

## Endocannabinoides (el cannabis endógeno), los lípidos w6 y w3 de la dieta, el estrés, la ansiedad y la depresión: ¿guardan relación entre sí?

*Endocannabinóides (cannabis endógena), lipídios dietéticos w6 e w3, estresse, ansiedade e depressão: estão relacionados entre si?*

*Endocannabinoids (endogenous cannabis), dietary lipids w6 and w3, stress, anxiety, and depression: are they related to each other?*

*Gastón Repossi<sup>1</sup>, Camila Martínez Arteaga<sup>2</sup>, Gustavo Díaz-Gerevini<sup>3</sup>, Santiago Priotto<sup>4</sup> y Aldo R. Eynard<sup>5</sup>.*

### Resumen:

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) “esenciales” específicamente los de las familias omega-6 y omega-3 deben ingerirse obligadamente a través de los alimentos. Estos lípidos son los precursores de numerosas moléculas con intensa actividad biológica denominadas en conjunto “eicosanoides” en los que se incluyen a los endocannabinoides (ECB) o cannabinoides endógenos. Este artículo revisa los componentes del sistema ECB, y sus funciones en condiciones de salud y en situaciones de estrés crónico, depresión y ansiedad, circunstancias usualmente asociadas. También se describen los efectos de la administración exógena de los AGP y la consiguiente modulación del sistema ECB, tanto a nivel clínico como experimental. Se propone que el sistema ECB podría modificarse favorablemente mediante la manipulación exógena de los AGP presentes en el organismo, a través de la elección de los alimentos. Potencialmente, esto podría facilitar la prevención y control de las alteraciones del estado de ánimo, en particular estrés, depresión, ansiedad y trastornos semejantes que afectan la salud psicoemocional.

**Palabras Claves:** ácidos grasos poliinsaturados; sistema endocannabinoide; estrés; ansiedad; depresión; salud psicoemocional.

### Resumo:

Os ácidos graxos poliinsaturados “essenciais” (PUFAs) das famílias w6 e w3 devem ser ingeridos através dos alimentos. Esses lipídios são os precursores de muitas moléculas de intensa bioatividade, chamadas coletivamente de “eicosanóides” que incluem os endocannabinóides (ECB) ou canabinóides endógenos. Este artigo analisa os componentes do sistema ECB e as suas funções em condições de saúde e em situações de estresse crônico, depressão e ansiedade, circunstâncias habitualmente associadas. Os efeitos da administração exógena de PUFAs e a consequente modulação do sistema ECB também são descritos. Propõe-se que o sistema do ECB possa ser modificado favoravelmente pela manipulação exógena dos PUFAs presentes no corpo, através de modificações dietéticas. Isto poderia potencialmente facilitar a prevenção e gestão

de perturbaciones del humor, particularmente estresse, depresión, ansiedad e perturbaciones semejantes que afetan a salud psicoemocional.

**Palabras clave:** ácidos grasos poliinsaturados; sistema endocannabinóide; estresse; ansiedad; depresión; salud psicoemocional.

## Abstract:

The “essential” polyunsaturated fatty acids (PUFAs), specifically those of the omega-6 and omega-3 families, must be ingested through foods. These lipids are the precursors of numerous molecules with intense biological activity, collectively called “eicosanoids” that include endocannabinoids (ECB) or endogenous cannabinoids. This article reviews the components of the ECB system, and its functions in health conditions and in situations of chronic stress, depression and anxiety, circumstances usually associated. The effects of exogenous administration of PUFAs and the consequent modulation of the ECB system are also described, both at clinical and experimental level. It is proposed that the ECB system could be favorably modified by exogenous manipulation of PUFAs present in the body, through dietary modifications by food choice. This could potentially facilitate the prevention and management of mood disorders particularly stress, other mood states such as depression, anxiety and similar conditions that affect psycho-emotional health.

