

Universidad de Valladolid

Grado Universitario en Nutrición Humana y Dietética

2021-2022



Trabajo Fin de Grado

“Abordaje terapéutico con
endocannabinoides en obesidad y
síndrome metabólico”

Ana Pérez García

Tutores

Rosa María Beño Ruiz de la Sierra y Álvaro Díez Revuelta

Valladolid, junio 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
1.1 Cannabis y derivados del cáñamo	5
1.2 El sistema endocannabinoide	6
1.2.1 Cannabinoides	6
1.2.2 Receptores	8
1.2.3 Ligandos	9
1.2.4 Enzimas biosintéticas y degradantes	10
1.3 Relación entre los endocannabinoides y la obesidad y síndrome metabólico	10
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVO	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS	33
Anexo I Sistema endocannabinoide	37
Anexo II: Esquema de la acción de los cannabinoides en el organismo	38
Anexo III: Aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides	40

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

THC: Tetrahidrocannabinol
CBD: Cannabinol
Δ 9THC: 9delta-tetrahidrocannabinol
Δ 8THC: 8delta-tetrahidrocannabinol
CBN: Cannabidiol
ATP: Trifosfato de Adenosina
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
CB1: Receptor cannabinoide tipo 1
CB2: Receptor cannabinoide tipo 2
AEA: Anandamida
2-AG: 2- Araquidonoil glicerol
IMC: Índice de masa corporal
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
FAAH: amida hidrolasa de ácido graso
SOP: Síndrome de ovario poliquístico
ALT: Alanina aminotransferasa

RESUMEN

El sistema endocannabinoide es un complejo constituido por cannabinoides, receptores, ligandos y enzimas biosintéticas y degradantes. Este compuesto está relacionado con múltiples procesos de regulación de nuestro cuerpo.

Lo más destacado de este conjunto es que se relaciona con la alimentación y parece regular el equilibrio energético y la ingestión de alimentos. Esta relación se produce gracias a que el sistema endocannabinoide interactúa con moléculas implicadas en la regulación del apetito y el peso (leptina o grelina, entre otras).

En cuanto a la obesidad y/o síndrome metabólico, los antagonistas del receptor CB1 que forman parte del sistema endocannabinoide ayudan con la pérdida de peso y provocan una mejoría en personas con estas características. Los estudios realizados con estos fármacos han mostrado resultados muy positivos pero, los efectos adversos han sido mucho más perjudiciales para la salud física y mental, por lo que también se han utilizado otros tratamientos no derivados de los cannabinoides e intervenciones no farmacológicas. Con el objetivo de clarificar la eficacia de los antagonistas del receptor CB1, se ha realizado una revisión sistemática en la que se han analizado 9 ensayos clínicos. Los resultados muestran beneficios bastante parecidos en parámetros como el peso, circunferencia de la cintura, presión arterial y perfil lipídico con diferente tratamiento y resultados perjudiciales en la salud mental o problemas gastrointestinales. Por lo tanto, ante estos hallazgos, han sido retirados del mercado. De esta manera, el tratamiento al que pueden optar estas personas para disminuir su peso es con fármacos que no contienen cannabinoides como *Orlistat* y mediante la educación nutricional y la adquisición de hábitos saludables junto con ejercicio.

Palabras clave: Endocannabinoides, obesidad, síndrome metabólico, CB1.

ABSTRACT

The endocannabinoid system is a complex constituted by cannabinoids, receptors, ligands, and biosynthetic and degrading enzymes. This compound is linked to many regulation processes of our body.

Most importantly, this complex is linked to nutrition and seems to regulate energetic balance and food intake. This can happen due to the interaction between the endocannabinoid system and some molecules involved in appetite and weight regulation (leptin or ghrelin among others).

Regarding obesity and/or metabolic syndrome, the antagonists of the CB1 receptor, which are part of the endocannabinoid system, help with weight loss, therefore inducing a health improvement in people with these characteristics. The studies developed with these drugs have revealed positive results, but the adverse effects have turned out to be highly more damaging for physical and mental health, therefore other treatments without cannabinoids or pharmacological interventions have also been employed. With the aim of clarifying the efficiency of Cb1 receptors antagonists, a systematic review with the analysis of 9 clinic essays has been developed. The results show similar benefits in parameters such as weight, waist circumference, arterial pressure and lipidic profile with different treatment, and damaging results for mental health or gastrointestinal problems. Hence, in sight of the results, these drugs have been withdrawn from the market. This way, the treatment available for these people with the aim of losing weight, is with drugs without cannabinoids like Orlistat, as well as with nutritional education and the acquisition of health habits and exercise.

Key words: endocannabinoids, obesity, metabolic syndrome, CB1

INTRODUCCIÓN

1.1 Cannabis y derivados del cáñamo

La aparición del consumo de cannabis ha dado lugar a una nueva clasificación de drogas, diferenciando las drogas duras y las drogas blandas, encontrando dentro de estas todos los derivados del cáñamo. Se trata de una mala clasificación que hace pensar que estas drogas tienen menores efectos perjudiciales que las demás, siendo incorrecta esta creencia **(1)**.

La planta del cáñamo ha sido cultivada desde la antigüedad, cuando se daba utilidad a la fibra del cáñamo. Desde entonces prácticamente se ha extendido en todo el mundo en sus distintas variantes. La especie vegetal más estudiada ha sido el “cannabis sativa”, tiene más de 60 cannabinoides en total, pero los principales son ese 9delta-tetrahidrocannabinidiol (9THC), que es el causante del efecto psicoactivo, y el cannabidiol (CBD), que da sensación de relajación y bienestar **(1)**. En la figura 1 se muestran las principales estructuras químicas del cannabis.

Los derivados del cáñamo son un grupo de sustancias que necesitan unirse a un receptor específico para producir su acción y las formas en las que se presentan son: la marihuana (conjunto de hojas secas, flores y tallos pequeños de la parte más externa de la planta), el hachís (se obtiene de la resina de la planta) o el aceite de hachís (producido por la destilación de la resina con disolventes orgánicos como el alcohol) **(1)**.

Se piensa que estas sustancias se pueden utilizar como medicación ante diversas enfermedades, con el objetivo de mejorar los efectos poco gratos y síntomas secundarios de algunas intervenciones. Algunos ejemplos son el uso para tratamiento del dolor, la utilización ante casos de aumento de la presión intraocular, espasticidad muscular, para paliar los vómitos secundarios al tratamiento del cáncer e incluso como tratamiento para personas obesas y con síndrome metabólico **(1)**.

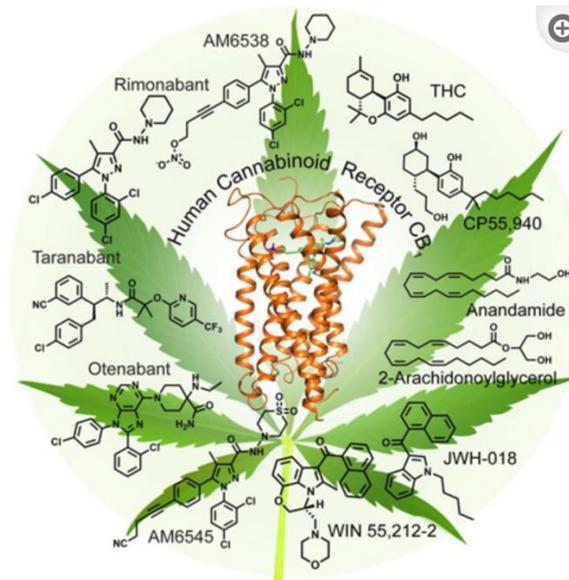


Figura 1. Estructuras químicas del cannabis
Fuente: Farma CBD

1.2 El sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es un complejo de señales centrales y periféricas que está constituido por cannabinoides, receptores, ligandos y enzimas de síntesis y degradación. **(2)**. Está relacionado con los procesos de regulación de nuestro cuerpo como el control de la temperatura, pH o el nivel de azúcar en sangre. Además, interviene en la coordinación motora, neuroprotección, control del dolor o el apetito entre otros **(2)**.

Este sistema aparece en la gran mayoría de animales y su función principal actualmente es la de constituir un mecanismo de neuromodulación en el sistema nervioso central de los mamíferos **(3)**.

1.2.1 Cannabinoides

Los cannabinoides son un grupo de sustancias que se pueden caracterizar y clasificar en relación con su naturaleza en tres grupos: **(3)**

- a) Los fitocannabinoides son los derivados de la planta Cannabis y conocidos como cannabinoides clásicos.
- b) Los endocannabinoides son producidos en el interior del cuerpo humano.
- c) Los exocannabinoides son obtenidos artificialmente y son capaces de imitar a los fitocannabinoides.

Centrándonos en los **fitocannabinoides**, son sustancias vegetales que estimulan los receptores de cannabinoides. El Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), es el cannabinoide más conocido y el más psicoactivo, pero el Cannabidiol (CBD) y el Cannabinol (CBN) están obteniendo gran interés por parte de los investigadores, ya que poseen una serie de propiedades curativas. La mayoría de los fitocannabinoides se han aislado del Cannabis sativa o en sus formas híbridas (mezcla) **(4)**.

a) Cannabidiol (CBD):

El cannabidiol es un principio activo presente en la planta del cannabis y es el principal componente de la marihuana (representa un 40 %). Es soluble en componentes orgánicos, pero es insoluble en agua. Además, se encuentra a temperatura ambiente de unos 25°C en estado sólido, cristalino e incoloro **(5)**.

