



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

El sistema endocanabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas

The endocannabinoid system and its relation with central obesity and metabolic syndrome: therapeutic implications

Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.^(1,2), Lina P. Pradilla, MD.⁽¹⁾; Yalil Bracho, MD.⁽¹⁾; Federico Silva MD.^(1,3)
Bucaramanga, Colombia.

Más conocida por su uso recreativo, la marihuana (*Cannabis sativa*), ha recibido cada vez mayor atención por sus efectos metabólicos, vasculares e inmunológicos. Recientemente, se ha descrito el sistema endógeno que la marihuana mimetiza, así como sus receptores y la consecuente manipulación por agonistas y antagonistas, varios de los cuales constituyen novedosas alternativas terapéuticas para el síndrome metabólico. La alta prevalencia del síndrome metabólico en Colombia, asociada con una posible predisposición genética y/o medioambiental, hace que exista mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que al momento constituyen la primera causa de mortalidad en el país. Por lo tanto, los avances en el tratamiento de dicha patología adquieren particular interés.

Esta revisión profundiza en los avances recientes en el metabolismo de los endocannabinoides, su acción sobre los sistemas vascular y metabólico, y el papel de los antagonistas del receptor de cannabinoides tipo 1 en el manejo farmacológico del síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: sistema endocanabinoide, síndrome metabólico, antagonista CB1, rimonabant, obesidad abdominal, tratamiento.

Best known for its recreational use, marijuana (*Cannabis sativa*) has now received more attention due to its metabolic, vascular and immunological effects. The endogenous system imitated by marijuana has been recently described, as well as its receptors and the consequent manipulation through agonists and antagonists, several of them being innovative therapeutic alternatives for the metabolic syndrome. The high prevalence of metabolic syndrome in Colombia, associated with a possible genetic predisposition and/or environmental factors, generates a greater risk for the development of cardiovascular diseases, which constitute at this moment the first cause of mortality in the country. Hence, advances in the treatment of this pathology acquire particular interest.

This revision studies in depth recent advances in endocannabinoid metabolism, its action on vascular and metabolic systems, and the role of the cannabinoid type 1 receptor antagonists in the pharmacological management of the metabolic syndrome.

KEY WORDS: endocannabinoid system, metabolic syndrome, CB1 antagonist, rimonabant, abdominal obesity, treatment.

(Rev. Col. Cardiol. 2005; 12 : 113-121)

(1) Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

(2) Facultad de Medicina, Corporación Universitaria de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia

(3) Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo, MD., PhD. Calle 155° No. 23-58, tercer piso.
Teléfono: +57-7-6399292 Ext.: 340, 343; Fax: +57-7-6392744. Floridablanca, Santander,
Colombia. Correo electrónico: jplopezj@fcv.org

Recibido: 26/05/05. Aceptado: 12/10/05.

Introducción

El creciente número de sujetos que sufren el síndrome metabólico, en especial en los países en vía de desarrollo, ha generado gran inquietud por su importancia como problema de salud pública, como lo demuestran cifras del Departamento Nacional de Estadística (DANE), donde la mortalidad de origen cardiovascular en Colombia ha superado las muertes violentas (1), lo cual sugiere una reducción en el potencial de vida saludable que tiene la juventud actual (2). Con el aumento de la expectativa de vida se genera mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular (1).

Los nuevos criterios de definición de síndrome metabólico propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (3), buscan sensibilizar a los médicos acerca de la importancia de la obesidad abdominal como factor de riesgo cardiovascular, haciéndolo un requisito indispensable para el diagnóstico. Además, en sus últimas recomendaciones, la Federación Internacional de Diabetes sugiere cifras diagnósticas del perímetro abdominal específicas para cada grupo étnico, con las cuales apoya observaciones previas que sugerían una variabilidad en el riesgo de síndrome metabólico según la población estudiada (4-7).

El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico en países con economía de transición, puede darse por varios mecanismos. Nosotros (8) propusimos que el desplazamiento a zonas urbanas de la población campesina conlleva la reducción en la disponibilidad de alimentos «naturales», lo cual aumenta la ingestión de comidas de alto contenido energético y de preparación rápida, lo que unido a la vinculación de la mujer a la fuerza laboral y por ende su difícil participación en la preparación de comida «sana» en casa, favorece un balance energético positivo con la obesidad consecuente (9).

Por lo demás, el proceso de mecanización y el sedentarismo que predomina en el área urbana, contribuyen al desarrollo de obesidad especialmente abdominal (8). En la figura 1 se detalla la propuesta global que explicaría el incremento de las enfermedades cardiovasculares en los países en vía de desarrollo.

Está bien demostrado que la obesidad abdominal cursa con aumento del número y tamaño de adipocitos, los cuales producen citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR) y la angiotensina II (All) sustancias que en su conjunto producen disfunción endotelial (10, 11).