**Keywords:** polyunsaturated fatty acids; endocannabinoid system; stress; anxiety; depression; psycho-emotional health.

- 1- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-7325>. Correo de contacto: [grepossi@fcm.unc.edu.ar](mailto:grepossi@fcm.unc.edu.ar).
- 2- Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Pasante de Intercambio Académico. Correo de contacto: [amartinezart@unal.edu.co](mailto:amartinezart@unal.edu.co).
- 3- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Medicina y Cirugía. Correo de contacto: [gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar](mailto:gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar)
- 4- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba, Argentina. Doctor en Ciencias Biológicas. Correo de contacto: [santiagopriotto@yahoo.com.ar](mailto:santiagopriotto@yahoo.com.ar).
- 5- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Medicina y Cirugía. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-3112>. Correo de contacto: [aeynard@gmail.com](mailto:aeynard@gmail.com).

**Fecha de Recepción:** 2024-02-11 **Aceptado:** 2024-07-08

**ARK:** <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/r9tbtxbnl>



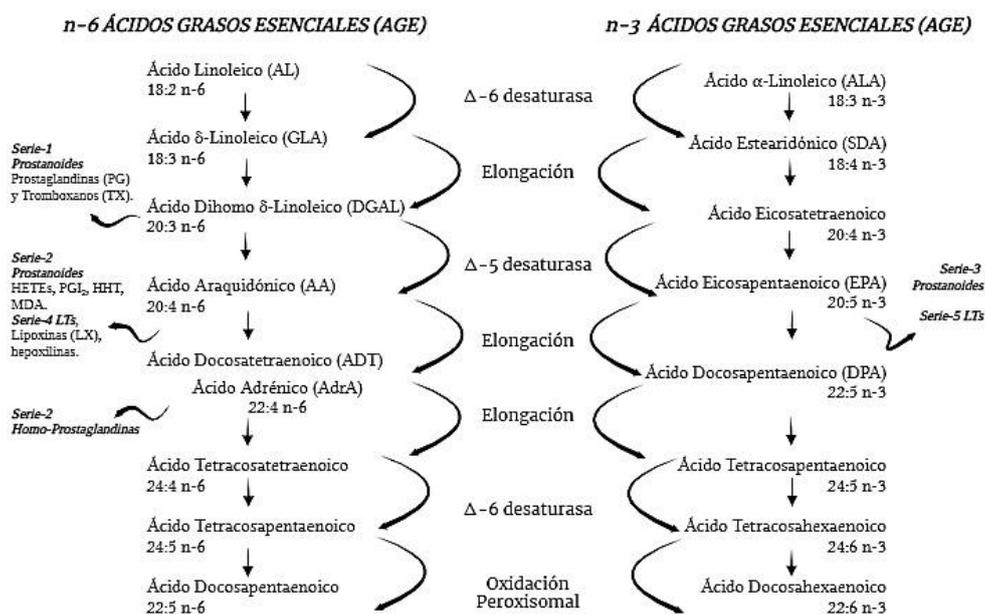
[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y propósitos