Comparado con el THC, el CBD tiene efectos relajantes, causando sensación de bienestar. Debido a esto, a lo largo de la historia ha sido utilizado en diversas formas y con diferentes fines. Por ejemplo, en el siglo XVIII fue utilizado para el tratamiento de los trastornos mentales y en el siglo XX se utilizó como jarabe para la tos y para aliviar los espasmos musculares del tétanos y la rabia e incluso para paliar el síndrome de abstinencia en personas con adicción al alcohol **(5)**. No obstante, ya entonces fueron notorios los efectos incontrolables que el cannabis producía sobre el sistema nervioso, lo que hizo que algunos profesionales no quisieran utilizarlo **(5)**.

b) Tetrahidrocannabinol (THC)

Es otro principio activo del cannabis junto con el CBD. Es soluble en etanol, oleoso a temperatura ambiente pero resinoso al coger menos temperatura. Se descubrió en los años sesenta y fue muy importante a nivel científico. En esa época, el cannabis era la sustancia ilegal más consumida en todo el mundo, pero su forma química aún se desconocía. **(5)**

Rafael Mechoulam (1930-) fue un profesor de la Universidad de Jerusalén que se interesó por la farmacología de los cannabinoides y realizó estudios con el THC y CBD para problemas de ansiedad, epilepsia, para dormir, para personas diabéticas o medicamentos contra el cáncer y desarrollando fármacos antiinflamatorios **(5)**. En 1964 separó el THC para lograr tenerlo en estado puro y después, en el año 1992 halló un ácido graso que era producido por el cerebro y que calcaba las acciones de la marihuana conocido como anandamina **(5)**.

Los dos tipos de THC más conocidos son el delta-9-trans tetrahidrocannabinol (Δ^9 - THC) y delta-8-trans tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), en la figura 2 se pueden observar sus estructuras químicas:

En el Δ^9 -THC sus propiedades dependen de su contenido y es más psicoactivo. Es hidrófobo, por lo que es soluble en lípidos otorgándole así unas características diferentes a otras drogas de abuso **(6)**.

El Δ^8 -THC es muy parecido farmacológicamente al Δ^9 -THC, pero incluye menos potencia psicoactiva y se investiga el diseño de fármacos sin esos efectos. Sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del Δ^9 -THC **(6)**.

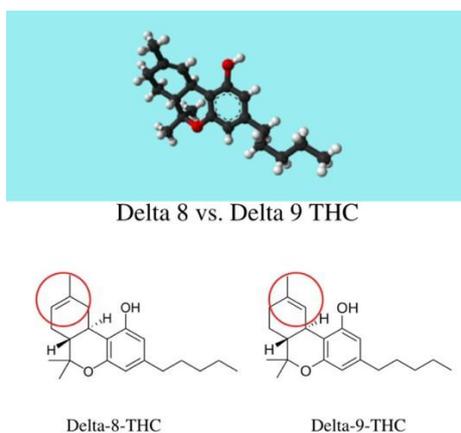


Figura 2. Estructura química del Δ^9 – tetrahidrocannabinol (principal fitocannabinoide) y Δ^8 – tetrahidrocannabinol
Elaboración propia

1.2.2 Receptores

Se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, el CB1 y el CB2. La principal diferencia entre ellos radica en cómo se transmiten la señal y cómo se distribuyen en los tejidos. Si se activan, hacen que se inhiba la adenil ciclasa, evitando la transformación del ATP en AMP cíclico **(7)**. Ambos receptores se comprenden en la familia de receptores acoplados a la proteína G **(7)**.

Los CB1 son polipéptidos de 476 aminoácidos localizados en las neuronas, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque además están presentes en las glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en partes de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal **(7)**. Es el que más abunda y está distribuido en el cerebro presentando una función neuromoduladora, además, es expresado a nivel presináptico y postsináptico para que se regule la liberación de neurotransmisores **(7)**. Por otro lado, si se activa, produce efectos en la circulación tras el consumo del cannabis **(7)**.

Como se ha mencionado anteriormente, al estar localizados estos receptores en regiones del cerebro, son responsables del movimiento, la memoria y la modulación del dolor **(7)**.

Los CB2 se encuentran en las células inmunes como los leucocitos, bazo y amígdalas. La función de estos es liberar las citoquinas, que son responsables de la regulación del sistema inmune y de la inflamación. A diferencia de los otros receptores, estos son utilizados para tratar de forma analgésica, antiinflamatoria y antineoplásica **(7)**.

El descubrimiento de los receptores endocannabinoides ha supuesto la existencia de cannabinoides producidos por el propio organismo, es decir de cannabinoides endógenos como la anandamida y el 2-Araquidonoil glicerol **(8)**.

Actualmente, los antagonistas de los receptores CB se usan en medicina para el tratamiento de la obesidad y bajo investigación para la adicción de sustancias como la nicotina **(7)**.

1.2.3 Ligandos

Los ligandos endógenos son conocidos como endocannabinoides o cannabinoides endógenos y en el cerebro actúan como neuromoduladores. Son los derivados de ácidos grasos poliinsaturados e incluyen una serie de diferencias en la estructura química con los fitocannabinoides. Los más conocidos son la anandamida (N-araquidonil-etanolamida, AEA) y el 2-araquidonil-glicerol (2-AG). **(7) (Figura 3)**

La anandamida es también conocida como la molécula de la felicidad y es una sustancia que proviene del ácido araquidónico. Se produce en el cerebro e imita los efectos del THC. Además, tiene gran importancia en la memoria, el hambre, los patrones de sueño

y el alivio del dolor **(9)**. Tiene muy poca selectividad para los CB1, sin embargo, la eficacia del THC y de esta, es menor en los receptores CB2 que en los CB1 **(7)**.

El 2-Araquidonil-glicerol (2-AG) deriva también del ácido araquidónico y, al igual que la anandamida, tiene un papel fundamental en la regulación del apetito, el sistema inmune y tratamiento del dolor. Es el ligando o molécula de unión principal del CB2.

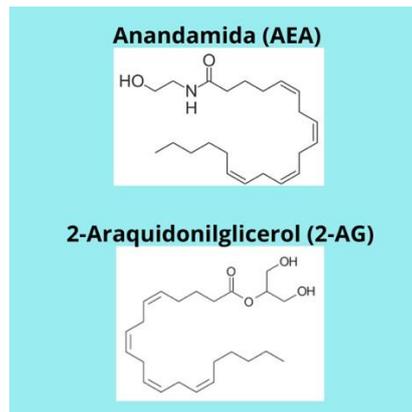


Figura 3. Estructura química de la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (principales endocannabinoides).

Elaboración propia

1.2.4 Enzimas biosintéticas y degradantes

Son el último componente principal del sistema endocannabinoide y su función es la de modular la síntesis y degradación de los ligandos **(10) (Anexo 1 y 2)**

1.3 Relación entre los endocannabinoides y la obesidad y síndrome metabólico

Según la OMS, la obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa que produce riesgo para la salud. No se le considera una enfermedad, pero se define por la presencia de un índice de masa corporal (IMC = peso en Kg talla en m²) de 30 o superior. La prevalencia de este problema ha aumentado en los últimos años además de las enfermedades asociadas a ella como la diabetes mellitus II, dislipemia, hipertensión, hiperinsulinemia, arterioesclerosis entre otras y se le suma la genética, el estilo de vida sedentario y el aumento excesivo de grasas en la dieta **(12)**.

El síndrome metabólico es un conjunto de signos clínicos que definen una situación patológica cuyo núcleo radica en la resistencia a la insulina y que gira en torno a la

obesidad visceral y a la disfunción del tejido graso **(12)**. La obesidad abdominal que presentan algunas personas predispone que puedan poseer este síndrome **(12)**.

Si la persona tiene una resistencia a la insulínica >100 mg/dl o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y al menos dos o más de los siguientes criterios, la persona tiene síndrome metabólico. Según los criterios de la OMS (1999) **(12)**:

- Obesidad abdominal o central (ratio cintura/cadera $> 0,9$ en hombres o $>0,85$ mujeres) o IMC > 30 kg /m²
- Dislipemia: triglicéridos $> o = 150$ mg/dl y/o colesterol HDL <35 mg/dl en hombres y <39 mg/dl en mujeres.
- Hipertensión arterial: Presión arterial $> o = 140/90$ mmHg
- Microalbuminuria: $> o = 20$ µg/min

Hay una relación bastante importante entre el sistema endocannabinoide y la alimentación o la conducta que tienen las personas al consumir alimentos. Por ello, se tiene en cuenta que el instinto de consumir de alimentos es lo más elemental con respecto a la supervivencia, desde el punto de vista conductual **(12)**. En cambio, si se establece desde el punto de vista biológico, el consumo está influido por factores: culturales, genéticos, emocionales y sociales **(12)**.

Los endocannabinoides parecen regular el equilibrio energético y la ingesta de alimentos en cuatro niveles funcionales dentro del cerebro y la periferia **(13)**:

1. Sistema límbico (para la evaluación hedónica de los alimentos)
2. Hipotálamo y encéfalo (funciones integradoras)
3. Sistema intestinal
4. Tejido adiposo.

Este sistema interactúa con varias moléculas implicadas en la regulación del apetito y el peso: la leptina, la grelina y las melanocortinas y es capaz de controlar la ingesta en dos niveles, aumentando o disminuyendo la ingesta a través de las vías mesolímbicas, siendo estas involucradas en mecanismos de recompensa **(13)**. Si se activa el sistema endocannabinoide en el hipotálamo después de evitar el consumo de alimentos, se induce el apetito y se modulan los niveles orexígenos (neuropéptido Y, orexina y grelina) y anorexígenos (leptina) **(13)**. Los niveles de leptina reducen los niveles de endocannabinoides en el hipotálamo. En cambio, hay una correlación positiva entre este

nivel y el de grelina después de un período de evitación de ingesta de alimentos **(13)**. Por lo tanto, este sistema está relacionado con el control de la ingesta de alimentos.

