



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Revisión

Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma

S. Pinar-Sueiro^a, R. Rodríguez-Puertas^b y E. Vecino^{a,*}

^a Departamento de Biología Celular e Histología, Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE), Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Vizcaya, España

^b Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de julio de 2010

Aceptado el 10 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Cannabinoides

Células ganglionares de la retina

Glaucoma

Glutamato

Neuroprotección

WIN 55212-2

R E S U M E N

Introducción: El glaucoma es una neuropatía óptica lentamente progresiva que constituye una de las principales causas de ceguera legal en el mundo. Actualmente existe un limitado grupo de fármacos tópicos para su manejo médico, siendo necesario enfocar la investigación hacia nuevos horizontes terapéuticos como el potencialmente útil grupo de los agonistas de cannabinoides.

Objetivo: Revisar a través de la literatura científica actual, los efectos beneficiosos a través de distintas vías de administración de los cannabinoides para la neuropatía óptica glaucomatosa.

Desarrollo: Los receptores de cannabinoides han demostrado una amplia expresión en los tejidos oculares implicados en la regulación de la tensión ocular, así como en las capas internas de la retina. Mediante la activación de receptores específicos CB1, CB2 y vías aún no bien conocidas, los agonistas de cannabinoides han demostrado un claro efecto hipotensor ocular, así como un probado efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina en estudios experimentales.

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

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

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cannabinoid applications in glaucoma

A B S T R A C T

Introduction: Glaucoma is a slowly progressive optic neuropathy that is one of the leading causes of legal blindness throughout the world. Currently there is a limited group of topical

Keywords:

Cannabinoids

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.vecino@ehu.es (E. Vecino).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ofthal.2010.11.015

Retinal ganglion cells
 Glaucoma
 Glutamate
 Neuroprotection
 WIN 55212-2

drugs for the medical treatment of glaucoma is currently limited, and research needs to be focused on new therapeutic horizons, such as the potential usefulness of the cannabinoid agonists for the treatment of glaucoma.

Aim: To review the current scientific literature related to the beneficial effects derived from the different ways of administration of cannabinoids indicated for the glaucomatous optic neuropathy.

Development: Cannabinoid receptors have shown an intense expression in ocular tissues implicated in the regulation of the intraocular pressure, as well as inner layers of the retina. Through activation of CB1 and CB1 specific receptors and through other still unknown pathways, the cannabinoid agonists have shown both a clear hypotensive, as well as an experimentally proved neuroprotective effect on retinal ganglion cells.

Conclusions: Some cannabinoid agonists (WIN 55212-2, anandamide) have demonstrated, in experimental studies, to act as «ideal drugs» in the management of glaucoma, as they have been shown to have good tolerability after topical application, efficiently reduce intraocular pressure, and behave as neuroprotectors on retinal ganglion cells.

Further studies as regards the safety and clinical assays must be carried out in order to examine the effectiveness of these drugs for the treatment of glaucoma in our daily clinical practice.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En numerosos estudios, los cannabinoides han demostrado efectos beneficiosos aumentando la supervivencia neuronal en enfermedades neurodegenerativas, poniéndose de manifiesto las distintas vías a través de las que ejercen su efecto neuroprotector¹⁻⁶.

La aplicabilidad de los cannabinoides en oftalmología tiene como objetivo principal el tratamiento de las distintas enfermedades neurodegenerativas de la retina (neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, glaucoma...). Aunque el origen de estas enfermedades y la evolución son distintas, encontramos vías comunes del daño sobre las células ganglionares de la retina, y es a través de estos mecanismos y el control de algunos factores de riesgo sobre los que podemos actuar para enlentecer su progresión.

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo, siendo la enfermedad neurodegenerativa retiniana más prevalente, y se han realizado un gran número de estudios e investigación en el campo de la neuroprotección mediada por los cannabinoides.

Los efectos neuroprotectores descritos, asociados a los estudios iniciados en los años 70 por Hepler et al⁷ que demostraron la disminución de la presión intraocular tras inhalación de marihuana, desencadenaron la creciente aparición de nuevos estudios para comprobar la utilidad de distintos compuestos cannabinoides en el tratamiento del glaucoma.

Objetivo

Describir la implicación del sistema endocannabinoide endógeno en la fisiopatología del glaucoma.

Asimismo, repasaremos las principales evidencias descritas en la literatura científica acerca del papel beneficioso de los cannabinoides en la neuropatía óptica glaucomatosa, tanto por su influencia en el control de las cifras tensionales, como

por su papel neuroprotector en la degeneración secundaria iniciada en el glaucoma.