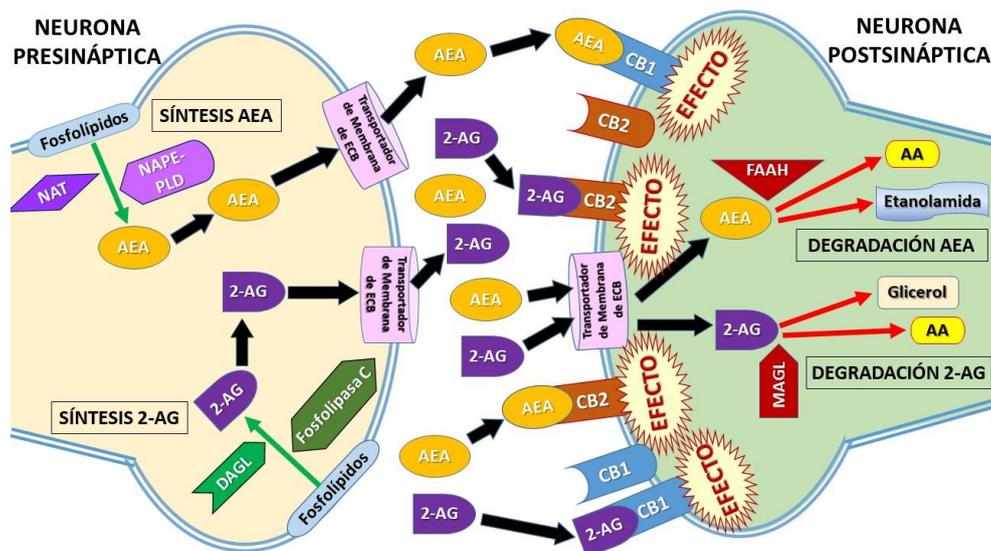
Las grasas, o lípidos, del cuerpo son principalmente triglicéridos, fosfolípidos, colesterolos y ácidos grasos. Las moléculas que componen las grasas o sus precursores se ingieren a través de las comidas, y la mayoría de ellas pueden ser sintetizadas por el organismo. Algunas son nutrientes esenciales e imprescindibles para el organismo ya que, al no poseer un sistema endógeno de síntesis, necesitan ser incorporadas obligadamente a través de los alimentos de la dieta.

Dentro de este grupo de moléculas lipídicas, se pueden reconocer los ácidos grasos, que están formados por una cadena lineal de carbonos con un grupo carboxilo en un extremo, a la que se unen a átomos de hidrógeno laterales. Los ácidos grasos pueden ser de cadena corta o larga, saturados o insaturados. Los más abundantes en los humanos poseen de 4 hasta 18 carbonos, pero algunos muy importantes, tienen 20, 22 y 24 carbonos. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP), conocidos universalmente por su acrónimo en inglés: PUFAs (*polyunsaturated fatty acids*), que se empleará indistintamente en este artículo, son cadenas largas con 2 o más dobles enlaces entre carbonos. Sus cuatro familias y derivados se identifican con la notación omega-3 (w3), omega-6 (w6), omega-7 (w7), y omega-9 (w9)<sup>1</sup> respectivamente (Figs. 1 y 2).



**Figura N° 1.** Vías enzimáticas de las familias ω-3 (n-3) y ω-6 (n-6), y principales PUFAs en humanos (Adaptado de Eynard y Repposi, 2019).

<sup>1</sup> Se identifican, indistintamente, con la notación “w”, “ω” o “n” seguido de un dígito (3,6,7 ó 9, respectivamente) que indican el número de carbonos desde el metilo (CH<sub>3</sub>) terminal hasta la primera doble ligadura de la molécula, que **no se modifica** a pesar de las transformaciones metabólicas que sufra ulteriormente para originar las decenas de eicosanoides conocidos, entre ellos los ECBs, “marca” que permite establecer su origen molecular.



**Figura N° 2.** Componentes del Sistema Endocanabinoide en neuronas del sistema nervioso central. AEA: anandamida, 2-AG: 2-araquidonilglicerol, NAT: enzima N-aciltransferasa, NAPE-PLD: enzima N-araquidonil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D específica, DAGL: enzima Diacilglicerasa, CB1: receptor canabinoide tipo 1, CB2: receptor canabinoide tipo 2, FAAH: enzima amida hidrolasa de ácidos grasos, MAGL: enzima monoacilglicerol lipasa, AA: ácido araquidónico, Transportador de Membrana de ECB: proteína de membrana plasmática transportadora específica de endocannabinoides.