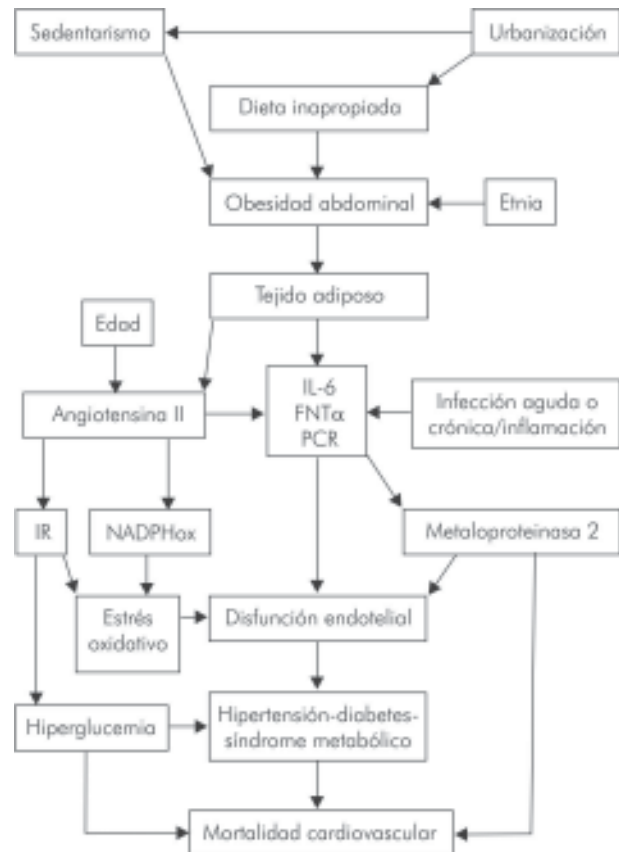


Figura 1. Mecanismos propuestos para el aumento del síndrome metabólico y la mortalidad cardiovascular en los países en vía de desarrollo. La interacción de factores ambientales como la rápida urbanización y factores étnicos, favorece la aparición de obesidad especialmente abdominal; esto desencadena una serie de eventos fisiopatológicos que resultan en disfunción endotelial y cuya expresión final es el aumento de patologías asociadas con dicha disfunción, tales como hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico, las cuales contribuyen al aumento de la mortalidad por eventos coronarios en países pobres.

IL-6: interleucina 6, TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, PCR: proteína C reactiva, NADPHox: nicotinamida adenosin difosfato oxidado, IR: insulinoresistencia.

La producción de All por células adiposas, es un proceso autocrino que participa en la génesis de insulinoresistencia e hiperglucemia (12). Varios ensayos clínicos demuestran los efectos beneficiosos del bloqueo en la producción o acción de la All en la morbimortalidad de pacientes diabéticos, así como también en la prevención de nuevos casos de diabetes mellitus (13-16). Este efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y de los antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARAll), puede relacionarse con la reducción de la resistencia vascular, lo que

permite una mejor perfusión de los tejidos periféricos y mejora la entrega de insulina y glucosa (17). Conjuntamente, la inhibición de la síntesis o acción de la AII a nivel celular, induce la expresión del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) y la actividad de la hexokinasa, e incrementa los niveles de hormonas insulinosensibilizantes como la leptina y la adiponectina (18). Además de estos dos mecanismos, el aumento en los niveles de bradikina producido por los IECA, genera vasodilatación y mejora la acción de la insulina al aumentar la fosforilación de IRS-1, la señalización de PI-3 kinasa y la translocación del GLUT-4 (19).

Por otro lado, el aumento en la concentración plasmática de PCR dependiente de la obesidad abdominal, sugiere la existencia de un proceso inflamatorio de bajo grado que se asocia con patologías como la hipertensión arterial y la pre-eclampsia (20-22). Es importante destacar que la mayor susceptibilidad para desarrollar síndrome metabólico a menores niveles de obesidad visceral, evaluada por el perímetro abdominal en la población colombiana, fue descrita por nuestro grupo hace algunos años (4). Así, se demostró que el perímetro abdominal de 88 cm, muy lejos de los 102 cm recomendado para población caucásica, tenía una sensibilidad de 80,6% y especificidad de 80,1% para identificar sujetos con síndrome metabólico (4). Esta temprana observación fue avalada recientemente por el consenso de la Federación Internacional de Diabetes, la cual recomienda que para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico en la población latinoamericana, se utilice un perímetro de cintura mayor o igual a 90 cm en hombres y mayor o igual a 80 cm en mujeres (3). El grupo en mención propuso que además de la susceptibilidad étnica para el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (8) en nuestra población, deben existir otros factores medioambientales relacionados con el sistema sanitario, que determinan un riesgo acrecentado de infecciones respiratorias y urinarias, las cuales se asocian con un mayor riesgo para morbilidad cardiovascular (23). En este contexto, la reciente descripción del sistema endocanabinoide y su posible manipulación farmacológica como una eficaz intervención terapéutica para el síndrome metabólico, aparece como un tema que puede tener importantes connotaciones en el manejo de este problema de salud pública en la población colombiana. Hoy se llevan a cabo estudios clínicos que evalúan la efectividad de rimonabant, un antagonista del receptor de canabinoides tipo 1 (CB1R), como una novedosa alternativa terapéutica en obesidad, síndrome metabólico y tabaquismo (24).