Desarrollo

Glaucoma

El glaucoma crónico primario de ángulo abierto (GCPAA) es una neuropatía óptica lentamente progresiva que induce cambios estructurales en el nervio óptico, relacionados clínicamente con una pérdida de campo visual. La muerte de las células ganglionares de la retina, que es el dato más representativo del glaucoma, se produce de forma bifásica. La primera fase, influenciada por el principal factor de riesgo (la hipertensión intraocular), induce una alteración del correcto trofismo de las células ganglionares de la retina. Según las teorías mecánica y vascular, el aumento de la presión intraocular estimula una cadena de eventos que induce la apoptosis de las células ganglionares de la retina⁸. La producción de radicales libres, así como la neurotoxicidad del óxido nítrico y la excitotoxicidad mediada por el glutamato amplifican los efectos iniciales de la lesión, favoreciendo el avance y la progresión del glaucoma⁹. Este ambiente secundario se ha postulado como favorecedor de la progresión del daño glaucomatoso, y es sobre esta situación de neurodegeneración secundaria sobre la que hemos de actuar cuando integramos la estrategia neuroprotectora a la neuropatía óptica glaucomatosa.

Por todo esto, los fármacos ideales a emplear en el tratamiento del glaucoma son aquellos, que, aplicados de forma tópica con ausencia de efectos secundarios sistémicos, penetren en los tejidos oculares diana, consigan controlar el principal factor de riesgo para el desarrollo del daño glaucomatoso (la hipertensión ocular), y que además ejerzan un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina.

Tabla 1 – Marcaje con inmunohistoquímica de receptores CB1 a nivel ocular.

Estructura	Marcaje
<i>Segmento anterior</i>	
Epitelio corneal	+++++
Estroma corneal	–
Endotelio corneal	+++++
Malla trabecular	+++++
Epitelio trabecular	+++++
Canal de Schlemm	+++
<i>Tracto uveal</i>	
Borde anterior del iris	–
Estroma	–
Epitelio pigmentario	–
Base del iris	–
Músculo ciliar	+++++
Epitelio ciliar no pigmentado	+++++
Epitelio ciliar pigmentado	–
Vasos sanguíneos en cuerpo ciliar	+++
<i>Retina</i>	
Corioides	–
Epitelio pigmentado de la retina	–
Segmentos externos de fotorreceptores	+++++
Segmentos internos de los fotorreceptores	++++
Capa plexiforme externa	+++
Capa nuclear externa	++
Capa plexiforme interna	+++
Capa nuclear interna	+++
Capa de las células ganglionares de la retina	+++
Capa de fibras nerviosas	+++

Marcaje con inmunohistoquímica de receptores CB1 a nivel ocular.
 –: ausencia de marcaje; +: marcaje leve; ++: leve-moderado; +++: moderado; ++++: moderado-intenso; +++++: intenso.
 Tabla basada en los datos del artículo de Straiker et al, 1999.

Cannabinoides

La planta del cannabis tiene más de 400 componentes químicos y 60 cannabinoides¹⁰. Los cannabinoides son sustancias que suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos y generalmente están formados por tres anillos ciclohexano, tetrahidropirano y benceno.

El principal constituyente psicoactivo del cannabis es el Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), cuya estructura fue definida en los años 60¹¹.

Otros cannabinoides a destacar son el Δ 8-tetra- hidrocannabinol (Δ 8-THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiliter del cannabigerol (CBGN), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitrilol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano¹².

Sistema cannabinoide endógeno ocular

Definición y principales endocannabinoides

Los endocannabinoides son amidas y ésteres de ácidos grasos de cadena larga. La anandamida (AEA) y el 2-acil-glicerol (2-AG) son los endocannabinoides más estudiados. El conjunto de los endocannabinoides, los receptores a los que se unen y las proteínas que sintetizan, transportan e hidrolizan es lo que conocemos como «el sistema endocannabinoide endógeno»¹³.

Son numerosos los estudios sobre el sistema endocannabinoide en el ojo. Se ha evidenciado la presencia, síntesis y degradación de AEA en distintas estructuras oculares de diferentes mamíferos en modelos porcino¹⁴, bovino¹⁵, murino¹⁶ y en humano¹⁷. Por otro lado, se ha demostrado la presencia de los principales subtipos de receptores CB1 y CB2 en retina de rata, así como receptores vaniloides por los que ciertos compuestos de cannabinoides presentan afinidad¹⁸.

También son cada vez más numerosas las observaciones científicas que indican que los endocannabinoides son relevantes en la fisiología ocular, mediando en el mantenimiento de la presión intraocular¹⁹, fisiología de la fotorrepción y neurotransmisión en la retina²⁰, así como en la neuroprotección²¹.

Receptores de cannabinoides

Se han clonado y caracterizado farmacológicamente dos receptores de cannabinoides (CB1 y CB2)^{22,23}, aunque, como se ha comentado anteriormente, algunos cannabinoides presentan afinidad por receptores vaniloides, y cada vez se van presentando más evidencias que demuestran la existencia de receptores de cannabinoides no-CB1/CB2²⁴.