Si se habla de la ingesta, se tiene en cuenta una red de señales en el cuerpo humano formado por estructuras que pertenecen al sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal **(13)**. Las dos vías de la ingesta involucradas son la vía homeostática y la vía hedónica **(13)**:

- La vía hedónica se relaciona con los procesos de motivación de la ingesta, impulsados por el placer mediado por un circuito de recompensa en el cual la vía dopaminérgica tiene gran importancia. El consumir alimentos con gran palatabilidad, consumo de sustancias psicoactivas o el realizar actividad física produce una serie de estímulos a la persona generando dopamina. **(13)**
- Vía homeostática: La regulación de la ingesta se da a nivel del hipotálamo donde los núcleos del área cerebral establecen funciones como la regulación endocrina, metabolismo a través del apetito y saciedad o los ciclos de sueño entre otros. La activación de los receptores CB1, en tejidos como el estómago y el páncreas, repercute en la producción y liberación de grelina y de insulina, produciendo la primera un aumento del apetito y una disminución la segunda. **(13)**

La relación entre los cannabinoides y la leptina es distinta. Un aumento en los niveles plasmáticos de esta hormona se asocia a la disminución en la síntesis endógena de los cannabinoides y por consiguiente una inhibición del apetito **(11)**.

En cuanto a la obesidad, se asocia con la activación del sistema endocannabinoide además de estar mediada a través de la transmisión del receptor CB1 **(14)**. Si hay una gran actividad del sistema endocannabinoide, contribuye a que la obesidad pueda estar relacionada por una dieta rica en grasas, aumentando los ácidos grasos poliinsaturados para la síntesis de endocannabinoides y regula el receptor CB1 en los adipocitos; resistencia a la insulina; y mal funcionamiento genético de la enzima FAAH. El receptor CB1 produce un efecto anorexígeno, reduciendo la ingesta de alimentos al actuar sobre los aspectos del apetito, pero el mecanismo preciso para ejercer el efecto antiobesidad no se comprende completamente **(14)**.

A lo largo de la historia, para combatir la obesidad se han usado fármacos, pero, han tenido gran riesgo de adicción o han sido retirados por efectos adversos muy graves (12).

El único fármaco que se utiliza actualmente para reducir el peso en personas con obesidad es Orlistat; aunque, como todos los fármacos, tiene reacciones adversas, sobre todo digestivas (12). Los fármacos más importantes que se han utilizado a la hora de combatir la obesidad son *rimonabant*, *taranabant*, *otenabant* y *orlistat* entre otros muchos, pero, actualmente el único que se utiliza es orlistat (15).

La utilización de fármacos que actúan a través del sistema endocannabinoide para el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico se basa en el antagonismo inverso del receptor CB1 utilizando el compuesto rimonabant (15).

El *rimonabant* es un antagonista cannabinoide que evita la activación de cannabinoides endógenos. En 2006 se autorizó en España con el nombre comercial de Acomplia® para tratar a pacientes obesos además de una dieta hipocalórica y realización de ejercicio. Estos pacientes tienen riesgos asociados como la diabetes tipo 2 y, por supuesto, la dislipemia (16). En 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios suspendió la comercialización porque se alertaba de que aumenta problemas psiquiátricos graves e incluso aumenta el riesgo de suicidio (16).

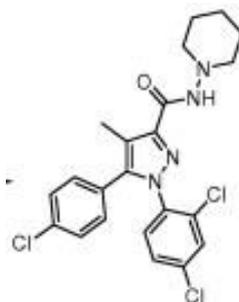


Figura 4. Estructura química del rimonabant

El *taranabant* es un agonista inverso del receptor cannabinoide-1 para el tratamiento de la obesidad (nombre en código **MK-0364**) debido a sus efectos anorexígenos. Fue descubierto por Merck & Co. (17). En 2008, Merck realizó una serie de ensayos de fase III con medicamentos debido al alto nivel de efectos secundarios del sistema nervioso central, principalmente depresión y ansiedad (17). En el ensayo se estableció que a una mayor eficacia y mayores efectos adversos se relacionan con altas dosis de taranabant.

Además, se determinó que el perfil general de taranabant no respalda un mayor desarrollo de la obesidad **(17)**.

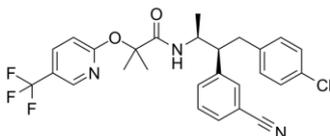


Figura 5. Estructura química del taranabant

El **otenabant** es un agonista inverso del receptor cannabinoide-1 para el tratamiento de la obesidad (nombre en código **CP-945,598**) también es un antagonista de los receptores CB1 utilizado para tratar la obesidad **(17)**.

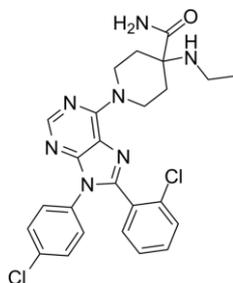


Figura 6. Estructura química del otenabant

El **orlistat** es el único medicamento que altera la forma en que el organismo responde al ingerir grasa. Fue aprobado en 1998 y actúa en el intestino inhibiendo la actividad de la lipasa secretada por el páncreas, y así bloquea la digestión de grasas **(18)**. Es considerado un derivado hidrogenado de una sustancia producida por un hongo conocida como *Streptomyces toxytricini*. Es aislada en el suelo de Mallorca. Está provista de una cadena alifática con una lactona y una leucina, queriendo expresar que presenta una gran similitud con la estructura de los triglicéridos y es clave para explicar su eficacia y seguridad **(18)**. Se une a enzimas del sistema digestivo (lipasas) y se evita la hidrolización de parte de las grasas ingeridas. La grasa que no puede absorberse se elimina **(19)**.

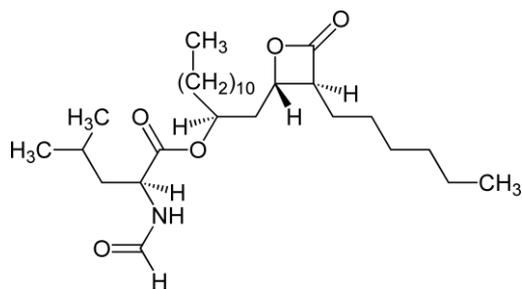


Figura 7. Estructura química del orlistat

Otros antagonistas que no son tan importantes para tratar la obesidad son los siguientes: *hemopresina*, *surinabant* e *ibipinabant*. **(16) (Ver Anexo 3)**

JUSTIFICACIÓN

Es de gran interés científico el realizar una revisión sistemática ya que un gran número de personas cree que son conocedoras de algo tan extendido como son las drogas como el cannabis y sus efectos positivos, pero en realidad, los estudios científicos sobre los beneficios para la población general o para las personas con obesidad o síndrome metabólico son contradictorios.

Además, diversas asociaciones y grupos generan una gran cantidad de contenido accesible a toda la población, en los cuales solo exponen ideas beneficiosas del cannabis sin hacer referencia a los problemas que pueden llegar a producir. Esto perpetúa el desconocimiento de los efectos secundarios graves que el uso cotidiano y recreativo sin supervisión puede generar. Por tanto, perfeccionar el conocimiento sobre el sistema endocannabinoide nos ayudará a acercarnos más al correcto tratamiento de las personas con obesidad y síndrome metabólico, realizando una revisión sobre sus riesgos y beneficios y diferenciando el uso en la medicina de su uso recreativo.

OBJETIVO

El objetivo general de esta revisión sistemática es aclarar el papel de los endocannabinoides en personas con obesidad y síndrome metabólico y el uso de estas sustancias como tratamiento.

Los objetivos específicos son:

- Obtener un conocimiento general, claro y más exhaustivo de los cannabinoides y sus componentes.
- Conocer la eficacia del uso de cannabinoides para el tratamiento de personas con obesidad o síndrome metabólico.

- Estudiar los posibles riesgos y/o efectos secundarios del uso de estas sustancias como tratamiento.
- Estudiar el posible uso de tratamientos alternativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática y para la realización de la búsqueda de artículos, se elaboró antes de hacer el trabajo una pregunta PICO (**P**aciente, **I**ntervención, **C**omparación y **R**esultados). Se centró en personas con obesidad y/o con síndrome metabólico sometidas a una intervención terapéutica con receptores CB de los endocannabinoides. Seguidamente, se ha analizado los resultados obtenidos tras la intervención utilizando parámetros como la disminución de peso y la mejora del estado de salud.

El sistema que se ha empleado es el sistema Mesh. Es un tesoro de términos que representan el contenido de los artículos referenciados en la base de datos. La frase de búsqueda o palabras clave que se han utilizado a raíz de la pregunta PICO para obtener una serie de artículos relacionados ha sido: "(**"Obesity"**[Mesh]) AND (**"Receptor"**[Mesh] OR **"Cannabinoid"**[Mesh] OR **"CB1"**[Mesh])". Posteriormente se hizo una búsqueda análoga en Scopus para encontrar resultados adicionales; queriendo decir que el principal motor de búsqueda fue PubMed. El principal problema de Scopus es que aparecen exactamente los mismos artículos sin incluir ninguno nuevo. Esto puede ser debido a que todavía no hay suficiente información científica sobre este tema.

Además, se limitó la búsqueda de artículos a un período de años algo superior a 10 años (2007 al 2022).

Los criterios de inclusión que se han utilizado para la elección de artículos son:

- Que los participantes tuvieran un diagnóstico de obesidad o de síndrome metabólico.
- Que utilizaran tratamiento basado en cannabinoides.
- Que la población se encontrara en la edad adulta.
- Que estuviera escrito en español o inglés.
- Que la población sea humana.

Los criterios de exclusión que se han utilizado son:

- Que los participantes tuvieran otro trastorno como: enfermedades psicológicas muy graves, cáncer, embarazadas, lactantes, personas que abusen de sustancias o medicamentos que alteren el peso o abuso de tóxicos, sin enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renal o metabólicas, sin cambio de

peso de > 3 Kg en poco tiempo, con cirugía bariátrica o con trastornos de conducta alimentaria.

- Artículos en los que no hubiera acceso al texto completo.
- Artículos duplicados.
- Artículos de ensayos con animales.
- Artículos en los que sólo participaran individuos sanos.

