

El *cannabis* en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo

Cannabis in inflammatory bowel disease: a narrative summary

Camilo Castañeda Cardona, MD,¹ Pieralessandro Lasalvia, MD,² Alexandra Ferreiros, MD,³ Camila Pantoja Ruiz, MD,⁴ Paula Restrepo Jiménez, MD,⁵ Diego Rosselli, MD.^{6*}

¹ Médico cirujano y neurólogo. Gerente de proyectos en Neuroeconomix, Bogotá, Colombia.

² Médico cirujano. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

³ Médico y cirujano, residente de neurología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁴ Médico y cirujano, residente de neurología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁵ Médico cirujano, residente de oftalmología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁶ Médico cirujano, neurólogo, MSc, MEd. Profesor del departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística en la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Diego Rosselli, diego.rosselli@gmail.com

Fecha recibido: 16/05/19
Fecha aceptado: 06/08/19

Resumen

Introducción: si bien los cannabinoides se han utilizado durante varios años, apenas recientemente se han descrito los descubrimientos sobre sus mecanismos de acción y blancos terapéuticos, así como las alteraciones en el sistema endocannabinoide, observadas en diversas enfermedades y condiciones que se manifiestan con dolor, inflamación, patologías autoinmunes y distintos desórdenes específicos de los órganos. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa dos condiciones idiopáticas crónicas con patogénesis incierta, en las que se ha identificado que una disregulación del sistema inmune desempeña un papel importante. Así, pues se necesita desarrollar tratamientos alternativos para estos pacientes, ya que solo una minoría de ellos alcanza una remisión de la enfermedad. Nuestro objetivo es revisar las evidencias recientes relacionadas con el uso de *cannabis* en la colitis ulcerativa (CU) y en la enfermedad de Crohn (EC). **Métodos:** se realizó una revisión narrativa focalizada, a partir de las bases de datos de búsqueda de *Pubmed* y *Embase*. Los artículos pertinentes fueron revisados y resumidos en forma narrativa. **Resultados:** los dos componentes principales del *cannabis*, el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC), han sido estudiados extensivamente y han probado causar efectos antiinflamatorios y antinociceptivos. Se han descrito ampliamente las propiedades de estos componentes en el control sintomático de la CU y de la EC. No obstante, se sugieren estudios de alta calidad para seguir evaluando la eficacia y la seguridad del uso del *cannabis* en pacientes con la EII.

Palabras clave

Cannabis, marihuana medicinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal.

Abstract

Introduction: Although cannabinoids have been used for several years, only recently have their mechanisms of action and therapeutic targets been described. Alterations in the endocannabinoid system have been observed in various diseases and conditions such as pain, inflammation, autoimmune diseases and various specific disorders. Inflammatory bowel disease groups two chronic idiopathic conditions with uncertain pathogeneses in which deregulation of the immune system plays an important role. Alternative treatments need to be developed for these patients since only a minority of patients achieve disease remission. Our goal is to review recent evidence related to the use of cannabis to treat ulcerative colitis and Crohn's disease. **Methods:** This is a focused narrative review based on searches of *Pubmed* and *Embase*. Relevant articles have been reviewed and summarized in narrative form. **Results:** The two main components of cannabis, CBD and THC, have been extensively studied, and their anti-inflammatory and antinociceptive effects have been tested. The effects of these components for control of the symptoms of ulcerative colitis and Crohn's disease have been widely described. However, high quality studies are needed to continue evaluating the efficacy and safety of cannabis use in patients with inflammatory bowel disease.

Keywords

Cannabis, medical marijuana, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease.

INTRODUCCIÓN

El *cannabis* ha sido utilizado durante décadas tanto por sus propiedades medicinales como psicotrópicas. El descubrimiento de los cannabinoides, de los componentes activos principales del *Cannabis sativa* y las investigaciones adicionales sobre sus mecanismos de acción y blancos moleculares son relativamente recientes (1, 2).

Los dos componentes principales de la marihuana son el tetrahidrocannabinol (THC), conocido por sus efectos psicoactivos, y el cannabidiol (CBD), una sustancia no psicotrópica de la planta, que se encuentra en concentraciones altas (3). Así, los blancos moleculares para los cannabinoides fueron descritos como receptores de cannabinoides acoplados a la proteína G, y sus ligandos endógenos, los endocannabinoides, tienen dos principales receptores identificados: CB1 y CB2 (1, 3).

Las alteraciones en el sistema endocannabinoide han sido observadas en distintas enfermedades y condiciones, y se manifiestan con dolor, inflamación, enfermedades autoinmunes, condiciones alérgicas, desórdenes neurológicos y neuropsiquiátricos, obesidad, cáncer y enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales (1).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa dos tipos de condiciones idiopáticas: la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) (4). La patogénesis de ambas condiciones aún es incierta, pero la desregulación del sistema inmune en respuesta a la microbiota intestinal parece que es complicada y conduce a inflamaciones del tracto gastrointestinal (4, 5). Las dos enfermedades tienen una incidencia pico entre la segunda y la cuarta década de vida, sin diferencias significativas entre géneros (4). Se han identificado diferencias leves relacionadas con la raza o la etnicidad, pues las poblaciones occidentales tienden a presentar una prevalencia mayor de CU y EC (4, 5), mientras que la prevalencia de EII ha aumentado notoriamente en países desarrollados. En efecto, la evidencia reciente sugiere que existe un incremento en la incidencia en países de Sudamérica, Asia, África y Europa (5, 6).