Localización de los receptores de cannabinoides a nivel ocular

Aunque se ha descrito expresión de receptores CB1 y CB2 en los tejidos oculares, los receptores de cannabinoides mayoritarios a nivel ocular son los CB1. Un estudio sobre ojos de rata *in toto*²⁵ demostró la presencia de RNA mensajero de receptores CB1 en tejido ocular. Posteriormente, se describió la distribución de los receptores CB1 en ojos humanos fijados *postmortem* en parafina (tabla 1)²⁶. Se detectó un intenso marcaje en el epitelio corneal, el endotelio, el epitelio ciliar y en los segmentos externos de los fotorreceptores. Este marcaje fue moderado-intenso a nivel de la malla trabecular, canal de Schlemm, moderado a nivel de los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y las capas plexiforme, tanto interna como externa, así como la capa nuclear interna y la capa de células ganglionares de la retina, demostrándose marcaje específico en las células bipolares, amacrinas y células horizontales²⁷. El marcaje resultó moderado-ligero en el esfínter pupilar. También es interesante la detección de receptores de cannabinoides funcionales a nivel de las arterias oftálmicas bovinas²⁸.

Efectos oftalmológicos de los cannabinoides

Cannabinoides y presión intraocular

Distintos compuestos de los cannabinoides han demostrado disminuir la presión ocular a través de distintas vías de administración, como ha sido descrito para el Δ 9-THC inhalado^{7,29}, por vía oral³⁰, de forma intravenosa³¹, sublingual³² y tras su administración tópica a nivel ocular^{33,34} (tabla 2).

Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual los cannabinoides pueden regular la presión ocular, se ha identificado un marcaje intenso de receptores de cannabinoides tipo CB1 en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso: el cuerpo ciliar, los

Tabla 2 – Principales estudios sobre la aplicación tópica de cannabinoides.

Autor	n	Molec.	V. Adm.	[]	Efecto	Efect. secund.
Oltmanns et al, 2008 ³⁸	Ratas Sprague-Dawley HTO x CVE	WIN 55212-2	Tópica (Tocrisolve™)	1%, 0,25%, 0,06%, 0,0015%	↓ PIO >120' al 1%: 30': ↓32% 120': ↓52%.	No
Tomida et al, 2006 ³²	6 humanos GCAA/HTO	Δ-9-THC CBD	Subling.	Δ-9-THC (5 mg) CBD (20/40 mg)	Δ-9-THC: Descenso transitorio de PIO CBD: 20 mg: No efecto sobre la PIO 40 mg: Aumento transitorio de la PIO	Crisis transitoria de ansiedad moderada (n = 1)
Hosseini et al, 2006 ⁷¹	Ratas Sprague-Dawley normotensas (14,1 ± 0,7)	WIN 55212-2	Tópica (Tocrisolve™)	20 μl 0,5%	↓ 47% PIO basal (6,6 ± 0,2 mm Hg)	No
Porcella et al, 2001 ³⁴	Humanos GCAA (PIO > 22 mm Hg)	WIN 55212-2	Tópica (45% 2-h-β-CDO)	25-50 μl	Efecto máximo a los 60' 25 μl: ↓PIO 20 ± 0,7% 50 μl: ↓PIO 31 ± 0,6% ↓ PIO	No
Pate et al, 1998 ⁷²	Conejos pigmentados NZW y Dutch Belted	CP-55,940 (1mg/ml) AEA(2,5 mg/ml)	Tópica (20%-2-h-β-CDO+3% alcohol polivinílico)	25 μl AEA: 62,5 μg 25 μl CP-55940: 25 μg		No
Pate et al, 1996 ⁷³	Conejos pigmentados NZW y Dutch Belted	AEA	Tópica (5-30% 2-h-β-CDO)	25 μl a: 1,25 mg/ml 2,5 mg/ml	↑ inicial PIO y posterior ↓ (leve efecto contralateral): 60': ↓ 3,5 ± 0,5 mm Hg 120': ↓ 5,2 ± 1,3 mm Hg	No
Green et al, 1982 ⁷⁴	Humanos V.S.	Δ-9-THC	Tópico	1 gota	No efecto sobre la PIO	Midriasis, prurito, lagrimeo

[]: concentración; 2-h-β-CDO: 2-hidroxipropil-β-ciclodextrino; AEA: anandamida; Efect. secund.: Efectos secundarios; Δ9-THC: Δ9-tetrahidrocannabinol; GCAA: glaucoma crónico de ángulo abierto; Molec.: compuesto empleado; n: número y/o tipo de muestra; PIO: presión intraocular; sem.: semana; subling.: sublingual.

vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular²⁶.