Basado en y modificado a partir del estudio de Rava, A. y Trezza, V. (2023). Emerging Roles of Endocannabinoids as Key Lipid Mediators for a Successful Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms24065220>

Los animales pueden sintetizar, a partir de precursores, PUFAs de las familias  $\omega 7$  y  $\omega 9$ . En cambio, los PUFA  $\omega 3$  y  $\omega 6$  deben ser incorporados con los alimentos y son por ello denominados “ácidos grasos esenciales” (AGE). Los PUFAs  $\omega 6$ , especialmente el ácido araquidónico (AA, 20:4  $\omega 6$ ), y el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5  $\omega 3$ ) son los precursores de diversas moléculas con intensa actividad biológica endócrina, merócrina y parácrina; con numerosas funciones como: neurotransmisores, mediadores inflamatorios, moléculas de señalización inter e intracelular, ligandos, etc, denominados en su conjunto **icosanoides**, pues derivan de moléculas de PUFAs de 20 carbonos (del griego *eicosa*: 20), (Repossi et al., 2017).

En los seres humanos el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3  $\omega 3$ ), uno de los AGE de los alimentos, se metaboliza muy lentamente hacia sus derivados PUFAs de cadena larga, EPA y docosahexaenoico (DHA, 22:6  $\omega 3$ ), respectivamente, cuando se ingiere con semillas o aceites vegetales que lo contienen. Esta “lentitud” metabólica se agrava con el envejecimiento y en patologías como la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) (Burdge et al., 2005). Muchos pescados grasos (atún, caballa, sardina, salmón, trucha, etc) y los mariscos, acumulan grandes cantidades de EPA y DHA, y son una excelente fuente alimentaria de estos PUFAs muy importantes para la morfo función de los Sistemas Nerviosos Central y Periférico (SNC y SNP) en todas las etapas de la vida de los seres humanos, incluida la prenatal (Calder, 2015).

Esta revisión se enfoca en los endocannabinoides (ECB), una variada familia de lípidos bioactivos que derivan de los PUFAs. Los ECB, sus receptores a nivel de las membranas celulares

y las enzimas involucradas en su síntesis y degradación forman el complejo “Sistema Endocanabinoide” (SECB). El mismo cumple un papel muy importante pues participa en varios procesos fisiológicos tanto en la salud como en la enfermedad. El SECB está implicado en la regulación del apetito y la saciedad, ambos involucrados si están desequilibrados, en el riesgo de desarrollar depresión/ansiedad, tendencia a las adicciones, obesidad y DBT2, entre otras condiciones patológicas (Bourdy y Befort, 2023). Común a todas estas patologías es la pérdida de la homeostasis del organismo y el consecuente estrés crónico. Esta revisión analiza aspectos experimentales, clínicos y epidemiológicos de investigaciones relevantes sobre el SECB con especial énfasis en el estrés crónico, depresión, ansiedad y otros trastornos relacionados, y por ello, de gran interés en el enfoque PINE/PNEI<sup>2</sup>.

Los componentes y funciones del SECB son, en general, poco conocidos por el profesional de prácticas PINE/PNEI y peor explicados en las fuentes usuales y vulgarizadas a través de los “posteos” en las redes sociales de comunicación por divulgadores, *influencers*, agentes comerciales, “expertos”, charlatanes, laboratorios farmacéuticos poco serios, etc.

Es muy importante recalcar que los ECB, **derivados lipídicos de PUFAs** (principalmente de la familia w6), frecuentemente se los confunde con el Sistema Opióide endógeno y sus “endomorfinoideos”, que son **moléculas peptídicas**, confusión comprensible pues comparten algunas funciones con los opioides, pero son muy diferentes en su composición química, origen y efectos.

Con base en las evidencias se propone que el SECB puede modularse mediante el aporte equilibrado y selectivo de las proporciones de PUFAs w6/w3 en los alimentos, a través de la elección de comidas enriquecidas en ellos. Este sencillo abordaje podría ayudar en la prevención y en el manejo de situaciones emocionales negativas como el estrés, depresión, ansiedad, riesgo de adicciones, condiciones éstas que son, de alguna manera, prevenibles.

## Sistema Endocanabinoide: componentes, efectos y acciones

El sistema SECB está compuesto por (Fig. 2):

- a) receptores de cannabinoides (CBR);
- b) sus ligandos endógenos que son los endocannabinoides propiamente dichos (ECB);
- c) por diversos sistemas enzimáticos necesarios para su biosíntesis y degradación.