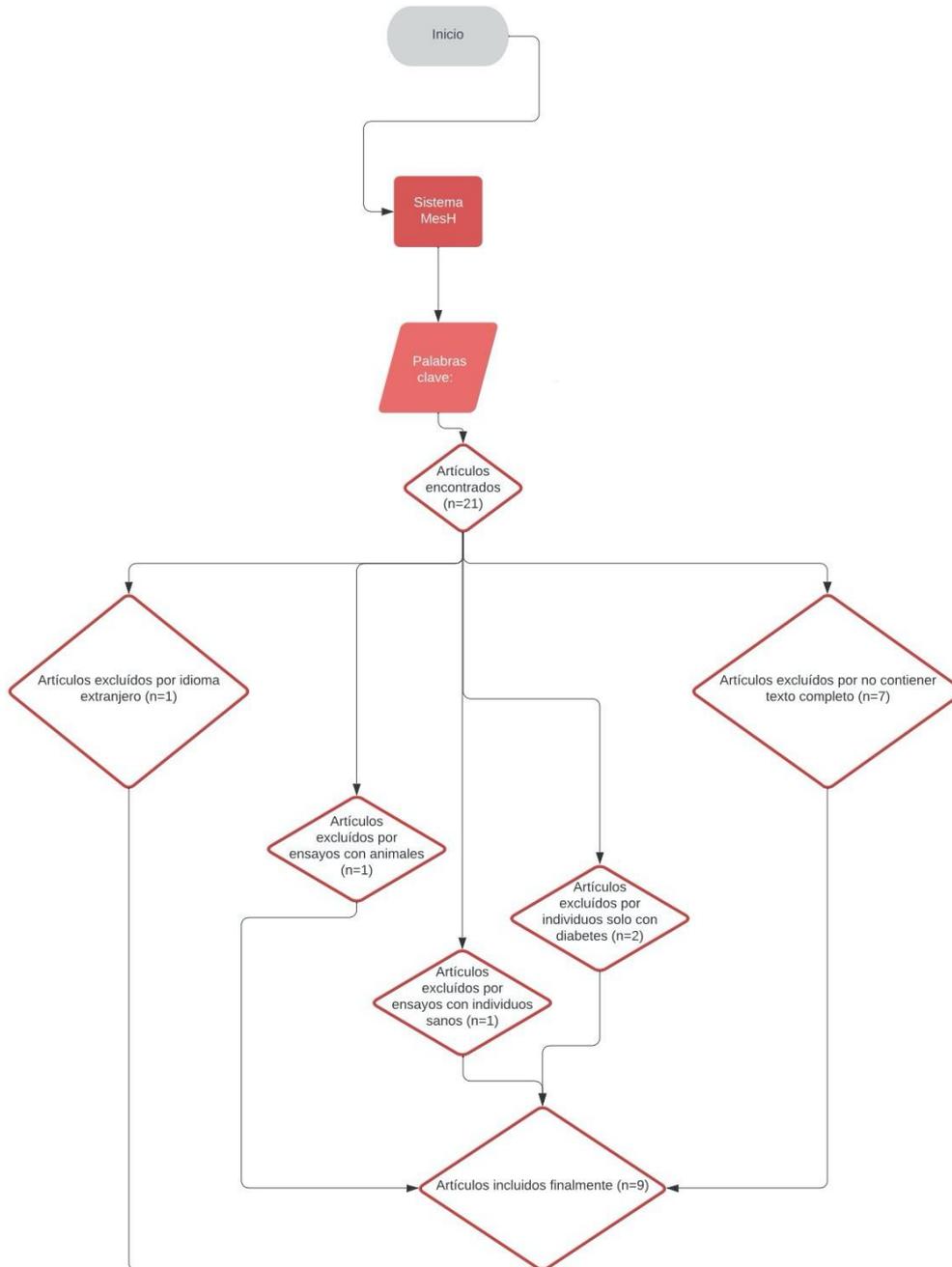


Figura 8 Diagrama de flujo de obtención de artículos en PubMed
Elaboración propia

RESULTADOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática en la que fueron analizados un total de 9 ensayo clínicos. Para que la revisión tenga una buena planificación estructural, se ha elaborado una tabla al principio de todo el proceso para que haya un enfoque más visual y que se entienda de manera más clara los resultados que se han descrito en los artículos y las conclusiones que se ha llegado a partir de estos (**La tabla se encuentra al final de este apartado**).

Teniendo en cuenta el objetivo del trabajo, se han dividido los artículos en base a los tratamientos que se utilizan, tanto farmacológicos como no farmacológicos y los beneficios o perjuicios que se obtienen en este tipo de personas. Así se expone de manera más objetiva e integrada la información de cada artículo.

Comenzando por el análisis descriptivo de los participantes, todos los estudios utilizan una muestra significativa de hombres y mujeres mayores de edad excepto en dos de los artículos en los que la muestra está compuesta únicamente por mujeres con SOP y con obesidad (**20,22**). Seis de los nueve artículos evalúan obesidad (**20,21,22,24,25 y 26**), uno evalúa síndrome metabólico (**27**) y en dos evalúan ambas cosas (**23, 28**).

Respecto a la metodología utilizada en los diferentes estudios, todos ellos son ensayos clínicos, en los que se compara la administración de un tratamiento farmacológico o no farmacológico con endocannabinoides. En siete artículos se compara con un grupo placebo (**22,23,24,25,26,27, y 28**), y en los restantes se utiliza otro fármaco cannabinoide como *taranabant* (**25,26**) o *otenabant* (**24**).

Para la evaluación de los resultados todos los ensayos clínicos incluidos utilizaron las variables peso y circunferencia de la cintura y en tres de ellos se evaluaron además los niveles de glucosa (**20,23,25**)

Se han obtenido relaciones significativas con el tratamiento de *rimonabant* y mejoras en el peso junto con una disminución del perímetro de la cintura, además de un aumento ligero del colesterol HDL y una disminución del colesterol total, LDL y triglicéridos y una reducción de la ALT (**20, 23, 27 y 28**) así como con el uso de otro tipo de tratamientos como *taranabant* (**25,26**) u *otenabant* (**24**). Por el contrario, a pesar de las mejoras significativas obtenidos con este tratamiento, en algunos estudios no encontraron mejoras significativas. No se observó cambios en la progresión de la arteriosclerosis y cambio en el grosor de la arteria (**24**), además, presencié la aparición

de efectos adversos como el aumento de las ideas suicidas **(27)**, recuperación de peso tras dejar el tratamiento **(26)** o incremento de problemas gastrointestinales **(25)**.

Como se ha comentado antes, al igual que el *rimonabant*, otros dos artículos han utilizado otro tratamiento farmacológico con *taranabant* (0.5 mg, 1 mg o 2 mg) para el mismo tipo de personas **(25,26)** y han encontrado los mismos efectos beneficiosos para estas personas además de mejora de la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Todos los artículos han mostrado correlaciones significativas entre una disminución de peso, IMC, circunferencia de la cintura, niveles de glucosa, triglicéridos, HDL, LDL, grasa visceral y ALT (marcador de lesión hepatocelular) y el tratamiento farmacológico con cannabinoides **(20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28)**. Por otro lado, también se muestran correlaciones negativas con la salud mental o problemas gastrointestinales produciendo así correlaciones negativas con el tratamiento **(23, 25,27)**.

Finalmente, se hace una intervención en dos artículos que optan por un método diferente a todos los anteriores **(21,22)**. Utilizan la restricción calórica realizando dietas hipocalóricas y ejercicio o dietas altas y bajas en grasas para evaluar si aumentan o no los endocannabinoides y si altera su expresión o si hay cambios en la zona abdominal o glúteo. Los resultados obtenidos fueron que los obesos poseían mayor concentración de insulina, la anandamida disminuyó, aunque en ayunas fue superior que en el otro grupo y gracias a las dietas utilizadas los endocannabinoides disminuyeron **(21)**. Por otro lado, al inicio FAAH era superior en tejido abdominal que en glúteo y gracias a una restricción calórica hubo cambios en el glúteo **(22)**. En cambio, unida a ejercicio aeróbico el FAAH disminuyó en el tejido abdominal **(22)**.

Autor/a ño	Muestra	Objetivo	Variables que medir/medicione s	Tipo de estudio	Intervención farmacológica/método realizado	Resultados principales
Dawson et al., 2017 (20)	50 mujeres N= 20 obesas N=30 obesas No especifica edad	Determinar si rimonabant y orlistat ofrecen cambios en la alanina aminotransfera sa (ALT)	-Sangre venosa en ayunas -ALT (marcador de lesión hepatocelular -Perfil lipídico e inflamatorio (colesterol total, triglicéridos y HDL) -Insulina sérica, glucosa plasmática y la resistencia a la insulina	Estudios: Ensayos paralelos, aleatorizados y abiertos (estudio 1→20 y estudio 2→ 30 pacientes)	Tiempo de intervención:12 semanas Estudio 1 →Rimonabant (20 mg/día) y metformina (500 mg 3 veces/día) en pacientes con SOP y obesas (IMC>30 kg/m2) Estudio 2 → Orlistat,(120 mg 3 veces/día) metformina (500 mg 3 veces/día) y pioglitazona (45 mg/día) en pacientes con SOP y obesas (IMC>30 kg/m2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. El tratamiento con rimonabant durante 12 semanas→ redujo la ALT, el peso, IMC y mejoró la resistencia a la insulina 2. Reducción de peso y de IMC con orlistat, metformina y pioglitazona, pero sin efectos sobre ALT. 3. El marcador inflamatorio disminuyó con pioglitazona únicamente, pero no se relacionó con cambios en ALT. 4. Sin síntomas psíquicos con el tratamiento con rimonabant. Pero finalmente se retiró del mercado.
Engeli et al., 2014 (21)	Hombres y mujeres de entre 18 a 60 años (n=41) delgados y obesos abandonaron antes de	Determinar si el aumento de grasas en la dieta aumenta los endocannabin oides y se altera su expresión en	Comparación: 2 semanas de dietas isocalóricas bajas y altas en grasas. -Peso, circunferencia de la cintura, grasa	Estudio cruzado aleatorizado y abierto con un período de lavado de 2 semanas	Tiempo de intervención:2 semanas + 2 semanas de lavado Intervención dietética: Se midió el GER (gasto de energía en reposo) durante 45 minutos. Se elaboraron diarios de alimentos de 7 días para establecer los requerimientos calóricos diarios.	<ol style="list-style-type: none"> 1. El peso, la circunferencia de la cintura y la masa grasa fueron similares en todos los períodos. 2. Los obesos tuvieron una concentración de insulina 3 veces mayores en comparación con los delgados. 3. Endocannabinoides plasmáticos en ayunas iniciales disminuyeron con ambas dietas

