjeron reversión de la hipotermia, la cual estaría mediada por receptores CB<sub>1</sub> en el sistema nervioso central. Esto sugiere la participación de endocannabinoides, a través de la estimulación de receptores CB<sub>1</sub>, en la sintomatología asociada a diversos tipos de shock. Por otra parte, es probable que los endocannabinoides contribuyan a contrarrestar el daño vascular disminuyendo la activación del endotelio y la adhesión de monocitos.<sup>8</sup>

## OBESIDAD, ATEROESCLEROSIS

El sistema endocanabinoide está profundamente involucrado en varios aspectos metabólicos directamente relacionados con el riesgo cardiovascular, como son la regulación del apetito, el metabolismo de los lípidos y la aterosclerosis.

Los endocannabinoides favorecen la hiperfagia y la obesidad mediante la activación de receptores CB<sub>1</sub> en áreas cerebrales que controlan el apetito o forman parte de los mecanismos de refuerzo. Es así que el antagonista CB<sub>1</sub> rimonabant se utilizó durante un tiempo en países de la Comunidad Europea y en Argentina para el tratamiento de la obesidad, hasta ser retirado del mercado debido a sus graves efectos adversos: ansiedad, depresión, ideas suicidas o suicidio consumado.

Los endocannabinoides también actuarían sobre el balance energético al favorecer el almacenamiento de lípidos, a través de varios mecanismos. Por ejemplo, los mayores niveles circulantes de anandamida y 2-AG que se observan en seres humanos obesos y en modelos experimentales de obesidad, así como en otras patologías, podrían disminuir la lipólisis en los depósitos de grasa blanca y la termogénesis en la grasa marrón. Asimismo, en individuos obesos la sobrestimulación de receptores CB<sub>1</sub> hepáticos podría aumentar la lipogénesis y la síntesis de colesterol y triglicéridos.<sup>9</sup>

El exceso de LDL circulante favorece la formación de placas de ateroma en las paredes de arterias cerebrales, coronarias, carótidas, etc., y hay evidencia de que los endoca-

nabinoides ejercen efectos pro y antiaterogénicos mediados por receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, respectivamente.<sup>4</sup> En este aspecto, se observó una alta expresión de receptores CB<sub>1</sub> en placas de ateroma humanas y se sugirió que la estimulación de estos receptores en macrófagos y células endoteliales activa señales intracelulares que facilitan la liberación de agentes inflamatorios y de especies reactivas del oxígeno. Además, se observó que el bloqueo selectivo de receptores CB<sub>1</sub> mejora el estado de inflamación y disminuye la oxidación de LDL en modelos experimentales de obesidad y en seres humanos. Por el contrario, de acuerdo con varios estudios, la activación de receptores CB<sub>2</sub> reduciría la migración de monocitos en la lesión aterogénica, como así también la activación del endotelio y la proliferación de células del músculo liso vascular mediadas por el TNF- $\alpha$ .

## DIABETES

Mediante estudios realizados en modelos experimentales de diabetes de tipo 1 y 2 se mostró que los endocannabinoides, a través de la activación de receptores CB<sub>1</sub>, participarían en mecanismos inflamatorios generados por citocinas, radicales libres y otros factores de injuria celular, que a su vez producirían nefropatías, retinopatías y cardiomiopatías, las cuales son complicaciones graves de la diabetes.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En modelos experimentales de hipertensión se observó una sobreexpresión de receptores CB<sub>1</sub> cardíacos y aórticos y se demostró que la administración de agonistas canabinoides disminuía la presión arterial y la contractilidad cardíaca, mientras que el bloqueo de receptores CB<sub>1</sub> producía los efectos contrarios. Asimismo, se observó que la inhibición de la hidrolasa de ácidos grasos, la enzima que degrada a la anandamida, producía similares efectos que los agonistas CB<sub>1</sub>. Estas y otras observaciones sugirieron la existencia de una mayor actividad del sistema endocanabinoide en la hipertensión. En 2006 se propuso que esto tendería a contrarrestar la elevación de la presión arterial.<sup>10</sup> Sin embargo, dado que hay una enorme cantidad de estudios posteriores que muestran efectos tanto beneficiosos como adversos de los endocannabinoides en patologías con compromiso cardiovascular, es posible que el papel de estos compuestos lipídicos en la hipertensión sea mucho más complejo que lo imaginado hace algunos años y que necesite ser revisado.

## CONCLUSIÓN

Esta breve reseña muestra que los endocannabinoides afectan de diversas maneras la homeostasis cardiovascular. La síntesis y disponibilidad de endocannabinoides y sustancias lipídicas relacionadas parece aumentar en condiciones patológicas que comprometen directa o indirectamente la función cardiovascular, y hay numerosas evidencias de que estas sustancias por un lado son parte del problema y por el otro contribuyen a

contrarrestar el daño. Según el estado actual de conocimiento, parecería que en muchos casos estos compuestos se comportan como “villanos” a través de receptores CB<sub>1</sub> y como “héroes” a través de receptores CB<sub>2</sub>. Por esta razón, existe interés en el desarrollo de fármacos antagonistas CB<sub>1</sub> de acción periférica, es decir, que no produzcan efectos indeseables de origen central, y de agonistas CB<sub>2</sub> con fines terapéuticos. Sin embargo, esta regla no es absoluta, ya que varios estudios muestran que los receptores CB<sub>1</sub> podrían mediar efectos protectores. Por otra parte, siendo los mecanismos de acción y los efectos de los endocannabinoides tan diversos y complejos, es posible que en el futuro se conozcan nuevos mecanismos de acción, tanto en condiciones de salud como en condiciones patológicas, y que se necesite reconsiderar las funciones de los receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> y de los restantes receptores cannabinoides en la fisiopatología cardiovascular.

### Bibliografía sugerida

1. Pertwee, R.G.; Howlett, A.C. y col. International Union of Basic and Clinical Pharmacology LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 588-631.
2. Padley, J.R.; Li, Q.; Pilowsky, P.M. y Goodchild, A.K. Cannabinoid receptor activation in the rostral ventrolateral medulla oblongata evokes cardiorespiratory effects in anaesthetised rats. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 384-394.
3. García, M.C.; Adler-Graschinsky, E. y Celuch, S.M. Role of CGRP and GABA in the hypotensive effect of intrathecally administered anandamide to anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 532: 88-98.
4. Montecucco, F. y Di Marzo, V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 331-340.
5. Bátakai, S.; Mukhopadhyay, P. y col. Endocannabinoids acting at CB<sub>1</sub> receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1689-H1695.
6. Lépicier, P.; Bibeau-Poirier, A. y col. Signaling pathways involved in the cardioprotective effects of cannabinoids. *Pharmacol Sci* 2006; 102:155-166.
7. Hillard, C.J. Role of cannabinoids and endocannabinoids in cerebral ischemia. *Curr Pharm Des* 2008, 14:2347-2361.
8. Malinowska, B.; Lupinski, S. y col. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 91-107.
9. Quarta, C.; Mazza, R. y col. Energy balance regulation by endocannabinoids at central and peripheral levels. *Trends Mol Med* 2011; 17: 518-526.
10. Pacher, P.; Bátakai, S. y Kunos, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006, 58: 389-462.