En las últimas cuatro décadas, la investigación intensiva y los descubrimientos sobre este nuevo sistema de señalización intra e intercelular han crecido exponencialmente y se pueden mencionar sucintamente sus efectos y acciones generales. Vaz y colaboradores, (2023), así como el grupo de Battaglia (2023), comunicaron que los ECB son mediadores en diversas inter-señalizaciones neuronales y gliales. Además, el SECB está involucrado en la cognición y la memoria (Murray et al., 2023), el control del apetito (Kim et al., 2013; Kim et al., 2023; Bourdy y Befort, 2023), fertilidad y reproducción (Rossato et al., 2008; Rava y Trezza, 2023), así como en diversas enfermedades neurodegenerativas (Nouh et al., 2023). Los ECB también inducen hipotensión y

<sup>2</sup> A los fines de este artículo los acrónimos PINE, PNEI y PNIE son sinónimos y sólo difieren en el orden que se escribe (según uso en los diversos países) la primera letra de: psicología, inmunología, neurología y endocrinología sin que ello implique prelación alguna

bradicardia en perros (Castillo-Arellano et al., 2023), inhiben el crecimiento de ciertas estirpes de células cancerosas (Eynard y Repossi, 2019; Woerdenbag et al., 2023) y afectan también el metabolismo energético (Matias y Di Marzo, 2007; Abbotts et al., 2022), entre otras numerosas funciones.

De particular interés es el papel modulador de los ECB, concepto este entendido como “freno/acelerador”, según las circunstancias del organismo. Pues, como sucede con los demás eicosanoides, no se almacenan dentro de las células, pues se sintetizan y liberan “a demanda”, son de vida media muy breve, y se degradan en pocos minutos. Estas propiedades facilitan su acción como mediadores y reguladores, a veces con doble acción de estímulo/inhibición (Pasqualini et al., 2008). Estas capacidades duales son claves en la homeostasis de sistemas muy dinámicos como el eje hipotálamo/hipofisario/adrenal que está íntimamente interrelacionado en estados de salud y de estrés crónico (Steiner y Wotjak, 2008). Esto influye significativamente en respuestas emocionales como el dolor, la ansiedad y la depresión (Jhaveri et al., 2007). Además, el SECB participa en la respuesta inmune y ejerce efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, como se ha demostrado en diversos modelos experimentales y estudios clínicos (Oka et al., 2005; Ullrich et al., 2007; Osafo et al., 2021; Lins et al., 2023).

El SECB es una adquisición evolutiva eficiente, muy antigua y preservada que se encuentra ya en organismos muy primitivos. Filogenéticamente está presente en tejidos neuronales de organismos del género *Hydra* (filo *Cnidaria*), perteneciente a uno de los primeros grupos de animales en haber desarrollado una red neuronal extendida, que ya poseen un SECB rudimentario involucrado en la modulación de la respuesta alimentaria (De Petrocellis et al., 1999).

Los dos principales ligandos endógenos para el SECB son la araquidonoiletanolamida (*anandamida*, AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos lípidos derivados del PUFA w6 AA, aunque también se han identificado otras moléculas con actividad ECB. Estos ligandos, sintetizados a partir de PUFAs obtenidos de fosfolípidos de las membranas celulares, son liberados en el cerebro y otros tejidos, atraviesan fácilmente las diversas membranas celulares, donde se unen y activan los receptores canabinoides (CBR). Los CBR, a su vez, son **moléculas proteicas** insertas en la bicapa fosfolipídica de las membranas, y CB1 y CB2 son sus principales receptores. Los ECB se unen a ellos con extrema avidez, cual si fueran “la llave a su cerradura”.