Sistema endocanabinoide

El uso de la marihuana con fines terapéuticos se describió en el año 2.600 a.C. por el emperador chino Huang Ti, quien recomendó su uso en dolores articulares, menstruales y cólicos abdominales (25). Sólo hasta el siglo XIX se inició su utilización en países occidentales y desde 1964 se recomendó como antiemético y orexígeno en pacientes con cáncer y posteriormente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (25).

En 1964, Gaoni y colaboradores identificaron el compuesto activo de la marihuana, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), pero fue en 1988, luego del descubrimiento de su receptor en el cerebro de ratas (26), cuando se inició el estudio de su fisiología. Posteriormente, se describieron y se clonaron los receptores cannabinoides (CBR)(27, 28) y se avanzó en el conocimiento de los agonistas endógenos (29, 30), de los antagonistas sintéticos del receptor CB1 (31) y su posible utilización con fines terapéuticos, así como de la posibilidad de modulación a nivel de las enzimas que participan en el metabolismo y señalización de este novedoso sistema (25, 32, 33).

Dentro de los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) se destaca la anandamida o N-araquidoniletanolamina (AEA) identificada a partir de extractos lipídicos cerebrales, pero cuya célula productora en el sistema nervioso central no se ha identificado (32). Otro compuesto endógeno importante es el 2-araquidonilglicerol (2-AG) que es agonista del receptor canabinoide tipo 2 (CB2R) y ejerce poca actividad sobre CB1R. Este compuesto se encuentra en el cerebro en mayor concentración que la anandamida, pero tiene menor vida media ya que se degrada rápidamente a través de esterasas que son de difícil inhibición (25, 32).

Los endocannabinoides son sustancias derivadas de ácidos grasos que provienen de la remodelación de la membrana celular. La biosíntesis de la anandamida se inicia por acción de la enzima N-aciltransferasa (NAT), que produce N-acilfosfatidiletanolamida, la cual por acción de la N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NArPE) fosfolipasa D, genera una familia de compuestos conocidos como araquidonilgliceroletanolaminas (FAE) la cual incluye al 2-AG y a la anandamida. Otras sustancias que hacen parte de las FAE son la palmitoiletanolamida (PEA), la oleilamida, que es inductora de sueño, y la oleiletanolamida (OEA), que actúa como anorexígena (33, 34). Las dos últimas no tienen actividad intrínseca sobre los receptores cannabinoides tipo 1 ó 2, por lo que no se consideran

endocanabinoides (33). La anandamida es metabolizada principalmente en neuronas postsinápticas, mientras el 2-AG se localiza a nivel presináptico (25). La anandamida y el 2-AG cumplen también efectos a distancia, circulando en el plasma unidos a albúmina, y comparten características fisiológicas y farmacológicas (33).

La NAT es regulada por calcio y adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), y es estimulada selectivamente por despolarización celular o por acción del receptor metabotrópico para ácido glutámico, dopamina o acetilcolina (25, 32, 33, 35). Los FAE son captados por un transportador en la membrana celular, el cual no ha sido clonado hasta el momento, que los interioriza al citoplasma para su degradación (35).

La anandamida es degradada por acción de la ácido graso amidohidrolasa (FAAH) y genera ácido graso y etanolamida, sustancias cuantificables en plasma. El 2-AG es degradado por la acción de la monoacilglicerolipasa (MAGL) y de la FAAH, y genera glicerol y ácido araquidónico (25, 32, 33). En la figura 2 se resume el metabolismo de los endocannabinoides.

Una particularidad que caracteriza a los endocannabinoides es la incapacidad de ser almacenados en las terminales nerviosas, por lo que no se consideran neurotransmisores propiamente dichos, sino que su producción y liberación ocurren «a necesidad», generando un estado tónico en sus niveles. Lo anterior, unido al hecho de su acción a distancia, determina que los endocannabinoides sean considerados más como sustancias con comportamiento hormonal que como neurotransmisores (25, 33, 36, 37). En verdad, en estado basal, el sistema endocanabinoide es silente, pero se activa frente a situaciones de estrés.