Se han identificado varias rutas inflamatorias en la EII, que conducen al uso de agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios (7). Dado que la EII es considerada una enfermedad incurable y crónica, los objetivos del tratamiento apuntan a minimizar los síntomas, mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la patología y de sus complicaciones asociadas (4).

Los principales agentes usados en el manejo de la EII incluyen antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y compuestos biológicos como los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, anti-TNF). Además, existen nuevas opciones terapéuticas entre las que se encuentran los biosimila-

res de los agentes anti-TNF más usados y los inhibidores de las cinasas Janus (8).

Sin embargo, cerca del 40 % de los pacientes no alcanzan la remisión de su enfermedad y, por consiguiente, se requiere la realización de intervenciones quirúrgicas (5). En consecuencia, el desarrollo de tratamientos alternativos para estos es necesario. Pretendemos, entonces, revisar la evidencia reciente sobre el uso del *cannabis* para el manejo de la CU y la EC.

ANTECEDENTES

El sistema endocannabinoide y el cannabis

El sistema endocannabinoide agrupa cannabinoides endógenos, receptores de cannabinoides y enzimas responsables de la síntesis o la degradación de los cannabinoides (9). Los endocannabinoides son producidos y luego liberados inmediatamente cuando se demandan, contrario a los neurotransmisores clásicos, los cuales son producidos y almacenados en vesículas sinápticas (1, 9, 10).

Se han descrito varios receptores en el sistema endocannabinoide; sin embargo, los efectos de los endocannabinoides son mediados, principalmente, por los receptores CB1 y CB2, que son acoplados a la proteína G (1, 3, 9). Los receptores CB1 están presentes en una alta densidad en el sistema nervioso central (SNC), en especial en la corteza, los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo (9, 10). Al parecer, en el tronco cerebral se encuentran bajas concentraciones de estos receptores, lo que explica la baja toxicidad de los cannabinoides (11).

En contraste, los receptores CB2 están altamente expresados en las células periféricas e inmunes, entre las que se incluyen los mastocitos, los linfocitos, los macrófagos, las células NK (*Natural Killer*), las células mononucleares y la microglía (9-11).

Además de las lesiones, la inflamación del tejido induce una expresión alta de CB2. La activación de los receptores CB1 y CB2 tiene consecuencias en la función sináptica, en la transcripción de genes y en la motilidad celular (9). Se han descrito otros receptores en el sistema endocannabinoide, como el receptor 55 acoplado a la proteína G y el receptor del canal de catión ionotrópico vanilloide 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TRVP1).

La distribución del receptor 55 acoplado a la proteína G varía, pues este se presenta en el SNC y otros órganos, mientras que el TRVP1 se encuentra de forma predominante en las terminales nociceptivas del sistema nervioso periférico (SNP) y, en algún grado, en el SNC (11). Acharya y colaboradores (12) revisaron el papel que desempeñan los cannabinoides endógenos en el mantenimiento de la homeostasis inmune en el intestino y encontraron que la

anandamida (un cannabinoide endógeno) es un importante participante que promueve la diferenciación de las células T reguladoras y los macrófagos, dado que expresan los receptores CB2 y TRVP1.

Diversos estudios han evaluado la función del sistema endocannabinoide en las enfermedades gastrointestinales como la EII. Así, Hasenoehrl y colaboradores (13) revisaron estos hechos y describieron que las alteraciones en la señalización de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) conducen a síntomas como dolor abdominal, peristalsis intestinal alterada y molestia abdominal. Asimismo, se ha identificado un vínculo entre la 5-HT y los niveles de endocannabinoides, lo cual sugiere un posible papel positivo de la administración de cannabinoides o de agonistas de receptores de cannabinoides en el manejo de estas condiciones.

La EII se caracteriza por una desregulación en la microbiota del intestino, dado que los cambios de la población de la microbiota pueden alterar la permeabilidad del intestino (14). Las células epiteliales del intestino expresan los receptores CB, los cuales pueden regular la permeabilidad del intestino. Esto ocurre porque el 2-araquidonilglicerol y la N-palmitoiletanolamida (PEA) parecen causar un incremento en la función de la barrera intestinal, mientras que la anandamida aparentemente disminuye dicha habilidad (13). Este último aspecto sugiere la existencia de un papel importante del sistema endocannabinoide en la regulación de la permeabilidad del intestino y en la exposición de microbios al sistema inmune.

Por otra parte, Pertwee (2) revisó la farmacología de los receptores CB1 y CB2, mediados por los dos principales componentes del *Cannabis sativa*: THC y CBD. El THC es capaz de activar tanto el receptor CB1 como el CB2. *In vivo*, en ratones saludables, produce una supresión de la actividad locomotora, así como hipotermia y antinocicepción mediada por el receptor de CB1. Además, se ha descrito que tiene efectos positivos en el alivio sintomático del dolor en pacientes con esclerosis múltiple, cáncer, dolor crónico y otras condiciones.

Dada la presencia de los receptores CB1 en las neuronas, el THC ha probado inhibir la liberación de ciertos neurotransmisores y promover la liberación de otros en regiones específicas del cerebro, lo cual sugiere que este es el mecanismo que causa los efectos psicoactivos (2).