Es muy significativo que el nombre *anandamida* dado al ligando AEA, se haya acuñado a partir de la palabra sánscrita, *ananda*, que significa “bienaventuranza; o el más alto grado de felicidad; alegría celestial”. Pero tal denominación puede llevar a confusión, considerando el consumo de cannabis exógeno o marihuana como inocuo, lo que es aún muy controvertido según la evidencia científica que disponemos actualmente y por el hecho de que su consumo es considerado ilegal por las legislaciones de muchos países como se verá en los próximos párrafos.

## La marihuana (*Cannabis sativa*) y los ECBs endógenos: semejanzas, diferencias y riesgos en sus efectos?

Se han aislado de la planta de *Cannabis sativa* (marihuana) más de un centenar de compuestos activos, pero el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC, dronabinol) representan los mayores porcentajes de cannabinoides de esta planta. El THC, es el componente que posee

marcados efectos psicotrópicos, y el más abundante en los tejidos vegetales y extractos de uso popular. Concepto a recalcar: tanto el cannabidiol como THC funcionan como ligandos **exógenos** de los receptores CB1 y CB2, compitiendo con los ligandos endógenos anandamida y 2-AG. Es razonable asumir que la disponibilidad permanente y abundante de ligandos exógenos, incorporados al organismo por inhalación o ingestión, perturbará la homeostasis del SECB por lo siguiente: **1.** se altera el armónico balance entre síntesis y expresión de receptores CBR en las membranas biológicas; **2.** se desequilibra la detección (el “sensado”) de la disponibilidad de sus ligandos naturales y; **3.** se producirá desbalance de los mecanismos enzimáticos de síntesis/degradación (Morgan et al., 2013; Hasbi et al., 2023). Este desbalance se pondrá en evidencia ante la abstinencia de inhalación/ingesta de cannabinoides exógenos (THC, cannabidiol, etc.), y/o por saturación permanente de los receptores CBR, o perturbaciones en el metabolismo de síntesis/degradación. Sea por separado o en sinergia, estas alteraciones serían la base de la tendencia a la adicción por consumo de marihuana, más riesgosa en individuos susceptibles, especialmente en jóvenes, en los que podría promover una facilitación hacia la búsqueda de otras drogas psicotrópicas más potentes (Curran et al., 2016; Hua et al., 2023).

Por ejemplo, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH, acrónimo en inglés, ADHD) es considerado una perturbación del neurodesarrollo prevalente en niños y adultos. Entre los sujetos adictos al consumo de sustancias psicotrópicas, en especial cannabis, la prevalencia del TDAH supera el 20 % (en la población general es de 8,8%), lo que facilitaría en esta población susceptible una progresión más grave del abuso de ésta y otras sustancias psicoactivas. El cannabis es la droga lícita o ilícita (según legislaciones) más común utilizada entre la población con TDAH. La alta prevalencia de sujetos adictos al consumo de cannabis en la población con TDAH tiene serias implicancias, que incluyen una edad de inicio más temprana de su consumo, rendimiento reducido en aprendizajes y destrezas neurocognitivas y “automedicación” (Gujska et al., 2023).

La popularidad cada vez mayor de la llamada “marihuana medicinal” (MM) ha generado preocupación e interrogantes sobre su posible impacto en diversas funciones neurocognitivas, particularmente en los adolescentes. Existe evidencia de que el consumo persistente de cannabis puede causar alteraciones permanentes en ciertas estructuras, circuitos y funciones del cerebro. El creciente fenómeno de “automedicación” con MM o sus derivados (aceites, extractos, etc.) ha sido facilitado por una “sensación” de seguridad/inocuidad percibida por los usuarios, y potenciada por su difusión en los medios de comunicación, así como por legislaciones, debates y la amplia disponibilidad de productos medicinales caseros o comerciales, de baja o nula actividad farmacológica. En este contexto hay evidencias que sugieren que el consumo de cannabinoides durante los períodos prenatal y perinatal, así como en la adolescencia, podría alterar la plasticidad sináptica en los procesos de neurodesarrollo, en los que el SECB desempeña un papel esencial (Bara et al., 2021). Esto implica la necesidad de realizar más investigaciones y mantener una actitud cautelosa respecto de las posibles aplicaciones terapéuticas de la MM (Manzo et al., 2022).