La presencia de un intenso marcaje para receptores tipo CB1 a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar y en los vasos coroideos define uno de los principales mecanismos posibles mediante el cual los agonistas de cannabinoides podrían provocar un descenso en la presión intraocular, al disminuir la producción de humor acuoso.

Este marcaje para receptores CB1 también es intenso a nivel del músculo ciliar, el cual ejerce un efecto básico para el aumento de la filtración de humor acuoso a través de la vía uveoescleral³⁵, al mismo tiempo que pueden modificar la disposición de la malla trabecular. Por otro lado, una contracción mantenida del mismo puede disminuir el rango de acomodación, fenómeno observado en sujetos bajo los efectos del consumo de marihuana inhalada.

Algunos estudios consideran como principal mecanismo hipotensor el aumento en la facilidad de excreción del humor

acuoso al haber comprobado que este se duplicaba e incluso triplicaba, sin haber registrado un descenso en la producción del mismo tras la aplicación tanto tópica como sistémica de Δ9-THC y CBG³⁶, al producir un aumento en las dimensiones del canal de Schlemm³⁴. El tratamiento con noladín éter (agonista de endocannabinoides) induce un activación de la quinasa metaloproteinquinasa P42/44, provocando la remodelación con aumento de la esfericidad de las células de la malla trabecular, y disminuyendo la producción de fibras de estrés de actina y las adhesiones focales. Estos efectos son bloqueados por el antagonista de los receptores CB1 SR141716A o rimonabant³⁷.

Parece que los cannabinoides inducen esta hipotensión ocular fundamentalmente a través de los receptores CB1. Oltmanns et al describen un efecto hipotensor ocular claro del agonista WIN 55212-2 al 0,5% y 1% tras su disolución en Tocrisolve™, efecto cuya duración se ve intensamente disminuida tras aplicar previamente el antagonista de receptores CB1 SR 141716A³⁸.

El efecto de los receptores CB2 para disminuir la tensión ocular, en cambio, no ha sido del todo bien determinado hasta la fecha, ya que la aplicación tópica de antagonistas de los receptores CB2 (SR 144528) no han demostrado inhibir en la medida de antagonistas CB1 como el rimonabant el efecto hipotensor tópico del WIN 55212-2³⁸.

Sin embargo, la aplicación tópica de dexamabinol (HU-211) al 0,12%, que es uno de los cannabinoides sintéticos no-psicoactivos más potentes descritos hasta la fecha³⁹, produce una disminución significativa de la presión intraocular en conejos normotensos³³, con una duración de 6 horas, y con un efecto hipotensor ocular en el ojo contralateral a las 4 horas de administración de la gota. La administración intravenosa de HU-211 induce una reducción dosis-dependiente de la presión intraocular (PIO) mayor que el Δ^9 -THC y el Δ^8 -THC⁴⁰. Su efecto es inhibido por la yohimbina (antagonista α -2-adrenérgico) y el propranolol (antagonista β -adrenérgico). Asimismo, carece de afinidad por receptores CB1 o CB2, lo cual nos sugiere que su efecto hipotensor ocular podría estar mediado por vías distintas a las dependientes de los principales receptores de cannabinoides⁴¹.

Cannabinoides y neuroprotección

Numerosos estudios han demostrado el efecto neuroprotector de los cannabinoides, en distintas enfermedades neurodegenerativas del SNC, como la enfermedad de Parkinson¹, enfermedad de Alzheimer², esclerosis múltiple⁵ y enfermedad de Huntington⁶.

El efecto neuroprotector de los cannabinoides tiene lugar mediante distintos mecanismos de acción⁴². Así, la activación de los receptores CB1 presinápticos inhibe retrógradamente la liberación de glutamato, mejora el control de la excitabilidad neuronal y regula la plasticidad sináptica^{42,43}. Su activación también induce un aumento de la expresión de *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), aumentando también la supervivencia neuronal a través de mecanismos de neuromodulación en las células oligodendrogliales^{44,45}. Por su parte, la activación de los receptores CB2 ejerce su efecto neuroprotector mediante la modulación de la neuroinflamación a través de la microglía, macrófagos y células dendríticas, aumentándose a su vez, de forma autocrina, la producción de endocannabinoides (AEA, 2-AG), como se ha demostrado en pacientes con esclerosis múltiple⁴⁶. Igualmente existen evidencias sobre el efecto neuroprotector de los endocannabinoides (AEA) tanto *in vivo* como *in vitro* a través de receptores no CB1/CB2^{21,47,48}. Por otro lado, otros cannabinoides (HU-211) han demostrado un efecto neuroprotector mediante el bloqueo directo de la vía excitotóxica inducida por el glutamato a través de los receptores de NMDA⁴⁹.