Entre tanto, El CBD también tiene la capacidad de activar tanto a los receptores CB1 como a los CB2, aunque muestra una menor afinidad con ellos en comparación con el THC; además, se necesitan menores concentraciones de CBD para su interacción. Así pues, se ha descrito que el CBD inhibe la migración de las células inmunes y reduce los signos clínicos de inflamación, dado que parece ser un agonista de los agonistas de los receptores de CB1 y un agonista inverso de los receptores de CB2. Esta característica puede explicar sus propiedades antiinflamatorias (2, 3).

Capasso y colaboradores (15) revisaron los efectos del CBD y describieron que este componente demuestra tener acciones antioxidantes, neuroprotectoras y antiproliferativas, así como efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, antináuseas y antiinflamatorios evidentes.

De otro lado, Mechoulam y colaboradores (3) explicaron que el CBD tiene efectos antioxidantes potentes, pues al parecer inhibe la liberación de especies reactivas de oxígeno y la producción de óxido nítrico por parte de los neutrófilos. También se ha documentado un incremento en la interleucina-12 (IL-12) y una disminución en la interleucina-10 (IL-10), luego de usar este componente. Así también, se ha reportado un efecto inmunosupresor, originado por la inhibición de la producción de interleucina-2 (IL-2) (3).

La sobreexpresión de endocannabinoides ha mostrado tener un papel protector en la inflamación intestinal en modelos experimentales de colitis. Se piensa que estos efectos están mediados por los receptores de CB1 y CB2, involucrados en la percepción visceral, la motilidad intestinal, la inflamación y el daño endotelial (1). La activación de los receptores CB1 inhibe la liberación de acetilcolina, con lo cual se disminuye la contractilidad del músculo liso intestinal. Aunque se ha descrito que los receptores CB2 están presentes en el sistema nervioso entérico (SNE), se cree que su función en el control de la peristalsis es menor (13).

Fisiopatología de la EII

Se ha identificado que la interacción de cuatro componentes principales (factores ambientales, factores genéticos, microbiota intestinal y respuesta inmune) está implicada en el desarrollo de CU y EC (14). Varios factores ambientales como fumar, la dieta, el estilo de vida y los medicamentos, entre otros, parecen alterar la microbiota intestinal en individuos susceptibles genéticamente. Estos cambios en la microbiota, en presencia de una barrera intestinal debilitada, favorecen la activación del sistema inmune y la inflamación intestinal crónica (5).

Dentro de este contexto, el papel de los factores ambientales se ha estudiado extensivamente en diversas enfermedades autoinmunes. En la EII, los individuos que han estado expuestos al humo, al uso temprano de antibióticos, al consumo de aditivos en alimentos y a bajos niveles de vitamina D parecen tener un riesgo aumentado de desarrollar estas patologías. Asimismo, las mejoras en las condiciones de aspectos como el acceso al agua purificada y a los servicios sanitarios del hogar, así como mayores tasas de vacunación y el uso de antimicrobianos, tienen una clara correlación con la disminución de las tasas de EII y de otras enfermedades autoinmunes (14, 16, 17).

Con respecto a la susceptibilidad genética, varios estudios han identificado diferentes genes con una función regulato-

ria inmune y otros que median en el reconocimiento bacteriano asociado al desarrollo de la EC y la CU (5, 14, 16).

En el contexto de la EII, se han identificado varios locus enriquecidos para genes involucrados en la inmunodeficiencia, en el funcionamiento adecuado de las células T y en la modulación de la producción de citocinas (14). Un estudio reciente encontró una asociación significativa de la variante CB2-R63 con la EII, específicamente con la EC, en niños (18). Mientras tanto, otras variantes genéticas de los componentes del sistema endocannabinoide pueden estar relacionadas con la EII (13).

Por tanto, la agregación de la familia de EII sugiere una susceptibilidad genética. Se ha observado que muchos genes están asociados a la EII, pero esta relación solo explica el 25 % de los casos de EII en general (5), o el 7 % en CU (16).

El sistema inmune es moldeado, en su mayoría, por el contacto temprano con diferentes microbios, lo cual depende de la exposición ambiental de un individuo, a través de la dieta y de las prácticas de higiene (5, 14). En este sentido, el sistema inmune intestinal es generalmente tolerante a una alta carga de microbios. Sin embargo, se ha descrito que la pérdida de la tolerancia inmune es un paso importante en la patogénesis de la EII, pero la evidencia resulta más consistente con respecto al papel de esta pérdida de tolerancia en la aparición de la EC y la CU (6).

Además, se ha observado una riqueza disminuida y alteraciones en la composición de la microbiota en pacientes con EII, lo cual no solo genera defectos en la inmunidad de la mucosa, sino que también podría conducir al desarrollo de una enfermedad (6, 8, 16, 17).

Así pues, en la EII la infiltración de la mucosa intestinal por neutrófilos es un evento temprano en el proceso de inflamación y es responsable de la disrupción de la barrera intestinal, la destrucción de tejido y la perpetuación de la inflamación (14). Los macrófagos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EC, ya que parecen producir altas cantidades de interleucina-6 (IL-6), interleucina-23 (IL-23) y TNF y promover la producción de interferones (IFN) por células mononucleadas.