## Origen metabólico de los ECBs: PUFAs y ácidos grasos esenciales (AGE)

Los ácidos grasos ingeridos con los alimentos se oxidan para proporcionar energía, o se almacenan en el tejido adiposo y también se incorporan selectivamente a las membranas celulares. Como se mencionó ya, hay dos moléculas de PUFAs que no pueden ser sintetizadas por los

animales y por lo tanto se denominan AGE, y son los “progenitores” de dos familias de decenas de eicosanoides: la familia w6, derivada del ácido linoleico (LA, 18:2 w6) y la familia w3, derivada del ALA (Pasqualini et al., 2008).

Un concepto importante: aceptando una sobre simplificación conceptual, no exenta de riesgo interpretativo por las particularidades de doble acción de los eicosanoides, se considera que las numerosas moléculas derivadas de los PUFAs esenciales w3 son comparativamente beneficiosos, respecto a las decenas de moléculas derivadas de la familia w6, que dan origen a compuestos mayoritariamente pro-inflamatorios e incluso favorecedores de patologías crónicas no transmisibles. Así, los autores de este artículo asumen una concepción semejante aplicable a los ECBs derivados de las familias w3 y w6, respectivamente (Repossi et al., 2009; Dain et al., 2010).

Luego de su ingestión y absorción, tanto los AGE como los ácidos grasos sintetizados endógenamente, principalmente a partir de carbohidratos, serán objeto de sucesivos procesos metabólicos de desaturación y alargamiento, como si fuesen el paso de un escalón a otro, en su cadena de carbonos para dar lugar a diversas variedades de PUFA pertenecientes a la misma familia (la 3,6, 7 y 9, respectivamente). Estas vías metabólicas de los ácidos grasos están reguladas principalmente por enzimas denominadas elongasas y desaturasas, siendo las más relevantes las delta-6 y delta-5 asociadas al retículo endoplásmico liso celular (Fig. 1). Estas “cascadas enzimáticas” van disminuyendo su actividad con la edad, pero este deterioro se encuentra acelerado y agravado en algunas enfermedades como la DBT2, aterosclerosis y en algunas patologías neurodegenerativas (Fernández-Ruiz, 2019).

En dichas cascadas enzimáticas, el LA (w6) se convierte en ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA, 18:3 w6) y en un escalón sucesivo en un PUFA de 20 carbonos, el ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA, 20:3 w6) y luego en ácido araquidónico (AA, 20:4 w6), el progenitor de toda la gran familia de eicosanoides w6.

Por otro lado, el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3 w3), se alarga dando lugar al EPA (20:5 w3), precursor de los eicosanoides de la familia w3. Recordar que los metabolitos de ambas familias, compiten por sus sitios receptores

En función de lo descripto, el papel que juegan los hábitos alimentarios en la salud es fundamental. Los PUFAs de 20 carbonos se incorporan como componentes estructurales en todas las biomembranas celulares. Una vez liberados por la acción de fosfolipasas se convierten en sustratos para la producción de numerosos eicosanoides incluidos los endocannabinoides, derivados oxigenados, foco de esta revisión. Entonces, la elección de los alimentos, por acción u omisión, carencias o imposibilidad de acceder a ellos, condiciona la variedad de ECBs ofertados a las células. Como se sabe, la alimentación es una compleja práctica sobre la cual los individuos y las sociedades, a través de sus hábitos culturales y dietéticos, teóricamente tienen, o deberían tener, algún control (Aballay et al., 2013).

Así entonces, las proporciones relativas de PUFAs en las membranas celulares, así como el tipo de célula, son los factores principales para regular qué variedad de ECBs se generarán. Debido a que el principal PUFA en los fosfolípidos de las membranas celulares es el AA, ello indica que la mayoría de los ECBs sintetizados provendrán de comidas ricas en ácidos grasos w6,

como aceites vegetales de girasol y maíz, y diversas carnes rojas, todos con abundante presencia de LA, que tienden a funcionar como pro inflamatorios (Repossi et al., 2009).