	<p>finalizar (n=4) fueron excluidos por no cumplir la dieta impuesta (n=8)</p> <p>Mujeres y hombres obesos y delgados en total (n=29)</p>	<p>el músculo esquelético y adiposo.</p>	<p>corporal, muestra de sangre.</p> <p>-Medición de la anandamina plasmática y los araquidonoilglicéridos.</p>		<p>Periodo de preparación (30 % de grasas)</p> <p>Comparación periodo de HFD (>40 % grasas) y LFD /20 % grasas) con un período de lavado de 2 semanas.</p>	<p>4. La anandamida disminuyó con las comidas de prueba altas o bajas en grasas en los dos grupos. En ayunas fue mayor en obesos, los AG fueron similares</p> <p>5. En el músculo esquelético se redujo por el HFD, pero la obesidad no afectó a la expresión de los genes musculares.</p>
<p>You et al., 2011 (22)</p>	<p>Mujeres obesas de 59 +- 1 año (n=30)</p>	<p>Determinar si niveles de expresión del CB1 y la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) son diferentes en el tejido adiposo abdominal y</p>	<p>-Mediciones de la capacidad aeróbica máxima</p> <p>-Muestras de tejido adiposo subcutáneo abdominal y glúteo</p> <p>-Medición de la expresión de genes CB1 y FAAH</p>	<p>Estudio aleatorizado</p>	<p>Tiempo de intervención: 20 semanas</p> <p>3 intervenciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Restricción calórica (1) -Restricción calórica + ejercicio aeróbico (2) -Restricción calórica + ejercicio aeróbico de intensidad (3) 	<p>1. Al inicio FAAH > en tejido abdominal que en glúteo.</p> <p>2. Después con la intervención de restricción calórica (1) no cambió la abdominal pero sí glúteo.</p> <p>3. (2) y (3) solos no cambió la expresión del gen CB1 y FAAH del tejido adiposo. Pero combinados (2 +3) si disminuyó FAAH en tejido adiposo abdominal.</p>

		glúteo y si la dieta hipocalórica y el ejercicio influyen en mujeres obesas.	-Medición de altura, peso, circunferencia de la cintura, masa magra, IMC.			
O'Lear y et al., 2011 (23)	Mujeres y hombres obesos y/o con síndrome metabólico (n=660) No especifica la edad	Determinar si los pacientes obesos se benefician del tratamiento con rimonabant en términos de progresión de la aterosclerosis carotídea.	-Muestras de sangre durante la aleatorización, evolución de los lípidos y glucosa en sangre. -Pruebas de laboratorio para ver la seguridad de la arteria y su progresión.	Estudio AUDITOR (Prospectivo, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado)	Tiempo de intervención: Examinados cada 6 meses. Interrupción en 2008 30 meses en total Tratamiento con 20 mg de rimonabant 1 vez al día O placebo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento con rimonabant: reducción de peso y cc cintura comparado con el de placebo. No hubo diferencias en la progresión de la arteriosclerosis y cambio en el grosor de la arteria. 2. Pérdida del 5% del peso corporal durante un período de 30 meses con rimonabant es insuficiente para modificar la progresión de la aterosclerosis en la arteria carótida en pacientes obesos con síndrome metabólico.
Aronne et al., 2012 (24)	Participante de 18 a 70 años Ensayo 1: MN-1019 Mujeres y hombres	Evaluar la eficacia y seguridad del Otenabant en pacientes obesos con	-Peso (Kg) en una báscula calibrada	Estudios aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo de CP-945598 o Otenabant	Tiempo de intervención: 2 ensayos: 2 años 1 ensayo: 1 año Interrupción el 3-11-2008 → Pfizer suspendió los ensayos. Cambio en el perfil de riesgos y beneficios de los medicamentos	<ol style="list-style-type: none"> 1. El peso medio y el IMC al inicio del estudio fueron similares entre los grupos y ensayos. Los niveles de glucosa, la duración media de la diabetes y las mediciones medias de HbA_{1c} al inicio también fueron similares

	<p>obesos (n=1663) Aleatorizados (n=1253)</p> <p>Ensayo 2: NA-1025 Mujeres y hombres obesos (n=3931) Aleatorizados (n=2536).</p> <p>Ensayo 3: DM-1022 Mujeres y hombres obesos (n=1919) Aleatorizados (n=975)</p>	<p>sobrepeso y diabéticos.</p>			<p>relacionados con el receptor CB1. Solo información mas allá del mes 18 (ensayo 1) y mes 20 (ensayo 2)</p> <p>1. Registro de alimentación y actividad física de 7 días después de la primera visita y recibieron la dosis del fármaco después de la 2ª visita.</p> <p>2. Consejos sobre un programa de pérdida de peso sin fármacos durante los primeros 6-9 meses del ensayo.</p> <p>- déficit de 500 a 750 kcal/día, una actividad física (objetivo de caminar durante 60 a 90 min/día) y un simple consejo cognitivo-conductual de modificación del estilo de vida.</p> <p>Intervención farmacológica: CP-945,598 10 mg poqd, CP-945,598 20 mg poqd o placebo.</p>	<p>entre los grupos de tratamiento en el ensayo 3.</p> <p>2. CP-945,598: Mayor pérdida de peso relacionada con la dosis en comparación con el placebo en cada uno de los 3 ensayos</p> <p>3. En los ensayos los participantes que consumieron 10 mg de CP-945,598 lograron una pérdida de peso de al menos 5 %.</p> <p>4. Más pérdida de peso si consumieron 20 g de CP-945,598. Se redujo la cc de la cintura.</p> <p>5. Los cambios de glucosa disminuyeron, el colesterol HDL aumentó, el LDL disminuyó y los TG disminuyeron.</p> <p>6. Seguridad: Ensayo 1: infarto de miocardio en una paciente con cáncer de ovario. Ensayo 2: obesidad mórbida y apnea. Ensayo 3: muerte natural</p>
--	---	--------------------------------	--	--	---	--

Kipnes et al., 2010 (25)	Mujeres y hombres de 18 a 75 años obesos (n=1553) Aleatorizados 623 1 interrumpió el estudio.	Evaluar la seguridad y efecto del taranabant en pacientes obesos o con sobrepeso y con DM2	-Medición de glucosa -Uso de metformina	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Tiempo de intervención: 52 semanas Período de seguimiento posterior de 28 días. 21-11-2006 al 22-05-2007. 0,5, 1 o 2 mg de taranabant 1 vez/día o placebo + régimen dietético	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mayor reducción de peso en pacientes con tratamiento de taranabant de 1 y 2 mg que los de placebo después de la semana 36. 2. Mejora de glucosa en pacientes con obesidad o sobrepeso y DM2. 3. Después de la semana 52, aumentaron problemas gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea y se recuperó peso. 4. Reducciones de HbA1c durante las primeras 24 semanas con tratamiento de taranabant 1 y 2 mg. <p>Entre las semanas 36 y 52 se redujo triglicéridos, cc de la cintura, presión arterial.</p>
Wadden et al., 2012 (26)	Mujeres y hombres de 18 a 65 años obesos (n=784)	Evaluar la combinación de taranabant y modificación del estilo de vida	-	Estudio aleatorizado, controlado con placebo	Tiempo de intervención: 63 semanas Fase de LCD (6 semanas) Fase de mantenimiento (52 semanas) Fase de seguimiento (28 días) Fase LCD: Reuniones con DN Medicamentos: Placebo, taranabant 0,5, 1 o 2 mg una vez al día	<ol style="list-style-type: none"> 1. Principales → (i) mantuvieron ≥75 % de la pérdida de peso alcanzada durante el período LCD; y (ii) mantuvieron una pérdida ≥5% de su peso corporal inicial medido desde el comienzo del período LCD. 2. Fase LCD: La pérdida de peso se asoció con reducción en la cc, presión arterial, LDL y colesterol total. También se redujo la glucosa en sangre en ayunas, la insulina y los triglicéridos. El único cambio desfavorable se observó en el colesterol HDL, que disminuyó. 3. Fase de mantenimiento: Perdiendo peso durante las primeras 8 semanas (que combinó

					Fase de mantenimiento: Evitar la recuperación de peso que se había observado en otros estudios. Durante 4 semanas. 1ª semana 800-1000 kcal, 2ª semana 1200 kcal, y dieta de mantenimiento en las últimas 2 semanas. FA: 1,3	los fármacos y estilo de vida) y mantuvieron su pérdida hasta la semana 28. A partir de entonces, recuperaron peso.
Deprés et al., 2008 (27)	Mujeres y hombres mayores de 18 años que rondan los 49-50 años obesos (n=641)	Determinar el efecto del rimonabant sobre la dislipemia (TG, HDL, colesterol y adiposidad)	-	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos ADAGIO-Lipids	Tiempo de intervención: 12 meses/1 año Placebo o rimonabant 20 mg/d	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tto con rimonabant: Aumento en los niveles de HDL y reducciones de TG en comparativa con el placebo. Comenzó a observarse después de 6 meses de tto. 2. La reducción de TG se relaciona con la pérdida de peso 3. La relación de colesterol total y HDL mejoró en pacientes que recibieron rimonabant. 4. Reducción mayoritaria de la grasa visceral que subcutánea. Mejoró todos los parámetros. <p>Efectos adversos graves: IDEAS SUICIDAS</p>
Nissen et al., 2008 (28)	Mujeres y hombres mayores de 18 años obesos	Determinar el efecto del rimonabant en pacientes con obesidad abdominal y	-Examen IVUS (arteria) Cálculo del porcentaje de volumen de arteroma.	Ensayo controlado aleatorizado de STRADIVARIUS Estudio prospectivo, multicéntrico,	Tiempo de intervención: 18 meses-20 meses Placebo o rimonabant 20 mg/d	<ol style="list-style-type: none"> 1. El principal parámetro de eficacia fue el cambio en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV); el parámetro de eficacia secundario fue el cambio en el volumen de ateroma total normalizado (TAV).