Al parecer, en la CU los neutrófilos se acumulan en la sangre y en el tejido colónico de los pacientes (16). Las células dendríticas son responsables de mediar la interferencia con las células B y T y mantener la homeostasis. Sin embargo, en la EII estas células parecen estar condicionadas a promover la inflamación, al expresar niveles aumentados de TLR2 (*Toll-like Receptor 2*) y TLR4 (*Toll-like Receptor 4*), así como a tener una producción más alta de IL-12 e IL-6. También, aparentemente, expresan moléculas que median su atracción y la retención en la mucosa inflamada (14, 16).

Se han descrito aumentos en la producción de interleucina-1 (IL-1), IL-6, TNF, entre otras citocinas, sin distinción entre la CU y la EC (6). Hasta el momento, no existe

evidencia clara de la desregulación en la inmunidad innata en la CU; caso contrario ocurre en la EC, en la cual las anomalías en la inmunidad innata se relacionan con variaciones genéticas (6).

Aunque el papel de los anticuerpos en la CU y la EC aún está por determinarse, dado que ningún anticuerpo se encuentra en estas dos enfermedades, se ha probado que tienen un papel patogénico y su presencia respalda una actividad humoral alterada hacia los antígenos bacterianos (6, 14). No obstante, la evidencia para definir estas condiciones como enfermedades mediadas por anticuerpos es escasa (16).

Las células linfoides innatas desempeñan un papel central en la patogénesis de la EII, mientras que las células aisladas de los pacientes con CU han mostrado una expresión aumentada de interleucina-17A (IL-17A), interleucina-22 (IL-22), factores de transcripción y varios receptores de citosinas (16). De igual forma, se han descrito alteraciones de la inmunidad adaptativa en la CU, pues se han detectado incrementos desproporcionados en los niveles de inmunoglobulina en el desarrollo de la enfermedad (6).

Además del papel de la inmunidad innata y adaptativa en la patogénesis de la EII, también se han observado alteraciones en la barrera mucosa del intestino en pacientes con CU y EC (14, 16). Dichas alteraciones de la capa mucosa pueden provocar la respuesta inmune, ya que una permeabilidad aumentada de la barrera mucosa permite que las bacterias alcancen el epitelio y desencadenen la respuesta inmune (14).

Como en la CU la inflamación ocurre en la proximidad del epitelio, los colonocitos están altamente implicados en la patogénesis de esta enfermedad (6). La fibrosis intestinal es una complicación común de la EII, aunque se desarrolla en diferentes lugares de la pared intestinal en el contexto de la CU y la EC. Ambos procesos, la linfangiogénesis y la angiogénesis, ocurren en la EII y suponen la perpetuación de la inflamación. Se cree que estos tres procesos se dan en respuesta a la inflamación crónica y a la secreción de factores de proliferación, sumados a mecanismos de control deficientes (14).

Se han descrito bastantes alteraciones en la morfología y en la composición inmunohistoquímica del SNE en la EII. Los neuropéptidos como la sustancia P, la hormona liberadora de corticotropina, la neurotensina, el péptido intestinal vasoactivo, los receptores de opioides y la galanina parecen estar implicados en la patogénesis de la EII.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de literatura focalizada, a partir de búsquedas en las bases de datos *Pubmed* y *Embase*. Para la intervención, se utilizaron los siguientes encabezados

de temas médicos (*Medical Subject Headings*, MeSH) y los términos libres asociados a través del operador booleano "OR" (en inglés): "Marihuana", "Ganja", "Hachís", "Cáñamo", "Bhang", "Cannabis sativa", "Cannabinoides", "Cannabinol", "Dronabinol", "Tetrahidrocannabinol", "CBD" y "THC".

Para las condiciones de salud, los MeSH y términos libres incluidos fueron (en inglés): "Enfermedad intestinal inflamatoria", "Enfermedad de Crohn" y "Colitis ulcerativa". Mientras tanto, para la intervención estos términos fueron asociados con el operador booleano "OR". La intervención y la condición de salud de interés fueron asociadas con el operador booleano "AND".

Se obtuvo un total de 526 artículos sin restricciones de lenguaje o fecha. Un autor (Paula Restrepo Jiménez) revisó y seleccionó aquellos con la información más reciente o pertinente.

RESULTADOS

El *cannabis* en la EII

Las medicinas alternativas y complementarias (MAC) se consideran separadas de la práctica médica convencional (19). Cerca del 30 al 50 % de los pacientes con EII usa MAC y se han identificado predictores de su uso como los efectos secundarios con terapias convencionales, el sexo femenino, la progresión larga de la enfermedad y la utilización a largo plazo de esteroides (20).

Entre las MAC más comunes están las hierbas. El uso de la marihuana es más usual en pacientes con EII en comparación con la población general y cerca del 15 % de ellos la utilizan para aliviar síntomas como náuseas, dolor abdominal, diarrea y aumento del apetito (18, 20, 21).

Ambrose y Simmons (18) revisaron la literatura actual sobre el uso del *cannabis* para el manejo de la EII experimental y humana. La presencia de los receptores CB1 se ha descrito en el epitelio colónico, en las células del plasma de la lámina propia, en el músculo liso y en el plexo miéntérico submucoso. Entre tanto, los receptores de CB2 en la EII han sido identificados en las células caliciformes del epitelio, en las células de Paneth, en los macrófagos y en las células plasmáticas.