Inhibición de la excitotoxicidad mediada por glutamato. En el glaucoma están aumentados los niveles intravítreos de glutamato^{50,51}. El neurotransmisor excitatorio glutamato, bien mediante la activación de receptores de NMDA o no-NMDA va a incrementar los niveles de calcio intracelular, induciendo peroxidación lipídica y un aumento del estrés oxidativo a través de óxido nítrico, y los radicales libres nitrogenados⁵². Esta excitotoxicidad ha demostrado efectos tóxicos sobre la retina, especialmente sobre las células ganglionares de la retina de

gran tamaño⁵³⁻⁵⁵, las cuales se afectan de forma precoz en el glaucoma.

Algunos cannabinoides han demostrado ejercer un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina sometidas a stress oxidativo^{56,57} o en modelos de excitotoxicidad mediada por glutamato al inhibir la formación de óxido nítrico tras la inyección intravítrea de NMDA, como es el caso del Δ^9 -THC en dosis de 0,4 y 2 mg/kg, cuyo efecto dosis-dependiente fue parcialmente bloqueado por el antagonista rimonabant, lo cual sitúa este mecanismo neuroprotector fundamentalmente a nivel de los receptores tipo CB1⁵². Estos receptores CB1 podrían actuar como neuroprotectores al inhibir los canales de calcio voltaje-dependientes⁵⁷. Sin embargo, no está del todo claro que el efecto neuroprotector aportado por los cannabinoides se encuentre exclusivamente a nivel de los receptores CB1, ya que el empleo de CBD, un cannabinoide no psicotrópico que no activa los receptores CB1, también demostró un efecto neuroprotector *in vivo* mediante el bloqueo en la formación de nitrotirosina⁵². Además el CBD no sólo ejerce efectos neuroprotectores *per se*; también inhibe la degradación del cannabinoide endógeno AEA⁵⁸.

Efectos vasculares beneficiosos sobre el nervio óptico. Ya en 1998 se demostraron receptores CB1 en fibras musculares lisas y endoteliales aórticas⁵⁹ y posteriormente a nivel de arterias bovinas oftálmicas²⁸.

Cada vez son más numerosos los estudios clínicos centrados en el flujo vascular a nivel de la papila óptica, considerándose la reducción del flujo vascular como uno de los mecanismos fundamentales que median en la fisiopatología del glaucoma. La densidad de los capilares que irrigan el disco óptico son similares en ojos glaucomatosos frente a controles⁶⁰. Sin embargo, los pacientes con GCPAA presentan menor flujo a nivel de la cabeza del nervio óptico, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hipertensión ocular aislada y los controles⁶¹.

Los agonistas de cannabinoides producen un efecto relajante vascular a través de la activación de canales de K⁺, por la vía GMP-c y del óxido nítrico²⁸. La AEA y el WIN 55212-2 producen un efecto vasodilatador dosis-dependiente a través de factores relajantes derivados del endotelio como el óxido nítrico⁶², por estimulación de receptores CB1 y de vaniloides²⁸.

Los efectos deletéreos descritos sobre la circulación retiniana y el nervio óptico derivados de los datos obtenidos tras la inhalación de Δ^9 -THC a través del consumo de cigarrillos (descenso en la presión arterial sistólica, diastólica y taquicardia)⁶³ fueron desmentidos con posterioridad, dado que la ingesta oral de dronabinol demostró, mediante angiografía fluoresceínica, un incremento de la perfusión retiniana en individuos sanos sin demostrar efectos adversos a nivel cardiovascular o respiratorio⁶⁴. Este efecto sobre la circulación retiniana difiere de un estudio experimental sobre conejos previo, en el que no se demostró un incremento en el flujo vascular retiniano, aunque sí se objetivó un aumento en la circulación del iris, cuerpo ciliar y coroides⁶⁵.

Aplicación tópica de los cannabinoides

La aplicación tópica, más alejada de posibles efectos secundarios sistémicos asociados a otras vías de administración,

es la vía a tener en cuenta en futuras aplicaciones para el tratamiento de la neuropatía óptica glaucomatosa⁶⁶.

Debido a la alta liposolubilidad, y la necesidad de emplear productos lipofílicos para su correcta disolución, se han probado numerosos vehículos como el etanol, dimetil sulfóxido, polivinilpirrolidone, Tween 80, cremofor, emulfor, suero de albúmina bovina (BSA), 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrino, y actualmente, se ha popularizado el empleo de TocrisolveTM⁶⁷. El TocrisolveTM es una preparación registrada, consistente en un vehículo diseñado para compuestos lipofílicos como son los cannabinoides y los agonistas vaniloides. El TocrisolveTM está compuesto por aceite de soja en una proporción de 1:4 con agua y está emulsificado con el copolímero plurónico F68. Permite disolver el WIN 55212-2 hasta una concentración del 2%. Por otro lado no requiere del empleo de etanol para promover su disolución y ha demostrado una penetración ocular mantenida del agonista WIN 55212-2 disuelto en el mismo tras aplicarse tópicamente⁶⁸.