Descubrimiento de los receptores de endocannabinoides

En 1990, mientras se estudiaba en humanos un receptor «huérfano» acoplado a proteína G, se clonó el primero de los dos tipos de receptores de cannabinoides endógenos identificados hasta el momento (27). El THC actúa sobre el CB1R, el cual se expresa esencialmente en el sistema nervioso central a nivel de ganglios basales, cerebelo, hipocampo y corteza cerebral (38, 39). También se ha identificado el CB1R en el sistema nervioso periférico y en adipocitos de grasa epididimal (40). De otra parte, el CB2R fue identificado en células y tejidos del sistema inmune (25, 39, 41).

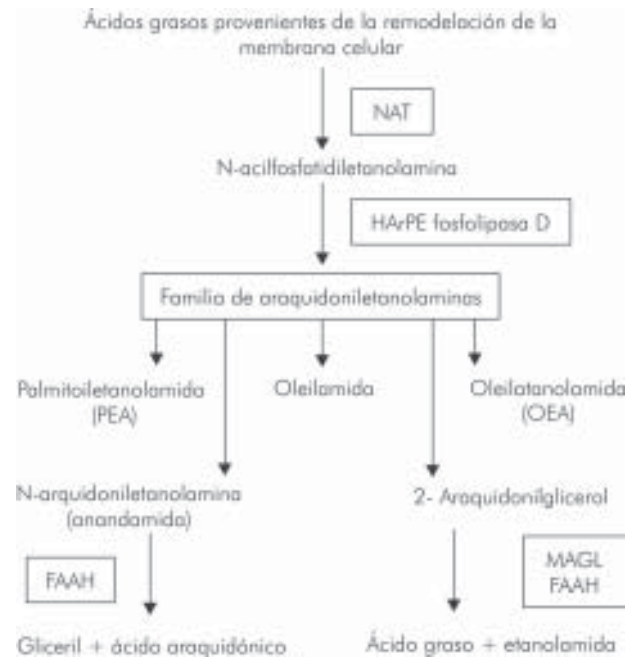


Figura 2. Síntesis y metabolismo de los principales endocannabinoides. Tras la remodelación de la membrana celular con la liberación de ácidos grasos, se genera anandamida por acción de la N-aciltransferasa (NAT), que produce N-acilfosfatidiletanolamina. Ésta, por efecto de la N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NArPE) miembro de la fosfolipasa D, origina la familia de araquidonilgliceroletanolaminas (FAE). La degradación de anandamida y 2-AG ocurre por la acidograsoamidohidrolasa (FAAH) y la monoacilglicerolipasa (MAGL).

En general, los endocannabinoides estimulan la activación de proteínas $G_{i/o}$ que en su mayoría inhiben la activación de adenilatociclasa, al reducir la concentración de AMPc e interferir así con la actividad de la proteinkinasa dependiente de AMPc (PKA). Por otro lado, la misma proteína G conlleva la activación de la proteinkinasa dependiente de activación por mitógenos (MAPK). Tanto la PKA como la MAPK, participan en la expresión selectiva de genes (25, 32, 33, 36).

Otros mecanismos de acción propuestos para los CB1R y los CB2R incluyen la inhibición de canales de calcio voltaje-dependientes en la membrana celular, tanto de tipo N y L como P/Q, reduciendo la entrada del catión. Además, estimulan los canales rectificadores endógenos de K a nivel neuronal, al producir la salida del ión de la célula al exterior y generar hiperpolarización (25, 32, 33, 36).

En la actualidad se encuentran en investigación clínica varios agonistas y antagonistas de los receptores canabi-

noides. De éstos, para motivo de la revisión, es interesante resaltar el antagonista SR 141716 conocido como rimonabant (Acomplia®). Su especificidad por CB1R depende de la concentración en que se utilice, pues experimentalmente se encontró mayor afinidad a concentraciones menores de 1 mM; dosis mayores de 1 mM no tienen el mismo grado de especificidad (32). Otro antagonista, el LY 320135, es menos potente y tiene menor afinidad por el CB1R (25, 38, 39). El SR 144528 es antagonista del CB2R y al momento se utiliza en estudios que evalúan la relación de este receptor con el sistema inmune (41).