De este modo, se han observado cambios en la expresión de los receptores CB1 y CB2 en relación con el proceso inflamatorio del intestino. Además de los receptores, se ha encontrado que los niveles de endocannabinoides también están alterados en los pacientes con EII. Un estudio transversal observacional realizado en Chile evaluó el uso de MAC en 200 pacientes con EII (22) y descubrió que la prevalencia de su utilización actual está alrededor del 25 %, mientras que la del uso pasado se acerca al 30 % y la de aquellos que nunca las han empleado alcanza el 45 %.

Un estudio transversal descriptivo desarrollado en Colorado, que incluyó 99 pacientes adolescentes y adultos jóvenes con CU, EC o EII indeterminado, observó que el 68 % de los pacientes reportaron no haber usado cannabinoides, mientras que el 32 % de ellos manifestaron haber utilizado *cannabis* en alguna ocasión. Entre aquellos pacientes que habían usado cannabinoides alguna vez, el 52 % reportó un uso semanal y el 31 % registró un uso diario (23).

En efecto, un estudio reciente evaluó los perfiles de los pacientes que usan la marihuana para el control de la EII. El trabajo se desarrolló a partir de una encuesta aplicada a 1666 adultos identificados, según ellos mismos, como pacientes con EII (24). De aquellos que usaron marihuana (114/1666), cerca del 80,7 % percibieron beneficios por su utilización. Los principales síntomas que mejoraron fueron dolor, apetito, ansiedad, fatiga, frecuencia de deposiciones, aumento de peso, sangre en heces y náuseas.

Otra encuesta realizada en Boston, que incluyó 302 pacientes con EC (25), encontró que la tasa del uso de marihuana incrementó desde 2012. No obstante, no se observaron aumentos significativos en el uso medicinal del *cannabis*. Asimismo, se identificaron predictores del uso de marihuana, ya que una cantidad significativa de pacientes con hospitalizaciones previas y terapia biológica actual eran usuarios de esta sustancia.

Entre los síntomas para los cuales la marihuana fue usada, el dolor abdominal se constituyó en el más común y 35 de cada 39 pacientes reportaron un alivio completo o moderado después del tratamiento. Las náuseas, el poco apetito y la diarrea fueron síntomas habituales tratados por los participantes y fueron aliviados en su mayoría.

Por otro lado, Phatak y colaboradores (26) condujeron un cuestionario prospectivo en una clínica de EII pediátrica que incluyó a 53 pacientes de los cuales 24 usaban marihuana por motivos medicinales. La razón por la que los 24 pacientes justificaron el uso de esta sustancia fue dolor abdominal y poco apetito, mientras que 21 la consumieron para el control de las náuseas y 20 por diarrea. Se reportó un alivio completo para cada síntoma descrito en el 29 %, 37 %, 14 % y 10 % de los casos, respectivamente.

Entre tanto, Cheifetz y colaboradores (20) resumieron los resultados de varios estudios y describieron los efectos positivos del uso de *cannabis* para la EII. Los pacientes parecieron mostrar una reducción en la actividad de la enfermedad, aunque la mayoría de los estudios controlados no alcanzaron sus puntos finales primarios (18, 20).

Katchan y colaboradores (27) revisaron sistemáticamente el papel de los cannabinoides en las enfermedades autoinmunes. En dicha revisión, los autores resumieron muchos de los efectos mediados por los receptores CB1 y CB2 y diversas alteraciones descritas anteriormente en este artículo. Asimismo, los investigadores resaltaron que, aun-

que hay evidencia de que el tratamiento con cannabinoides podría tener un efecto positivo en el manejo de la EII, se necesitan estudios adicionales y ensayos clínicos, a fin de aclarar su acción, su seguridad y su eficacia para ser prescrita en estos pacientes.

En una revisión sistemática y un metaanálisis actualizado en marzo de 2017, Couch y colaboradores (28) encontraron 105 experimentos que compararon los cannabinoides con placebo o con el excipiente. De estos experimentos, el 63,8 % favorecieron a los cannabinoides, mientras que el 32,3 % no mostraron diferencias y el 3,8 % resultaron favorables al excipiente. Se utilizaron ratones en 89 experimentos, de los cuales el 68,5 % favorecieron a los cannabinoides.

Los cannabinoides fueron administrados terapéuticamente en 37/104 experimentos, profilácticamente en 19/104 experimentos y de forma profiláctica y terapéutica en 48/104 experimentos. En todos ellos los resultados favorecieron a los cannabinoides.

Otros dos ensayos clínicos evaluaron el efecto del CBD y el THC en EC. En el primer estudio (29), 11 pacientes recibieron tratamiento con 115 mg de THC inhalado y 10 pacientes recibieron placebo. Se encontró una reducción no significativa de la remisión, al evaluarse mediante el índice clínico de la actividad de la enfermedad (*Clinical Disease Activity Index*, CDAI) luego de 8 semanas de tratamiento con 115 mg de THC, en comparación con placebo ($p = 0,43$).

Además, se observó un incremento significativo en la calidad de vida, evaluado con el cuestionario SF-36 en el grupo de tratamiento ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en conteos sanguíneos, en proteína C-reactiva, en pruebas de las funciones del hígado y el riñón, ni en efectos secundarios.

En el segundo estudio (30), los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg de CBD vía oral o placebo dos veces al día. Hubo 10 pacientes en el grupo de estudio y 9 en el grupo placebo. Se observó una diferencia no significativa en el CDAI entre grupos, luego de 8 semanas de tratamiento. De igual forma, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en pruebas sanguíneas ni en efectos secundarios.