El Δ 9-THC, disuelto en aceite mineral, demostró una reducción de la presión intraocular igual o superior a la obtenida por la pilocarpina (reducción del 52%), con un efecto más prolongado^{38,68}. Este efecto hipotensor ha sido reproducido en distintos estudios con distintos cannabinoides (tabla 2).

Sin embargo, no todos los estudios presentados hasta la fecha están de acuerdo en otorgar a los cannabinoides estos efectos beneficiosos en el campo del glaucoma. Algunos estudios han puesto en duda la efectividad de agonistas de los receptores de cannabinoides CB1, al no reproducirse este efecto hipotensor tras la aplicación de WIN-55212-2, con alta afinidad por los receptores CB1⁶⁹.

Efectos secundarios de los cannabinoides tras su aplicación sistémica/tópica ocular

Los efectos secundarios oculares tras administración tópica o sistémica de los cannabinoides son escasos. Como efectos secundarios agudos destacan taquicardia, hipotensión ortostática, euforia, hiperemia conjuntival⁷⁰. A largo plazo, presentan efectos respiratorios, hormonales, y neurológicos. Fumar marihuana se ha asociado a cambios pulmonares enfisematosos por productos de la combustión de la marihuana, como ocurre con muchos cannabinoides, o por la liberación de carcinógenos y otras sustancias volátiles, que se producen en mayores concentraciones que tras el consumo de tabaco⁶⁶. La aplicación tópica de Δ 9-THC, CBN o CBD se ha asociado a midriasis, hiperemia conjuntival, quemosis, casos de opacificaciones corneales severas y neurotoxicidad⁷⁰. Otros efectos secundarios oculares asociados con vías de administración sistémica de los cannabinoides son descenso de la producción de lágrima, diplopía, alteraciones de la acomodación, fotofobia, nistagmus y blefarospasmo^{7,10,66,70}.

Conclusiones

Desde el control de la presión intraocular hasta el correcto trofismo de las células ganglionares de la retina, el sistema endocannabinoide endógeno juega un papel importante en la fisiología ocular⁷⁵⁻⁷⁸. El mejor conocimiento de los receptores y las vías a través de las cuales los cannabinoides pueden ejercer sus múltiples efectos oftalmológicos nos llevan a

plantear estos fármacos como herramientas terapéuticas para el tratamiento médico del glaucoma.

Son numerosos los estudios, tanto experimentales como clínicos, que avalan el papel de los cannabinoides como hipotensores oculares, regulando de dicha manera el principal factor de riesgo del desarrollo del glaucoma. Aunque no conocemos aún el mecanismo exacto, parece que la activación de los receptores CB1, ampliamente expresados en la malla trabecular y el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, sería el principal responsable de su efecto hipotensor ocular. A través de receptores CB1, CB2 y receptores no-CB1/CB2 los cannabinoides también han demostrado efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina.

El empleo de nuevos disolventes, como el TocrisolveTM y el 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrino han permitido la correcta disolución de los cannabinoides y la elaboración de soluciones aptas para la aplicación tópica ocular. A pesar de que los resultados obtenidos hasta la fecha son esperanzadores para su aplicación en el campo del glaucoma, todavía son necesarios más estudios sobre su seguridad y ensayos clínicos, a fin de examinar la utilidad de estos compuestos en el tratamiento del glaucoma en nuestra clínica diaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento por la financiación recibida de: *The Glaucoma Foundation* (TGF; USA), el Ministerio Español de Ciencia y Educación (SAF2007-62060), Grupos Consolidados del Gobierno Vasco, Fundación Jesús de Gangoiti Barrera, Red de Patología Ocular RETICS (RD07/0062) y ONCE, BIOEF08/ER/006.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2005;19:96-107.
2. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez DP, Guzmán M, De Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 2005;25:1904-13.
3. Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, et al. An endogenous cannabinoid (2AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature.* 2001;413:527-31.
4. Amantea D, Spagnuolo P, Bari M, Fezza F, Mazzei C, Tassorelli C, et al. Modulation of the endocannabinoid system by focal brain ischemia in the rat is involved in neuroprotection afforded by 17 β -estradiol. *FEBS J.* 2007;274:4464-75.
5. Centonze D, Rossi S, Finazzi-Agró A, Benardi G, Maccarrone M. The (endo)cannabinoid system in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:171-86.