	(n=839) (al inicio) Mujeres y hombres obesos (n=676) (al finalizar) 2/3 masculino 1/3 femenino	su progresión de la arterosclerosis		aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo		Los pacientes tratados con rimonabant tuvieron una mayor reducción en el peso corporal y una mayor disminución en la circunferencia de la cintura, los niveles de HDL aumentaron y los triglicéridos disminuyeron.
--	--	-------------------------------------	--	---	--	--

DISCUSIÓN

El principal objetivo de esta revisión sistemática es aclarar el papel de los endocannabinoides en personas con obesidad y síndrome metabólico por lo que se consideró interesante analizar una serie de artículos para observar si tanto los tratamientos farmacológicos como los no farmacológicos utilizados beneficiaban o perjudicaban a estos usuarios.

De manera más detallada y tomando en cuenta los resultados de los artículos estudiados, se procederá a sacar las principales conclusiones referentes al ámbito de estudio, teniendo en cuenta las hipótesis y las preguntas de investigación planteadas en un principio.

Dando respuesta a la pregunta de investigación planteada en la que se pretendía conocer si las personas obesas y/o con síndrome metabólico sometidas a una intervención terapéutica con receptores de los endocannabinoides disminuían de peso o cambian otra serie de parámetros relacionados, podemos concluir que en cierta medida es así, ya que los fármacos estudiados sí que realizaban esa función pero actualmente no se utilizan porque tienen efectos secundarios perjudiciales para la salud física y mental de las personas, a excepción del *orlistat* ya que no pertenece al grupo de antagonistas endocannabinoides **(29)**.

La conducta de ingesta de las personas con obesidad y/o síndrome metabólico es muy importante actualmente y además, va cambiando a lo largo del tiempo. Estos usuarios suelen ofrecer una gran impulsividad para comer, ansiedad, síntomas de abstinencia o cambios sociales cuando consumen el alimento. Todo ello puede estar muy relacionado con la nutrición, pero también con la fisiología, psiquiatría y psicología, siendo de gran interés los cambios neurobiológicos al nivel de la liberación de dopamina en el núcleo de accumbens y la amígdala **(11)**.

Como actualmente no hay suficiente evidencia científica sobre los cambios del sistema nervioso y la adicción con la comida o conducta de ingesta, hay autores que proponen asociaciones con ese mecanismo y los endocannabinoides, siendo los que pueden producir efectos en el apetito, la saciedad y, por consiguiente, cambios en el peso **(11)**.

Lo que obtiene mayor importancia es que los endocannabinoides están formados por receptores CB1, que son los ofrecen beneficios para la reducción de peso junto con otra serie de parámetros en este tipo de personas **(11)**.

Lo que se esperaba encontrar con estos antagonistas del receptor CB1 era una mejoría en las personas con obesidad y/o síndrome metabólico y no encontrarse a penas con ningún efecto secundario perjudicial para la salud. Gracias a ellos, con *rimonabant* se ha observado un progreso positivo en el peso principalmente, pero, por otro lado, aumentaba los problemas psiquiátricos graves a dosis elevadas y en 2008 se suspendió **(16)**. Con *taranabant* también se observó los mismos efectos positivos, pero, aumentaron los problemas del sistema nervioso y tras múltiples ensayos realizados por Merck & Co. se estableció que no ayudaba a tratar la obesidad **(17)**. *Orlistat* en cambio, a pesar de sus efectos secundarios (gastrointestinales) beneficia a estas personas **(18)**.

Se ha obtenido gran información científica a lo largo de la historia y se han realizado múltiples ensayos clínicos con estos receptores endocannabinoides. Los que han sido incluidos en la revisión son: *rimonabant*, *taranabant* y *otenabant*.

Los resultados encontrados tras la intervención con *rimonabant* se observan en cuatro de los nueve artículos estudiados y van en línea con la hipótesis planteada **(20,24, 27 y 28)**.

Se muestra que el *rimonabant* redujo ALT en mujeres obesas con SOP. Esto sugiere que el efecto del *rimonabant* sobre ALT fue independiente de la pérdida de peso y este cambio de ALT se correlaciona con una reducción en la resistencia a la insulina. Se observó cambios tanto en la resistencia a la insulina como de peso y esto explica que no se ve claro si esa resistencia a la insulina se redujo con el fármaco o a través de la pérdida de peso, ya que hay muchos cabos sueltos **(20)**.

Además, *rimonabant* redujo peso, obesidad abdominal y mejoró componentes del síndrome metabólico, siendo este un riesgo de aumentar la arteriosclerosis. Sin embargo, se detecta que para mejorar la arteriosclerosis en la arteria carótida en un período de 30 meses, el tratamiento con *rimonabant* es insuficiente y esto se explica gracias a que gran parte de los pacientes recibían medicamentos para disminuir la presión arterial y por ello no se encontró efecto con el fármaco **(24)**. Por otro lado, da ideas suicidas a largo plazo por lo que no es recomendable su tratamiento y puede ser debido a que no hay suficiente conocimiento científico sobre el fármaco y los efectos adversos que puede causar, porque la dosis administrada no es la adecuada o es muy

elevada para la muestra elegida **(27)** o porque la inclusión de los participantes no fue la adecuada **(28)**.

Además del rimonabant, también se utiliza en otros dos artículos otro tratamiento farmacológico conocido como *taranabant* para el mismo tipo de personas **(25,26)** y se han observado los mismos beneficios de pérdida de peso y circunferencia de la cintura como con *rimonabant* además de una mejora de la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), porque los usuarios también eran diabéticos. Sin embargo, incluso aumentando la dosis del fármaco, los efectos fueron prácticamente idénticos con respecto a la mejora de glucosa y esto se puede ser debido a que el grupo observado era prácticamente igual al placebo. En cambio, con la misma intervención farmacológica se encuentran efectos negativos como problemas gastrointestinales **(25)**, como por ejemplo náuseas, vómitos y diarreas y puede ser debido a que la dosis administrada es más elevada de lo necesaria para el paciente. En el otro artículo **(26)**, el dato desfavorable que se observó fue la disminución del HDL y el aumento de peso eliminando el tratamiento pudiendo interpretarse este último dato a lo que les ocurre a las personas fumadoras cuando dejan de fumar.

Al igual que el *rimonabant* y *taranabant*, uno de los artículos menciona el tratamiento farmacológico con *otenabant* **(24)** que hace la misma función que estos, bajar de peso. Aunque la dosis no sea la misma, ya que a menos dosis 10 mg ya se logró una pérdida de peso y con 20 mg se empezó a notar una disminución del perímetro de la cintura, se puede interpretar que, a mayor dosis, mayor progresión en los parámetros. En cambio, con la misma dosis que *rimonabant* **(27,28)**, se produjeron algunas pérdidas, pudiendo ser debido a que no se hizo una buena aleatorización de los participantes.

Todos estos fármacos muestran prácticamente los mismos beneficios e inconvenientes porque son antagonistas del receptor endocannabinoide CB1. Se han dado a conocer gracias a los múltiples ensayos en humanos a lo largo de los años y se ha llegado a concluir que su principal finalidad es la pérdida de peso y por ello se muestran esos efectos beneficiosos en las personas obesas y/o con síndrome metabólico.

Como se ha dicho en múltiples ocasiones, el sistema endocannabinoide y principalmente los receptores, están relacionados con la obesidad. Una gran actividad de este sistema contribuye a que la obesidad se relacione con una dieta rica en grasas, pero, gracias a los antagonistas del receptor CB1 producen que se disminuya el apetito y por tanto la ingesta para así disminuir peso.

Hay autores que proponen una asociación entre el mecanismo del sistema nervioso en relación con la comida y los endocannabinoides. Estos son de naturaleza lipídica y muestran semejanzas con los fitocannabinoides y por lo tanto diferentes estudios, que uniéndose a los receptores CB1, generan múltiples efectos en la vía homeostática reduciendo así la ingesta, y por lo tanto también el apetito y la saciedad **(11)**.

En base a todos los estudios planteados, los múltiples intentos que utilizan estos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central reducen el apetito y disminuyen el peso y otra serie de variables en la analítica, pero igualmente han dado malos resultados siendo imposible separar los efectos beneficiosos de los perjudiciales **(11)**.

Por ello, el tratamiento para pacientes con obesidad y/o disminuir el riesgo de poseer síndrome metabólico es la reducción de la ingesta calórica aplicando ciertas medidas dietéticas y la práctica deportiva. Sin embargo, algunos pacientes necesitan un plus de ayuda por lo que necesitan fármacos que sean útiles y no produzcan efectos adversos o que sean mínimos, y por ello actualmente se comercia *Orlistat*.