Efectos metabólicos de los endocannabinoides

La leptina es uno de los principales reguladores de la ingestión alimentaria, dependiente de los depósitos energéticos. Ésta actúa aumentando neuropéptidos anorexígenos como la hormona estimulante de melanocitos alfa (MSH α) y disminuyendo orexígenos como el neuropéptido Y (NPY). En distintos trabajos (37, 40, 42), se demostró que ratones carentes de CB1R (CB^{-/-}) presentan menor peso desde el nacimiento y menor ingestión tras ayuno forzado de 18 horas. En ratones normales la ingestión se redujo cuando se les aplicó rimonabant, el antagonista de CB1R, pero no ejerció ningún efecto en los ratones CB^{-/-} (40). En cuanto al gasto energético, no hubo diferencia entre los animales *knockout* y los controles (40). Además, se demostró mayor actividad de la lipoproteínlipasa en adipocitos epididimales con el uso del agonista del CB1R, WIN 55212. Este estímulo fue dosis-dependiente, y el efecto fue bloqueado al preincubar las células con rimonabant (40).

Dado el efecto regulador que ejerce la leptina sobre otros péptidos que participan en el control de la ingestión alimentaria como MSH α y NPY, se evaluó su relación con los endocannabinoides. Así, en animales que carecen de leptina (ratones ob/ob) o carentes del receptor de leptina (ratones db/db y ratas Zucker), se aplicó leptina recombinante y se cuantificaron las concentraciones de endocannabinoides (37). La respuesta a la aplicación de leptina varió de acuerdo con el modelo animal utilizado. En ratas normales la leptina condujo a reducción de 2-AG y AEA. La administración de leptina en los animales sin receptor, elevó los niveles de PEA, 2-AG y AEA de forma variable según la especie. En los ratones ob/ob, antes de suplir con leptina, los niveles basales de 2-AG fueron mayores que los de los animales control pero sin alteración en la AEA. Al recibir leptina, normalizaron la concentración de 2-AG hipotalámico mientras la

anandamida se hacía indetectable. Estos resultados sugieren la existencia de una regulación negativa de la leptina sobre los endocannabinoides, efecto que parece ser específico del área hipotalámica, pues no se demostraron cambios a nivel cerebelar (37).

Ya que no existe reserva de endocannabinoides en el cerebro, el efecto de la leptina debe afectar la síntesis y/o la degradación de los mismos, por lo que se evaluó la acción de leptina sobre las enzimas que participan en el metabolismo de los endocannabinoides. Los modelos experimentales utilizados para estudiar el efecto de la leptina sobre el metabolismo de la anandamida, no han demostrado que afecte la actividad de la enzima FAAH encargada de la degradación, mientras que los niveles de NArPE (precursor de anandamida), aumentaron significativamente tras recibir leptina, lo que sugiere una regulación en baja (down regulation) de la fosfolipasa D, la enzima responsable de la síntesis de AEA. Sin embargo, la actividad de la fosfolipasa D hipotalámica no sufrió alteración, lo que podría explicarse por factores no cuantificables *in vitro* (37).

Se ha planteado la participación de los endocannabinoides en la sensación de hambre dado que, en ratones que carecían del factor orexígeno NPY, no se logró disminuir la ingestión (43). El uso de rimonabant en estos ratones *knockout* para NPY, produjo menor ingestión de alimentos, lo que demuestra que los endocannabinoides tienen un papel como factores orexígenos, tanto en presencia como en ausencia de NPY, si bien ambos sistemas actúan de modo independiente.

Los efectos sobre el metabolismo lipídico de los endocannabinoides pueden explicarse parcialmente a través del derivado oleiletanolamina (OEA) el cual, a pesar de ser similar a la anandamida, no activa los receptores de cannabinoides, sino al receptor del agonista del proliferador de peroxisomas tipo alfa (PPAR α). La interacción OEA-PPAR α genera la reducción de triacilglicérols de forma similar a los fibratos (34). La aplicación de OEA produce saciedad y reduce la ganancia de peso en ratones, a través de la expresión de genes en el intestino delgado, que participan en el metabolismo lipídico como la translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) y la proteína transportadora de ácido graso 1 (FATP1) (34). Aunque PPAR β/γ reconocen débilmente *in vitro* la OEA, su participación en los efectos sobre el metabolismo lipídico es pobre, dado que los agonistas específicos PPAR β/γ no indujeron cambios en la ingestión ni en el peso.

La OEA puede igualmente modular conductancias iónicas del receptor de capsaicina (TRPV1), requiriendo la participación de proteinkinasa C (PKC) (33, 44). La OEA disminuye con la ingestión de alimentos, a través de un mecanismo de aferencia vagal no totalmente aclarado, que lleva finalmente a estimulación en el tallo cerebral y el hipotálamo. Normalmente, el TRPV1 participa en aferencia de noxas químicas y térmicas, pero puede ser agonizado por la anandamida y posiblemente también por la OEA. Además, la identificación de TRPV1 en neuronas sensoriales viscerales y del cerebro, sugiere su participación en otros procesos aparte de la nocicepción (44).