6. Macarrone M, Battista N, Centonze D. The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: a comparison with other neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2007;81:349-79.
7. Hepler RS, Frank IM, Petrus R. Ocular effects of marijuana smoking. En: Braude MC, Szara S, editors. *The Pharmacology of marihuana.* New York, NY: Raven Press; 1976. p. 815-24.
8. García-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 1995;61:33-44.
9. Dong CJ, Guo Y, Agey P, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4515-22.
10. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1986;38:151-78.
11. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-7.
12. Turner CE, El Sohy MA, Boeren EG. Constituent of cannabis sativa L. A review of the natural constituent. *Nat Procl.* 1989;43:169-234.
13. Freud TR, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev.* 2003;83:1017-66.
14. Matsuda S, Kanemitsu N, Nakamura A, Mimura Y, Ueda N, Kurahashi Y, et al. Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues. *Exp Eye Res.* 1997;64:707-11.
15. Bisogno T, Delton-Vandenbroucke I, Milone A, Lagarde M, Di Marzo V. Biosynthesis and inactivation of N-arachidonylethanolamine (anandamide) and N-docosahexaenylethanolamine in bovine retina. *Arch Biochem Biophys.* 1999;370:300-7.
16. Glaser ST, Deutsch DG, Studholme KM, Zimov S, Yazulla S. Endocannabinoids in the intact retina: 3H-anandamide uptake, fatty acid amide hydrolase immunoreactivity and hydrolysis of anandamide. *Vis Neurosci.* 2005;22:693-705.
17. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330:1062-7.
18. He F, Song ZH. Molecular and cellular changes induced by the activation of CB2 cannabinoid receptors in trabecular meshwork cells. *Mol Vis.* 2007;13:1348-56.
19. Chien FY, Wang RF, Mittag TW. Effects of WIN-55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamic in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 2003;126:498-505.
20. Struik ML, Yazulla S, Kamermans M. Cannabinoid agonist WIN 55212-2 speeds up the cone response to light offset in goldfish retina. *Vis Neurosci.* 2006;23:285-93.
21. Van der Stelt M, Veldhuis WB, van Haaften GW, Fezza F, Bisogno T, Bar PR, et al. Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J Neurosci.* 2001;278:157-60.
22. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346:56156-64.
23. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61-5.
24. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol.* 2001;60:155-63.
25. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;58:240-5.
26. Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2442-8.
27. Yazulla S, Studholme KM, McIntosh HH, Deutsch DG. Immunocytochemical localization of cannabinoid CB1 receptor and fatty acidamide hydrolase in rat retina. *J Comp Neurol.* 1999;415:80-90.
28. Romano MR, Lograno MD. Cannabinoid agonists induce relaxation in the bovine ophthalmic artery for CB1 receptors, nitric oxide and potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2006;147:917-25.
29. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1433-7.
30. Hepler RS, Petrus RJ. Experiences with administration of marihuana to glaucoma patients. En: Cohen S, Stillman RC, editors. *The therapeutic potential of marihuana.* New York: Plenum Publishing Corp; 1976. p. 63-75.
31. Cooler P, Gregg JM. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on intraocular pressure in humans. En: Cohen S, Stillman RC, editors. *The therapeutic potential of marihuana.* New York: Plenum Publishing Corp; 1976. p. 77-87.
32. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006;15:349-53.
33. Naveh N, Weissman C, Mughtar S, Benita S, Mechoulam R. A submicron emulsion of HU-211, a synthetic cannabinoid, reduces intraocular pressure in rabbits. *Graefes Arch Exp Ophthalmol.* 2000;238:334-9.
34. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN 55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci.* 2001;13:409-12.
35. Stamer WD, Golightly SF, Hosohata Y, Ryan EP, Porter AC, Varga E, et al. Cannabinoid CB1 receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur J Pharmacol.* 2001;431:277-86.
36. Colasanti BK. A comparison of the ocular and central effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabigerol. *J Ocular Pharmacol.* 1990;6:259-69.
37. Njie YF, Kumar A, Qiao Z, Zhong L, Song Z-H. Naladin ether acts on trabecular meshwork cannabinoid (CB1) receptor to enhance aqueous humor outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1999-2005.
38. Ittmann MH, Samudre SS, Castillo IG, Hosseini A, Lichtman AH, Allen RC, et al. Topical WIN 55212-2 alleviates intraocular hypertension in rats through a CB1 receptor-mediated mechanism of action. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:104-15.
39. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946-9.
40. Beilin M, Neumann R, Belkin M, Green K, Bar-llan A. Pharmacology of the intraocular pressure (IOP) lowering effect of systemic dexamabinol (HU-211), a non-psychotropic cannabinoid. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16:217-30.
41. Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA, Melvin LS, Johnson MR, Herkenham M. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci.* 1990;13:40-3.
42. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos Y, Guzmán M. Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2279-88.

43. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, et al. CB1 cannabinoid receptors on-demanmd defense against excitotoxicity. *Science*. 2003;302:84-8.
44. Khaspekov LG, Brenz MS, Frumkina LE, Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid-dependent protection against excitotoxicity. *Eur J Neurosci*. 2004;19:1691-8.
45. Molina-Holgado E, Vela JM, Arévalo-Martín A, Almazán G, Molina-Holgado F, Borrell J, et al. Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: Involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *J Neurosci*. 2002;22:9742-53.
46. Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, Lee T, Schmidt PM, Wolf S, et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*. 2006;49:67-79.
47. Veldhuis WB, van der Stelt M, Wadman MW, van Zadelhoff G, Maccarrone M, Fezza F, et al. Neuroprotection by the endogenous cannabinoid anandamide and arvanil against in vivo excitotoxicity in the rat: role of vanilloid receptors and lipoxygenases. *J Neurosci*. 2003;23:4127-33.
48. Liu J, Wang L, Harvey-White J, Osei-Hyiaman D, Razdam R, Song G, et al. A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:13345-50.
49. Vink R, Nimmo AJ. Multifunctional drugs for head injury. *Neurotherapeutics*. 2009;6:28-42.
50. Nucci C, Tartaglione R, Rombola L, Morrone LA, Fazzi E, Bagetta G. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat. *Neurotoxicology*. 2005;26:935-41.
51. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, Khanna CL, Weaver YK, Narkiewicz J, et al. Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:183-8.
52. El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S, Abou-Mohamed G, Tsai N-J, Roon P, et al. Neuroprotective effect of (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-Methyl-D-Aspartate-induced retinal neurotoxicity. *Am J Pathol*. 2003;163:1977-2008.
53. Sisk DR, Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223:250-8.
54. Samy CN, Lui CJ, Kaiser PK, Lipton SA, Dreyer EB. Toxicity of chronic glutamate administration to retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:497.
55. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:395-400.
56. Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behlt C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002;80:448-56.
57. Twitchell W, Brown S, Mackie K. Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channel in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 1997;78:43-50.
58. Bisogno T, Haus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134:845-52.
59. Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Kishimoto S, Kondo S, Waku K. Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB1 receptor mRNA in human vascular cells: is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? *J Biochem Biophys Res Commun*. 1998;243:838-43.
60. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Green WR. Blood vessels of the glaucomatous optic disk in experimental primate and human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:918-31.
61. Hafez AS, Bizzarro RLG, Lesk MR. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients. Ocular hypertension and normal subjects. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:1022-31.
62. Mukhopadhyay S, Chapnick BM, Howlett AC. Anandamide-induced vasorelaxation in rabbit aortic rings has two components: G protein dependent and independent. *Am J Physiol*. 2002;282:2046-54.
63. Merritt JC. Glaucoma, hypertension and marijuana. *J Natl Med Assoc*. 1982;74:715-6.
64. Plange N, Arend KO, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, et al. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:173-4.
65. Green K, Wynn H, Padgett D. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on ocular blood flow and aqueous humor formation. *Exp Eye Res*. 1978;26:65-9.
66. Rosenkrantz H, Fleischman RW. Effects of cannabis on lungs. En: Nahas GG, Paton WD, editors. *Marihuana: Biological effects*. Elmsford, NY: Pergamon Press Inc; 1979. p. 279-99.
67. Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Exp Opin Invest Drugs*. 2000;9:1553-71.
68. Martín BR. Cellular effects of cannabinoids. *Pharmacol Rev*. 1986;38:45-74.
69. Hodges LC, Reggio PH, Green K. Evidence against cannabinoid receptor involvement in intraocular pressure effects of cannabinoids in rabbits. *Ophthalmic Res*. 1997;29:1-5.
70. Colasanti BK, Craig CR, Allora DR. Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of cannabinol or cannabigerol. *Exp Eye Res*. 1984;39:251-9.
71. Hosseini A, Lattanzio FA, Williams PB, Tibbs D, Samudre SS, Allen RC. Chronic topical administration of WIN-55212-2 maintains a reduction in IOP in a rat glaucoma model without adverse effects. *Exp Eye Res*. 2006;82:753-9.
72. Pate DW, Järvinen K, Urtti A, Mahadevan V, Järvinen T. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci*. 1988;63:2181-8.
73. Pate DW, Järvinen K, Urtti A, Jarho P, Fich M, Mahadevan V, et al. Effects of topical anandamide on intraocular pressure in normotensive rabbits. *Life Sci*. 1996;58:1849-60.
74. Green K, Roth M. Ocular effects of topical administration of delta 9-tetrahydrocannabinoid in man. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:265-7.
75. Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: from marihuana to neuroprotection. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27:501-26.
76. Pinar-Sueiro S. Role of cannabinoids in glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009;84:487-8.
77. Nucci C, Bari M, Spanò A, Corasaniti M, Bagetta G, Maccarrone M, et al. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure to neuroprotection. *Prog Brain Res*. 2008;173:451-64.
78. Candrall J, Matragoon S, Khalifa YM, Borlogan C, Tsai NT, Caldwell RB, et al. Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of (-)-Delta-9-tetrahydrocannabinol in a rat model of glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2007;39:69-75.