El metaanálisis de estos estudios mostró que los fitocannabinoides (CBD y THC) disminuyeron los puntajes de severidad en comparación con el placebo. Asimismo, el metaanálisis de los 34 estudios realizados en modelos rata y ratón encontró que las drogas de cannabinoides redujeron el CDAI con el excipiente. Sin embargo, se observó una diferencia significativa entre los subtipos de los grupos (28).

Lahat y colaboradores (31) analizaron el impacto del cannabinoides en la calidad de vida, en el peso y en la actividad de la enfermedad en pacientes con EII, a través de un estudio piloto prospectivo que incluyó 13 pacientes. Luego de 3 meses de tratamiento con cannabinoide inhalado,

los pacientes mostraron una reducción significativa en la intensidad del dolor y en la depresión, así como en el índice de Harvey-Bradshaw. Asimismo, la percepción sobre su salud, el funcionamiento social y la capacidad para trabajar aumentaron significativamente en estos pacientes.

En un estudio piloto control aleatorizado de extractos botánicos ricos en cannabidiol, que fueron comparados con placebo en el tratamiento sintomático de la CU, se analizaron 60 pacientes: 29 para el grupo de tratamiento y 31 para el grupo de placebo (32). Las tasas de remisión observadas en el grupo de tratamiento fueron más altas en comparación con el grupo de placebo (oportunidad relativa [*Odds ratio*, OR] = 1,30; intervalo de confianza [IC], 90 %: 0,42-4,04). Sin embargo, estadísticamente no se obtuvo significancia.

De la misma manera, en el grupo de tratamiento se observaron mejoras en la severidad de la enfermedad y puntajes más altos en la escala para la calidad de vida con EII, aunque estos resultados carecen de significancia. Se reportaron eventos adversos en un 90 % del grupo de tratamiento, en comparación con el 48 % en el grupo de placebo. Como se esperaba, los eventos adversos más comunes estuvieron relacionados con el sistema nervioso y se expresaron como mareo y somnolencia.

En contraste, se reportaron eventos adversos asociados con una posible progresión de la enfermedad en el grupo de placebo, en comparación con el grupo de tratamiento, en un 42 y un 10 %, respectivamente.

El perfil de seguridad del *cannabis* no se ha establecido bien, ya que se han realizado pocos estudios controlados. Swaminath y colaboradores (21) reportaron resultados de un estudio retrospectivo (33), en el cual se asoció el uso del *cannabis* a un riesgo incrementado de cirugía; no obstante, no se puede atribuir esta causalidad, dada la naturaleza del diseño de estudio.

Además de la administración de cannabinoides, otro blanco terapéutico es inhibir el catabolismo del endocannabinoides, a través del bloqueo de sus enzimas de degradación. La anandamida y el 2-acilglicerol son dos endocannabinoides que se convierten en ácido araquidónico y en amida hidrolasa de ácidos grasos y monoacilglicerol lipasa, respectivamente (34). Pesce y colaboradores (34) sugieren que la inhibición de las enzimas responsables de este proceso podría incrementar los niveles de endocannabinoides, los cuales actúan como un agonista indirecto y podrían reducir el dolor y la inflamación.

Modelos experimentales

Diversos estudios han evaluado el efecto del *cannabis* sobre los modelos experimentales de colitis. Borrelli y colaboradores (35) investigaron el efecto del CBD en la colitis

inducida por la administración intracolónica de ácido trinitro-2,4,6-bencenosulfónico en ratones. La administración de CBD en dosis que contenían de 1 a 10 mg/kg redujo significativamente el daño macroscópico asociado a la colitis y el máximo efecto protector fue alcanzado con la dosis de 5 mg/kg.

Aparte de los hallazgos macroscópicos, durante la evaluación microscópica se describieron tanto la regeneración glandular como un edema de la mucosa más baja, así como de la submucosa, en ratones tratados con 5 mg/kg de CBD. Así, la administración de 5 mg/kg en ratones atenuó la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (*inducible Nitric-Oxide Synthase*, iNOS) y la producción de nitritos. Un desbalance en la producción de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias ha demostrado ser un importante evento en una inflamación intestinal. Los autores describieron un efecto que contrarresta el CBD en la producción alterada de interleucinas. Todas las características descritas anteriormente reafirman los efectos antiinflamatorios del CBD.

El THC, el principal componente de la marihuana, ha demostrado producir diversos efectos biológicos en humanos y animales. En el tracto gastrointestinal, la estimulación de receptores del cannabinoide CB1 parece mediar la inhibición de la transmisión excitatoria en animales, lo cual reduce la peristalsis. Varios estudios han evaluado el efecto del CBD en la hipermotilidad del intestino inflamado, causada por la administración de aceite de crotón en ratones.

Así, Izzo y colaboradores (36) describieron que tanto los agonistas de receptores de cannabinoide naturales (cannabinol) como los sintéticos redujeron la motilidad gastrointestinal superior en los ratones control y en aquellos tratados con aceite de crotón, con efectos más notorios cuando la inflamación intestinal estaba presente.

Es importante mencionar que fue notorio que los efectos estuvieron mediados por los receptores CB1, dado que el uso de antagonistas CB1 contrarrestó el efecto que no fue observado cuando se utilizaron los antagonistas CB2.