Efectos vasculares de los cannabinoides

Los efectos más conocidos del uso de la marihuana a nivel vascular, se explican por vasodilatación periférica y taquicardia. En animales anestesiados se encuentra una respuesta presora inicial por un mecanismo no aclarado, seguida de hipotensión mediada por el CB1R (45). Este efecto posiblemente está relacionado con una disminución de la eferencia simpática, tal vez a nivel de centros cardiorreguladores del sistema nervioso central e inhibición de la liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas centrales (46).

Adicionalmente, la marihuana ejerce efectos tanto a nivel del músculo liso vascular como en células endoteliales. A nivel del músculo liso vascular se han encontrado distintas respuestas según se escojan arterias cerebrales o mesentéricas (32). Los cannabinoides alteran la entrada, liberación y la sensibilidad al calcio generando vasodilatación, en parte por activación de los CB1R, interacción que inhibe la apertura de canales de calcio tipo L. Además, al activar los canales rectificadores de potasio se genera hiperpolarización y relajación vascular (47). Sin embargo, ni los agonistas simulan totalmente la respuesta inducida por los endocannabinoides, ni los antagonistas impiden totalmente su acción, lo que sugiere la existencia de un mecanismo independiente del receptor (32). En realidad, la acción vascular de los cannabinoides parece depender del tipo de lecho vascular y del mecanismo de acción utilizado.

A nivel endotelial se demostró que la anandamida genera vasodilatación, la misma que se inhibe al utilizar sustancias que bloquean la síntesis de óxido nítrico (48). Se ha propuesto la existencia de un receptor diferente al CB1R a través del cual los endocannabinoides ejercen tal

vasodilatación. También se postuló que AEA regula la síntesis de un factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), propuesta que no se ha demostrado aún. Por otra parte, la AEA genera ácido araquidónico y eicosanoides vasodilatadores (49), acción que no es mediada por el CB1R y es abolida por un inhibidor de la enzima AEA aminohidrolasa. En realidad, los resultados discutidos sugieren la existencia de un nuevo receptor el cual es afín a AEA mas no a otros agonistas CB1R, pero que sí es antagonizado por rimonabant. Este receptor parece corresponder al receptor vaniloide tipo 1 en nervios sensores perivasculares (50), el cual es agonizado por AEA induciendo la liberación de un potente vasodilatador, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).

Efectos de los endocannabinoides en otros sistemas

De los receptores acoplados a proteínas G, los de cannabinoides son los más abundantes en el sistema nervioso central, pero su distribución no es homogénea. Su densidad en el tejido nervioso es tan grande que es comparable con los receptores ionotrópicos de glutamato (25, 32). Tanto los cannabinoides endógenos como los agonistas sintéticos de CB1R, tienen efectos a nivel central: disminución del movimiento, hipotermia, analgesia e interferencia con procesos de memoria. También el PEA es analgésico y antiinflamatorio. Igualmente, se ha encontrado que los endocannabinoides participan en la implantación y desarrollo embrionario así como en la hematopoyesis (33).

El 2-AG disminuye la liberación de histamina inducida por antígenos en mastocitos de cobayos. Este efecto es mediado por la expresión de óxido nítrico sintasa (NOS) así como de eicosanoides, a través de la vía de ciclooxigenasa (COX). En un modelo experimental, al utilizar agonistas endógenos de CB2R como 2-AG y agonistas sintéticos como CP 55940, se logró inhibir la liberación de histamina (41). El uso de un inhibidor de la NOS (N-monometil-L-arginina) y de inhibidores COX tanto inespecíficos (indometacina) como específicos COX-2 (rofecoxib), redujo la magnitud de la inhibición de la liberación de histamina. Estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo por el cual los agonistas del CB2R modulan la activación de los mastocitos al generar NO y prostaglandina E_2 actuando de modo autocrino en la inhibición de la liberación alérgica de histamina. Esto apoyaría el uso de los agonistas de CB2R como un tratamiento potencial para el control de la respuesta inmune e inflamatoria (41).

Rimonabant como alternativa terapéutica del síndrome metabólico

La utilización de fármacos que actúan a través del sistema endocanabinoide para el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico, se basa en el antagonismo/agonismo inverso del CB1R utilizando el compuesto rimonabant (SR141716).

El rimonabant (N-piperino-5-(4-clorofenyl)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpyrazole-3-carboxamida), tiene una afinidad 1.000 veces mayor por los CB1R que por los CB2R y participa en la regulación de la ingestión alimentaria, el metabolismo lipídico y la modulación sobre el sistema nervioso central del tabaquismo. En los estudios preclínicos de rimonabant, se evidenció que las ratas reducían el consumo de alimentos dulces pero no alteraban la ingestión de agua (51). Además, se demostró que el efecto anorexígeno se perdía con el tiempo, pero esta situación no impedía que se siguiera perdiendo peso (52, 53). En las fases iniciales de su evaluación, rimonabant no tuvo efectos tóxicos importantes en roedores.