Por ello, ante los múltiples efectos perjudiciales de estos fármacos endocannabinoides (rimonabant, taranabant y otenabant), como alternativa se ha descrito otro tratamiento farmacológico conocido como *Orlistat*. Es un fármaco que no contiene componentes cannabinoides y que tiene la misma función que los mencionados anteriormente. Se utiliza para el tratamiento de pacientes obesos y es necesario que esté asociado a una dieta hipocalórica. Para evitar efectos adversos, se incluye una disminución de ingesta de grasas y el aumento de frutas y verduras en la dieta. Si no se ha logrado una pérdida de peso de al menos 5% con respecto al peso inicial, el tratamiento se interrumpe **(30)**. Su uso también da lugar a una reducción de peso e IMC sin tener que utilizar receptores endocannabinoides, por eso, actualmente es el único tratamiento que se utiliza contra la obesidad **(20)**. También hay que tener en cuenta, que las personas que intervienen son además de obesas, diabéticas con su tratamiento correspondiente y por tanto se han observado diferencias en ALT con respecto al rimonabant, ya que no ha sufrido efectos sobre este marcador hepatocelular, pero no se ve claro si esa resistencia a la insulina se redujo con el fármaco o a través de la pérdida de peso. Además, otro aspecto importante a considerar es que a todas las usuarias evaluadas fueron mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y obesidad, pudiendo influir estas condiciones en los resultados encontrados.

Para finalizar, debido a los riesgos que muestran el uso de fármacos cannabinoides, la dificultad para mantener en el tiempo los resultados obtenidos y la necesidad de la inclusión de medidas dietéticas y práctica deportiva, es de especial importancia el uso de otro tipo de intervenciones, como la educación nutricional, que nos permitan mejorar la adherencia y la integración de las medidas terapéuticas en el día a día de estos pacientes.

Otra propuesta alternativa como tratamiento no farmacológico es la conocida como el método del plato o “Plato de Harvard”, siendo más sencillo para estos usuarios realizar comidas más saludables y mantener esa reducción calórica para perder peso junto con ejercicio sin que sea necesario la utilización de fármacos **(29)**.

El plato de Harvard o método del plato es una herramienta visual para comer de forma sana y equilibrada elaborada por el departamento de salud pública de la universidad de Harvard el año 2014, basada en la evidencia científica más reciente, la cual remarca que seguir una dieta basada en vegetales, grasas saludables, cereales integrales y proteínas, reduce el riesgo de padecer enfermedades crónicas y aumento de peso a largo plazo **(29)**.

Se trata de dividir el plato de nuestras comidas principales (comidas y cenas) de la siguiente manera:

1. **El 50% del plato** debe estar compuesto por **vegetales** (ya sean crudos en forma de ensalada o bien hervidos, salteados, o triturados en forma de puré).
2. **El 25%** debe estar constituido por alimentos ricos en hidratos de carbono como las **legumbres**, los **tubérculos** o los **cereales** como la pasta o el arroz (preferiblemente integrales).
3. **El 25%** restante, en forma de **alimentos proteicos**: huevo, pescado o carne blanca, o bien, opciones vegetarianas como el tofu, el seitán o el tempeh.



Figura 9 Ejemplo de elaboración del “Plato de Harvard”

Elaboración propia

Llegados a este punto, una de las limitaciones sobre el trabajo ha sido el poco estudio científico que se ha realizado a lo largo de los años y todos los ensayos clínicos obtenidos han llegado a la misma conclusión: “el tratamiento a largo plazo da problemas y no benefician a las personas”. Por otro lado, sí que se sigue investigando tratamientos farmacológicos para las personas obesas y con síndrome metabólico pero sin contenido cannabinoide.

CONCLUSIONES

Actualmente el conocimiento que se tiene sobre el cannabis es general, pero no muchas personas conocen que se ha utilizado para las personas obesas en el ámbito medicinal. Aun así, no existe todavía una gran evidencia científica sobre los endocannabinoides y su efecto en el cuerpo y por ello se necesita mucho más avance que permita profundizar aún más en las aplicaciones terapéuticas.

El uso recreativo del cannabis es bastante accesible para las personas y puede llegar a acarrear múltiples problemas y el uso medicinal requiere un respaldo sanitario que garantice tanto eficacia como seguridad, teniendo en cuenta sus efectos adversos.

El tratamiento farmacológico puede servir de ayuda a personas que no han obtenido beneficios con otro tipo de tratamientos, pero es esencial dialogar con profesionales antes de utilizarlo. Si la persona no se siente bien consigo misma, es primordial establecer contacto con un psicólogo y un nutricionista, que trabajen mano a mano en un equipo multidisciplinar. Una buena educación nutricional debería de ser lo necesario para ayudar a estas personas, intentando disminuir el uso de fármacos potencialmente adictivos.

REFERENCIAS

1. García Carrión MC. Salud mental y adicciones. Facultad Enfermería, Fisioterapia y Podología UCM. 2020.
2. El cannabis y el sistema endocannabinoide. Fundación CANNA. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/el-cannabis-y-el-sistema-endocannabinoide>
3. Guzmán Pastor M, Galve Roperh I. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. En: Avances en neurociencia: neurotransmisores y patologías nerviosas. Real Academia Nacional de Farmacia. 2009; p. 177–93. Disponible en: http://www.demeter.org.es/pdf/investi_a/Endocannabinoides.Un_nuevo_%20sistema_d_e_comunicacion_en_el_cerebro.Guzman_Galve_RANF_2008.pdf
4. SELECCIONES VETERINARIAS | i. [cited 2022 May 2]; Available from: www.imavat.org
5. Hinojosa Becerra M, Marín-Gutierrez I. El descubrimiento del cannabidiol, el principal componente del cannabis. Cannabis Magazine. Junio 2017; p. 99–105. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Monica-Hinojosa-Becerra/publication/317237790_El_descubrimiento_del_cannabidiol_el_principal_componente_del_cannabis/links/592d9d130f7e9beee72d1234/El-descubrimiento-del-cannabidiol-el-principal-componente-del-cannabis.pdf
6. Bobes García J, Calataf Far A. Monografía Cannabis. Adicciones. 2000; 12: Suplemento 2.
7. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Cannabinoids. 2006;(1) 1::10–4. Disponible en: https://www.cannabis-med.org/data/pdf/es_2006_01_2.pdf
8. Antonio D, Paragano J, Abdala A, Vilariño JO, Magallanes CH, Grasió JC, et al. Sistema endocannabinoide, obesidad y síndrome metabólico. Rev CONAREC. Noviembre-Diciembre 2006; (22), 87:224-237. Disponible en: https://www.academia.edu/14848995/Sistema_endocannabinoide_obesidad_y_s%C3%ADndrome_metab%C3%B3lico

9. Romero C E, Guadalupe B, Zamora I, Bilbao T, et al. Regulación de la ingesta de alimento: una aproximación al sistema endocannabinoide. *Introducción Sistema endocannabinoide. Vitae: Academia Biomédica Digital.* 2015; 61: 1-10. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=5084&rv=117
10. Millán-Guerrero RO, Isais Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversia. *Gac Med Mex.* 2019; 155 (5): 508-512. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90078>
11. Morales Basto JP, Poveda Espinosa E. Efectos del consumo de marihuana en adultos sobre la ingesta y el metabolismo de los nutrientes: una revisión. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* Septiembre 2017; 21(3): 280-292. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452017000300010&lng=es. <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.21.3.328>.
12. Prevención de la Obesidad. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
13. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol MEd (Maywood).* Abril 2015; 230(4):225–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15792943/>
14. Vemuri VK, Janero DR, Makriyannis A. Pharmacotherapeutic targeting of the endocannabinoid signaling system: Drugs for obesity and the metabolic syndrome. *Physiology & behavior.* Marzo 2008 ;93(0):671-686. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681125/>
15. Tucci Sonia A, Kirkham Tim C. Relaciones entre el sistema endocannabinoide y apetito: nuevos horizontes en el manejo de la obesidad. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2004; 2(3) :2-9. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102004000300002&lng=es.

16. Callado Luis. Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis. Cannabis: usos, seguridad jurídica y políticas. 2012; 201: 75-86. Disponible en: https://www.ararteko.eus/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf
17. Koch L. Taranabant no longer developed as an antiobesity agent. Nature Reviews Endocrinology. 2010;6(6):300. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2010.56>
18. Orlistat. Vidal Vademecum. 2015. Disponible en; <https://www.vademecum.es/principios-activos-orlistat-a08ab01>
19. Prospecto: información para el usuario Orlistat Sandoz 120mg cápsulas duras. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/78962/78962_p.pdf
20. Elshewehy AMM, Dakroury Y, Ahmed L, Atkin SL, Sathyapalan T. Endocannabinoid receptor blockade reduces alanine aminotransferase in polycystic ovary syndrome independent of weight loss. BMC Endocr Disord. 2017; 17(1):41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705172/>
21. Engeli S, Lehmann AC, Kaminski J, Haas V, Janke J, Zoerner AA, et al. Influence of dietary fat intake on the endocannabinoid system in lean and obese subjects. Obesity (Silver Spring, Md). 2014;22(5): E70-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616451/>
22. You T, Disanzo BL, Wang X, Yang R, Gong D. Adipose tissue endocannabinoid system gene expression: depot differences and effects of diet and exercise. Lipids in health and disease. 2011;10: 194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035053/>
23. O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, Després JP, Deanfield JE, Brown MW, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. Heart (British Cardiac Society). 2011;97(14):1143–1150. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610270/>
24. Aronne LJ, Finer N, Hollander PA, England RD, Klioze SS, Chew RD, et al. Efficacy and safety of CP-945,598, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, on

weight loss and maintenance. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2011;19(7):1404–1114.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293451/>

25. Kipnes MS, Hollander P, Fujioka K, Gantz I, Seck T, Erondou N, et al. A one-year study to assess the safety and efficacy of the CB1R inverse agonist taranabant in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(6):517–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518807/>

26. Wadden TA, Fujioka K, Toubro S, Gantz I, Erondou NE, Chen M, et al. A randomized trial of lifestyle modification and taranabant for maintaining weight loss achieved with a low-calorie diet. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2010;18(12): 2301–2310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379151/>

27. Després JP, Ross R, Boka G, Alméras N, Lemieux I. Effect of rimonabant on the high-triglyceride/ low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat: the ADAGIO-Lipids trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009; 29(3): 416–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112166/>

28. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(13): 1547–1560. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387931/>

29. Azanza JR, Palacio P, Sádaba B, Caballero E. Vista de ORLISTAT. *Rev Med Univ Navarra*. 1999; 43(3): 54-61. Disponible en: <https://revistas.unav.edu/index.php/revista-de-medicina/article/view/6685/5867>

30. El Plato para Comer Saludable (Español). La fuente de nutrición. Escuela de Salud Pública TH Chan de Harvard. 2015. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/spanish/>

Anexo I Sistema endocannabinoide

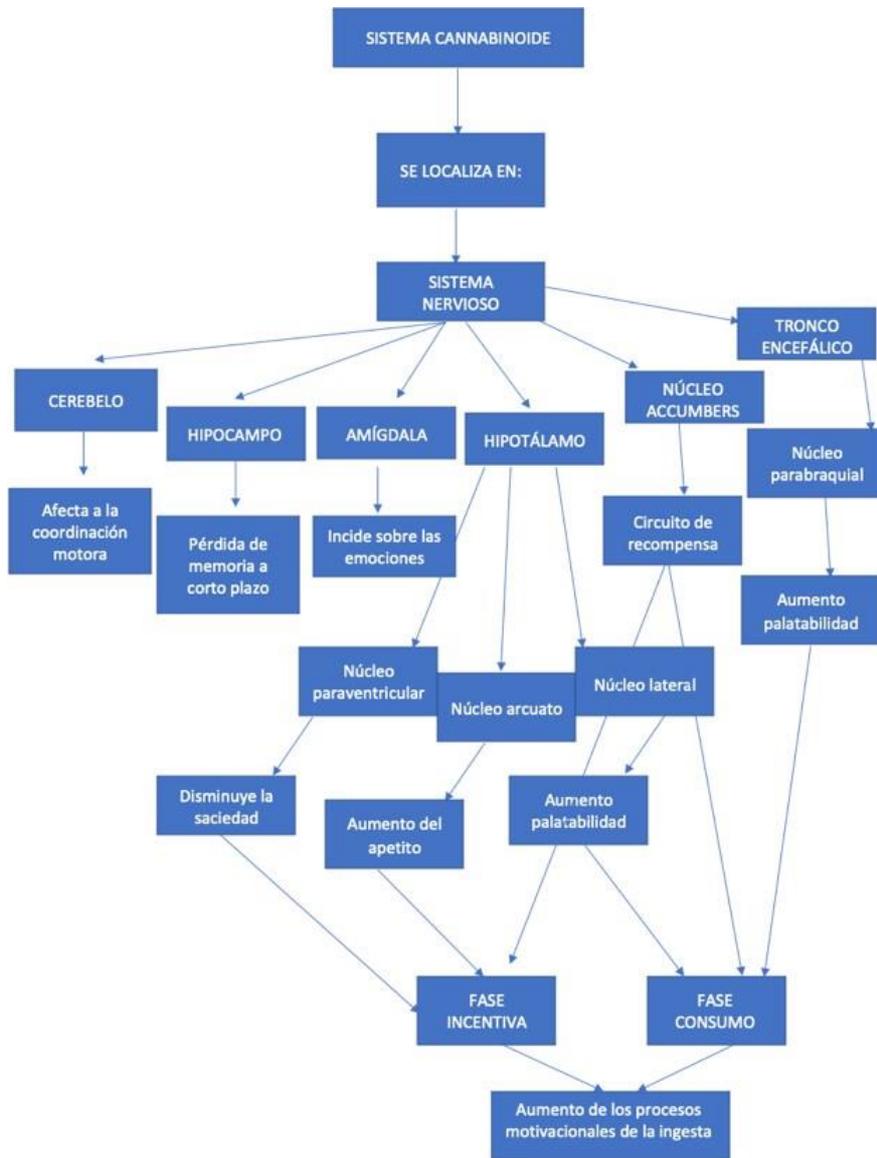
CANNABINOIDE	RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD	EFECTO
SEC	CB1, TRPV1	Cerebro y terminales nerviosas	Dolor y migrañas	Inhibe la liberación del glutamato, reduce el calcio intracelular, promueve vasodilatación, y función sistólica conservada. Estimula la producción de capsaicina.
CANNABIDIOL	CB1, CB2, GPR55, FAAH	Cerebro y tallo cerebral	Epilepsia	Receptor de 5-HT1A y receptor de glicina alfa3 y alfa1, así como de calcio intracelular.
	CB1	Cerebro	Traumatismo craneoencefálico grave y enfermedad vascular cerebral	Inhibe la liberación del glutamato
	CB1	Tracto gastrointestinal	Trastornos digestivos	Activa músculo liso y secreción de líquidos digestivos.
	CB1,		Alteración del sueño	Neuromodula
	CB1,CB2	Hígado y páncreas	Obesidad mórbida y diabetes	Resistencia a la insulina
	CB1, CB2		Cáncer	Retarda proceso de proliferación celular y angiogénesis
	AEA disminuye y 2-AG aumenta	Eje hipotalámico-pituitario	Respuesta inmediata del estrés	Plasticidad sináptica y memoria.
CANNABIDIOL		Disminuye la actividad de la amígdala izquierda	Ansiedad	
THC		Alteración en áreas límbicas y corticales	Psicosis	
	CB1,CB2	Inhibe la microglía	Enfermedad de Alzheimer	Neuroprotección a través del factor neurotrófico
	CB1,CB2, AEA, 2AG	Ganglios basales	Enfermedad de Parkinson	Modula la señalización de la dopamina
	CB1,CB2, FAAH	Corteza/hipocampo	Enfermedad de Huntington	Disminución de la función del receptor ECS
THC Y CBD	CB1,CB2	Médula espinal y tallo cerebral	Esclerosis múltiple	Epasticidad y dolor

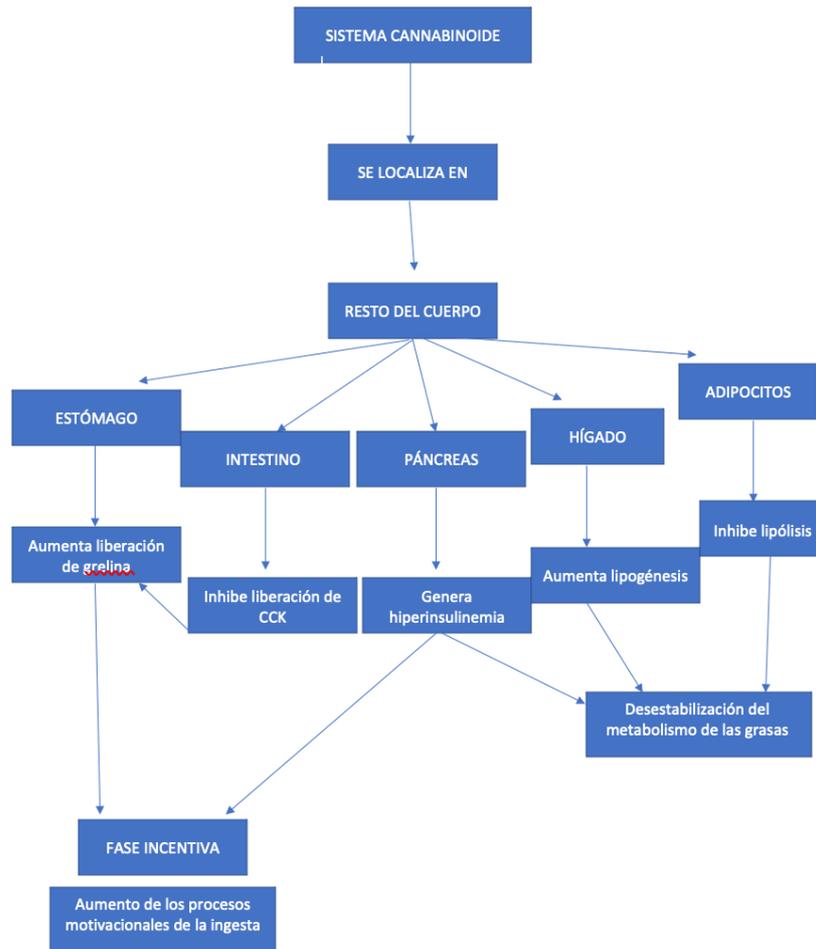
SEC: Sistema endocannabinoide, THC: delta-9-tetrahidrocannabinol, CB: receptor acoplado a proteína G, CBD: cannabidiol, CB2: receptor de cannabinoides tipo 2, 2AG: ligando 2-araquidonoilglicerol, TRPV1: receptor transitorio potencial vanilloid-1, AEA: N-araquidonoiletanolamina, FAAH: amida hidrolasa de ácidos grasos.

Tabla 1. Sistema endocannabinoide

Elaboración propia

Anexo II: Esquema de la acción de los cannabinoides en el organismo





Esquema de la acción de los cannabinoides en el organismo

Elaboración propia

Anexo III: Aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides

NOMBRE	EFEECTO	APLICACIÓN TERAPÉUTICA	IMAGEN
Sativex	Analgésico, hipomotilidad, antiespasticidad	Dolor, esclerosis múltiple	
Marinol	Inhibición de la emesis y estimulación del apetito	Quimioterapia de cáncer y sida	
Cesamet	Inhibición de la emesis y estimulación del apetito	Quimioterapia de cáncer y sida	
Acompla o rimonabant	Inhibición de la ingesta y aumento del catabolismo	Obesidad	
Taranabant	Inhibición de la ingesta y aumento del catabolismo	Obesidad	Agonista inverso o antagonista
Otenabant	Inhibición de la ingesta y aumento del catabolismo	Obesidad	Agonista inverso o antagonista
Orlistat o Xenical	Inhibición de la ingesta y aumento del catabolismo	Obesidad	 Tabla 2: Aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides <i>Elaboración propia</i>