Asimismo, Capasso y colaboradores (15) describieron resultados similares con el componente no psicotrópico de la marihuana: el CBD. En contraste, estos autores (15) no encontraron cambios en la motilidad gastrointestinal en los ratones de control, tal y como sí ocurrió en el trabajo de Izzo y colaboradores (36).

Por su parte, Pagano y colaboradores (37) reportaron que el CBD proporcionado oralmente o por vía intraperitoneal redujo la inflamación intestinal y el daño en el modelo experimental de colitis. Además, mejoró la hipermotilidad intestinal en los animales tratados con el aceite de crotón. Esto último sugiere que, únicamente bajo condiciones de inflamación, estos componentes actúan basados en una posible sobre-reacción de receptores durante la inflamación.

Algunos autores sugieren que los efectos observados podrían ser mediados por la estimulación de receptores CB2, presentes en las células inmunitarias. Además, Leinwald y colaboradores (38) describieron una sobre-regulación de receptores CB2 en respuesta a la inflamación, y señalaron que la estimulación de estos receptores indujo efectos prorregulatorios y antiinflamatorios en el modelo experimental de la colitis.

Asimismo, Singh y colaboradores (39) reportaron que el uso de un agonista selectivo de CB2 redujo la colitis experimental e indujo la apoptosis de las células T inactivas. Esto inhibió la migración y la filtración de las células inflamatorias en el colon y la producción de las células T derivó en citocinas proinflamatorias.

No obstante, Storr y colaboradores (40) mostraron que las drogas que apuntaban tanto a los receptores CB1 como CB2 podrían ser más efectivas a la hora de proteger contra la colitis que las drogas selectivas. Los ratones noqueados por los receptores CB1 parecieron mostrar una exacerbación de la colitis, mientras que con aquellos noqueados para CB2 no ocurrió lo mismo. Sin embargo apuntar a los receptores CB2 ha demostrado ser eficaz en cuanto a delimitar la colitis (41).

Jamontt y colaboradores (42) evaluaron el efecto del CBD y el THC por sí solos o combinados en un modelo experimental de colitis en ratones. El tratamiento con estos dos componentes en dosis de 10 mg/kg derivó en reducciones de los daños, de la infiltración de neutrófilos y de las alteraciones en la motilidad, tal y como ocurrió con la sulfasalazina, un tratamiento estándar para la EII. De cualquier forma, los autores sugieren que la reducción en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) podría ser un efecto indirecto del THC, pues este reduce los niveles de citocinas involucradas en el reclutamiento de neutrófilos.

Entre tanto, Schicho y colaboradores (43) evaluaron el efecto de un cannabinoide atípico (O-1602) en dos modelos de colitis experimental. Esto, en virtud de que dicho cannabinoide podría actuar a través del receptor GPR55 e inhibir la migración de neutrófilos. Los autores describieron la presencia de un efecto de protección de estos cannabinoide atípicos contra la colitis experimental, mediante la inhibición del reclutamiento de neutrófilos, independiente del CB1, el CB2 y el GPR55. Esto sugiere la existencia de otros receptores que regulan dicho efecto.

Otro cannabinoide no psicotrópico, el cannabigerol (CBG), ha demostrado reducir la generación de citocinas inflamatorias, la producción de especies reactivas del oxígeno y el número de macrófagos y mastocitos en los modelos experimentales de la EII (44).

Harvey y colaboradores (45) estudiaron el efecto de la anandamida y el CBD en el tejido explante colónico humano tratado con IL-17A, una interleucina conocida por ser altamente expresada en el CU, así como en el tejido de la mucosa colónica y en el suero de los pacientes con EC.

El tratamiento con el CBD mostró un daño tanto epitelial luminal como de cripta significativamente reducido, mientras que en el tratamiento con anandamida no se encontró una reducción en el daño de la cripta, con un daño epitelial luminal reducido. Se piensa, entonces, que el efecto protector de la anandamida es causado por la estimulación de los receptores CB2, la cual reduce la producción de IL-17A de los linfocitos T.

En consecuencia, el efecto del CBD es menos claro, ya que al parecer activa los receptores PPAR- γ , más que los CB1 o CB2, lo cual media la respuesta antiinflamatoria. Couch y colaboradores (47) encontraron que el CBD reprime la fosforilación de varias proteínas intracelulares, así como la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido colónico explante simulado con el IFN y el TNF.

Los autores también mostraron que el CBD tiene efectos antiinflamatorios en el tejido explante de los pacientes con EII y atribuyeron esta característica a la presencia de las células inmunes en el tejido. Las células entéricas son conocidas por mediar la inflamación aguda y crónica, a través de la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales amplifican la respuesta inmune.

De Filippis y colaboradores (46) evaluaron el efecto del CBD en el eje neuroinmune de los intestinos. Sus hallazgos sugieren que el tratamiento con el CBD deriva en la protección al daño intestinal secundario a la modulación del eje glial-inmune en las biopsias cultivadas de pacientes con CU.

Además del THC y el CBD, otros fitocannabinoides como el CBG, el cannabinal (CBN), la tetrahidrocannabivarina (THCV) y el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) han mostrado causar efectos benéficos (47), aunque se necesitan más estudios para establecer su acción y dosis.

CONCLUSIONES

El *Cannabis sativa* ha sido usado durante varios años en diferentes preparaciones para el tratamiento de distintas condiciones médicas. Los dos principales componentes del *cannabis*, el CBD y el THC, han sido ampliamente estudiados y prueban ejercer efectos antiinflamatorios y antinociceptivos, lo cual sugiere un rol posible en el control sintomático de la EII.