Los primeros ensayos clínicos de rimonabant con dosis de 20 mg/día antes del desayuno, mostraron que su utilización por una semana redujo el consumo de todo tipo de alimentos, al igual que la sensación de hambre. En estudios posteriores de 16 semanas de duración, cuando se compararon dosis de 5, 10 y 20 mg/día se demostró mayor pérdida de peso a una dosis mayor (24).

El programa de desarrollo clínico de rimonabant (Acomplia®), incluyó evaluaciones del efecto farmacológico en obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo. Los resultados de estudios fase III son prometedores en cuanto a que el compuesto puede ser una alternativa terapéutica efectiva y segura. En estos ensayos clínicos han participado hasta ahora más de 6.000 pacientes en las distintas ramas de la evaluación de rimonabant.

Rimonabant en obesidad (RIO)

Los resultados de «Rimonabant In Obesity, RIO-Europe» se dieron a conocer recientemente (54). El estudio incluyó 1.507 sujetos aleatorizados a placebo y 5 mg y 20 mg de rimonabant, en dosis única antes del desayuno. Se incluyeron sujetos no diabéticos, con índice de masa corporal mayor o igual a 30 Kg/m² o mayor o igual a 27 Kg/m² y comorbilidad asociada (hipertensión y/o dislipidemia). Todos los pacientes

recibieron una dieta con reducción de 600 Kcal/día con respecto a su requerimiento diario. El seguimiento a un año demostró, además de pérdida de peso en los grupos tratados con rimonabant, mejoría en el perfil lipídico y reducción del perímetro de cintura, si bien se observaron mejores resultados en el grupo de 20 mg/día. En este grupo se alcanzó una reducción promedio de peso de 8,6 Kg y de 8,5 cm en el perímetro de cintura. La pérdida de peso se mantuvo por 36 a 40 semanas. El incremento del colesterol HDL fue del 22,3% en el grupo tratado con 20 mg, 16,2% en el grupo de 5 mg y 13,4% en el grupo placebo ($p < 0,001$ para el grupo de 20 mg vs. placebo). La reducción de triglicéridos fue del 6,8% en los pacientes tratados con 20 mg ($p < 0,0001$) comparados con aumentos de 5,7% y 8,3% en el análisis por intención de tratar en los grupos de 5 mg y placebo, respectivamente. El índice de colesterol total/HDL cayó de forma significativa en el grupo tratado con 20 mg, pasando de 4,44 a 3,72 ($p < 0,001$).

Al analizar los cambios del perfil lipídico ajustados a la pérdida de peso, aproximadamente el 50% de los efectos benéficos fueron independientes de la reducción de peso. Al evaluar los parámetros de insulinosensibilidad calculados por HOMA-IR, se encontró una reducción de los niveles de glucemia e insulinemia, con caída en el puntaje de HOMA-IR de 0,3 después de un año de tratamiento en el grupo de 20 mg ($p = 0,005$).

La frecuencia de cualquier efecto adverso fue de 84,3% en el grupo placebo, de 82,6% en el grupo rimonabant 5 mg y de 87,1% en el grupo rimonabant 20 mg. La mayoría de los efectos adversos fueron calificados como leves a moderados, ocurrieron de forma transitoria, especialmente en los primeros meses del estudio, y con mayor frecuencia en el grupo tratado con rimonabant 20 mg. Se reportaron más episodios de cefalea, fatiga e infecciones respiratorias superiores en el grupo placebo. La tasa de discontinuación fue similar en los tres grupos, con mayor número de retiros por efectos adversos en el grupo de rimonabant 20 mg, usualmente de orden psiquiátrico, con manifestaciones de depresión y ansiedad.

Estudios actualmente en curso evalúan el efecto de rimonabant sobre el peso (RIO-Norteamérica) (55), en diabéticos (RIO-Diabetes) y dislipidémicos (RIO-Lipids). Los resultados de estos ensayos clínicos permitirán a corto plazo confirmar los datos hasta ahora publicados.

Además, ante la posibilidad de que rimonabant logre reducir el tabaquismo a través de la modulación

del sistema nervioso central, al momento se desarrollan una serie de ensayos clínicos conocidos como STRATUS (56), cuyos desenlaces de interés en sujetos fumadores incluyen la abstinencia y la prevención de ganancia de peso asociada con la suspensión del cigarrillo. Los resultados preliminares han mostrado mayor abstinencia y menor ganancia de peso en el grupo de fumadores de peso normal. Es interesante resaltar que los sujetos con índice de masa corporal mayor o igual a 25 Kg/m² al inicio de la terapia, son quienes han tenido la mayor reducción de peso (55).