Aunque se han obtenido efectos positivos en el alivio de los síntomas y la calidad de vida en estudios clínicos, se requieren más investigaciones de alta calidad para evaluar la eficacia y la seguridad inmediata y a largo plazo del uso de *cannabis* en la CU y la EC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiación

Ninguna.

REFERENCIAS

1. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(5):438-55. <https://doi.org/10.1038/nrd2553>
2. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
3. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol—recent advances. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1678-92. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790147>
4. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care.* 2017;44(4):673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
5. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155-165. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
6. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>
7. Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther.* 2018;35(11):1746-1762. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0795-9>
8. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(11):654-664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.116>
9. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
10. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>
11. Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):230-238. <https://doi.org/10.1002/cpt.568>
12. Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(19):5005-5010. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612177114>
13. Hasenoehrl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract – a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(12):1765-1780. <https://doi.org/10.1111/nmo.12931>
14. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>

15. Capasso R, Borrelli F, Aviello G, Romano B, Scalisi C, Capasso F, et al. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;154(5):1001–1008. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.177>
16. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
17. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
18. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System-Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):525–535. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy185>
19. Quezada SM, Briscoe J, Cross RK. Complementary and Alternative Medicine. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1523–30. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000761>
20. Cheifetz AS, Gianotti R, Lubert R, Gibson PR. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):415–429.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.004>
21. Swaminath A, Berlin EP, Cheifetz A, Hoffenberg E, Kinnucan J, Wingate L, et al. The Role of Cannabis in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical, Scientific, and Regulatory Information. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):427–435. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy319>
22. Fernández A, Simian D, Quera R, Flores L, Ibáñez P, Lubascher J, et al. Complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: A survey performed in a tertiary center in Chile. *Complement Ther Med*. 2018;40:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.07.016>
23. Hoffenberg EJ, McWilliams SK, Mikulich-Gilbertson SK, Murphy BV, Lagueux M, Robbins K, et al. Marijuana Use by Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr*. 2018;199:99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.041>
24. Kerlin AM, Long M, Kappelman M, Martin C, Sandler RS. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1600–1604. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5040-5>
25. Merker AM, Riaz M, Friedman S, Allegretti JR, Korzenik J. Legalization of Medicinal Marijuana Has Minimal Impact on Use Patterns in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2309–2314. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy141>
26. Phatak UP, Rojas-Velasquez D, Porto A, Pashankar DS. Prevalence and Patterns of Marijuana Use in Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):261–264. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001474>
27. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):513–28. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008>
28. Couch DG, Maudslay H, Doleman B, Lund JN, O'Sullivan SE. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):680–697. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy014>
29. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1276–1280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.034>
30. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1615–1620. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4540-z>
31. Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion*. 2012;85(1):1–8. <https://doi.org/10.1159/000332079>
32. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):714–724. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy002>
33. Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):472–80. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440982.79036.d6>
34. Pesce M, Esposito G, Sarnelli G. Endocannabinoids in the treatment of gastrointestinal inflammation and symptoms. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.009>
35. Borrelli F, Aviello G, Romano B, Orlando P, Capasso R, Maiello F, et al. Cannabidiol, a safe and non-psychoactive ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(11):1111–21. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0512-x>
36. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Luvone T, et al. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol*. 2001;134(3):563–570. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704293>
37. Pagano E, Capasso R, Piscitelli F, Romano B, Parisi O, Finizio S, et al. An Orally Active Cannabis Extract with High Content in Cannabidiol Attenuates Chemically-induced Intestinal Inflammation and Hypermotility in the Mouse.

- Front Pharmacol. 2016;7:341. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00341>
38. Leinwand KL, Jones AA, Huang RH, Jedlicka P, Kao DJ, de Zoeten EF, et al. Cannabinoid Receptor-2 Ameliorates Inflammation in Murine Model of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 27;11(11):1369-1380. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx096>
 39. Singh UP, Singh NP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10(-/-) mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;258(2):256-67. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.005>
 40. Storr MA, Keenan CM, Emmerdinger D, Zhang H, Yüce B, Sibaev A, et al. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB1 and CB2 receptors. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(8):925-36. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0359-6>
 41. Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1678-85. <https://doi.org/10.1002/ibd.20960>
 42. Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. The effects of Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):712-723. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00791.x>
 43. Schicho R, Bashashati M, Bawa M, McHugh D, Saur D, Hu HM, et al. The atypical cannabinoid O-1602 protects against experimental colitis and inhibits neutrophil recruitment. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1651-1664. <https://doi.org/10.1002/ibd.21538>
 44. Uranga JA, Vera G, Abalo R. Cannabinoid pharmacology and therapy in gut disorders. *Biochem Pharmacol*. 2018;157:134-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.048>
 45. Harvey BS, Sia TC, Wattchow DA, Smid SD. Interleukin 17A evoked mucosal damage is attenuated by cannabidiol and anandamide in a human colonic explant model. *Cytokine*. 2014;65(2):236-44. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.10.006>
 46. De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028159>
 47. Nallathambi R, Mazuz M, Ion A, Selvaraj G, Weininger S, Fridlender M, et al. Anti-Inflammatory Activity in Colon Models Is Derived from Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic Acid That Interacts with Additional Compounds in Cannabis Extracts. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):167-182. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0027>