Conclusión

El conocimiento del sistema endocanabinoide ha abierto nuevas opciones terapéuticas sobre patologías de alta prevalencia y morbilidad como la obesidad y el síndrome metabólico, a través del antagonismo de los CB1R.

La importancia de este novedoso sistema radica en el desarrollo de fármacos que, al mediar su función, contribuirán a resolver un importante problema de salud pública en Colombia.

El control del dramático aumento de la prevalencia del síndrome metabólico se reflejará no sólo en la expectativa y calidad de vida de nuestra población, sino también en el alto costo que significa el tratamiento y rehabilitación de pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Agradecimiento

Este manuscrito fue realizado con fondos otorgados por COLCIENCIAS. Proyecto N° 1102-04-11744.

Bibliografía

- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Defunciones por Grupos de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS 2002. Consultado el 12 de abril de 2005. http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-45.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Consultado el 16 de abril de 2005. En: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf.
- Pérez M, Casas JP, Cubillos-Garzón LA, et al. Using waist circumference as a screening tool to identify colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 328-35.
- Shiwaku K, Anuurad E, Enkmaa B, et al. Overweight japanese with body mass indexes of 23.0-24.9 have higher risks for obesity-associated disorders: a comparison of japanese and mongolians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 152-58.
- Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to asians? *Diab Care* 2004; 27: 1182-86.
- Okosun IS, Dever GE. Abdominal obesity and ethnic differences in diabetes awareness, treatment, and glycemic control. *Obes Res* 2002; 10: 1241-50.
- López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001; 96: 1-6.
- Caballero B. A nutrition paradox—underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005; 352: 1514-16.
- López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens* 2002; 16: S100-S103.
- López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens* 2002; 16: S34-S37.
- Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöstrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925-29.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-16.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-85.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Henriksen EJ, Jacob S. Angiotensin converting enzyme inhibitors and modulation of skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 214-22.
- Kon V, Jabs K. Angiotensin in atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 291-97.
- Miyata T, Taguchi T, Uehara M, et al. Bradykinin potentiates insulin-stimulated glucose uptake and enhances insulin signal through the bradykinin B2 receptor in dog skeletal muscle and rat L6 myoblasts. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 344-52.
- Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857-61.
- López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in andean population. *Circulation* 2002; 105: E10.
- Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 243-49.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-18.
- Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant-Aselective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 684-90.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 771-84.
- Devane WA, Dysarz FA, III, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-13.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-64.
- Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991; 279: 129-34.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-49.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 89-97.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-244.
- Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 27-32.
- Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system and food intake control. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48: 18-23.

34. Fu J, Gaetani S, Oveisi F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α . *Nature* 2003; 425: 90-93.
35. Fegley D, Kathuria S, Mercier R, et al. Anandamide transport is independent of fatty-acid amide hydrolase activity and is blocked by the hydrolysis-resistant inhibitor AM1172. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8756-61.
36. Alger BE. Endocannabinoids: getting the message across. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8512-13.
37. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-25.
38. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003; 126: 1252-70.
39. Kunos G, Batkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res* 2001; 26: 1015-21.
40. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-31.
41. Vannacci A, Giannini L, Passani MB, et al. The endocannabinoid 2-arachidonylglycerol decreases the immunological activation of Guinea pig mast cells: involvement of nitric oxide and eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 256-64.
42. Ravinet TC, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 640-648.
43. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures in mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-21.
44. Ahern GP. Activation of TRPV1 by the satiety factor oleylethanolamide. *J Biol Chem* 2003; 278: 30429-34.
45. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78.
46. Vollmer RR, Cavero I, Ertel RJ, Solomon TA, Buckley JP. Role of the central autonomic nervous system in the hypotension and bradycardia induced by (-)-delta 9-trans-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26: 186-92.
47. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, Hillard CJ, Harder DR. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol* 1999; 276: H2085-H2093.
48. Deutsch DG, Goligorsky MS, Schmid PC, et al. Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *J Clin Invest* 1997; 100: 1538-46.
49. Pratt PF, Hillard CJ, Edgemond WS, Campbell WB. N-arachidonylethanolamide relaxation of bovine coronary artery is not mediated by CB1 cannabinoid receptor. *Am J Physiol* 1998; 274: H375-H381.
50. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-57.
51. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132: 104-6.
52. Ravinet TC, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R345-R353.
53. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63: L113-L117.
54. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
55. Pi-Sunyer X. Effect of rimonabant on weight reduction and metabolic risk factors. Consultado el 12 de abril de 2005. En: http://www.medscape.com/viewarticle/497955_12
56. Anthenelli RM. Smoking cessation through endocannabinoid therapy. Consultado el 12 de abril de 2005. En: http://www.medscape.com/viewarticle/497955_21