La selección de la composición lipídica de los alimentos puede modificar la composición de ácidos grasos de las membranas biológicas, esto se ha comprobado ampliamente tanto en cultivos celulares, animales de experimentación y humanos. El tipo de lípidos incorporados de los alimentos puede afectar significativamente la fluidez de las membranas celulares, lo que a su vez modula su morfología y también el comportamiento de las moléculas asociadas a la membrana, como son las enzimas que sintetizan y degradan los ECBs, también su distribución, movilidad y expresión de sus receptores CBR. Dicha fluidez/viscosidad de las membranas celulares depende justamente del grado de insaturación de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos que la conforman (Calderón y Eynard, 2000; Pasqualini et al., 2008; Repossi et al., 2009; Dain et al., 2010).

El metabolismo de síntesis de la serie w6 de PUFAs de cadena larga a través de los intermediarios GLA y DGLA es muy eficiente en los seres humanos. Por lo tanto, cuando el porcentaje de AGE w6 en los alimentos supera significativamente al del ALA w3, este desbalance inhibe el alargamiento y desaturación del “benéfico” ALA, porque ambas moléculas compiten por las mismas enzimas (Das, 2021). Entonces, para mantener el equilibrio natural y adecuado entre el metabolismo de los ácidos grasos w3 y w6, es fundamental que su proporción alimentaria (w3/w6) se mantenga en un rango de 1:1 a 1:4. Recientes estudios epidemiológicos determinaron que esta *ratio* en el plasma de personas que siguen una dieta occidental moderna, caracterizada por un alto contenido de alimentos ultra-procesados y un uso excesivo de aceites vegetales con alto contenido de w6, alcanza preocupantes porcentajes que oscilan de 1:5 hasta 1:15 (w3/w6). Este desbalance se ha asociado con un aumento en la mortalidad por ciertos cánceres y enfermedades cardiovasculares (Zhang et al., 2024).

La contribución relativa de los diferentes ácidos grasos saturados, monoinsaturados y PUFAs en los alimentos, así como la incidencia de diversas patologías asociadas con su consumo desequilibrado han sido bien documentadas y difieren entre las diversas áreas geográficas de Latinoamérica en general y del Cono Sur, en particular (Navarro et al., 1997; Navarro et al., 2004), tanto en las prácticas alimentarias y culturales (Andreatta et al., 2010) como en la disponibilidad de los alimentos que contienen esos lípidos (Navarro et al., 1998). De particular interés, es la investigación en relación a la calidad y cantidad del consumo de grasas en la alimentación con los riesgos de desarrollar ciertos tumores malignos (Niclis et al., 2012; Pou et al., 2014), obesidad, DBT2 y enfermedades cardiovasculares (Aballay et al., 2013; Defagó et al., 2019; Defagó y Eynard, 2022).

Existe una gran cantidad de evidencia científica y numerosas investigaciones que confirman claramente la importancia de una alimentación equilibrada respecto al tipo y cantidad de lípidos de los alimentos y su relación con las patologías crónicas no transmisibles discutidas y documentadas previamente. Sin embargo, se conoce relativamente poco respecto a la relación entre los PUFAs en la alimentación y patologías, o condiciones, que tienen que ver con aspectos psicológicos y emocionales, como estados de ánimo, depresión, ansiedad y estrés. En suma, las condiciones que aborda el enfoque PINE/PNEI.

Como se mencionó anteriormente, los principales ECB como la (AEA y el 2-AG) derivan del AA, sin embargo, sólo unos pocos estudios han examinado el efecto de los ácidos grasos

presentes en los alimentos sobre la concentración de ECB en los tejidos. Berger y colaboradores informaron que la inclusión de AA y DHA en la dieta de lechones aumentó significativamente los niveles de N-Aciletanolaminas (incluido AEA) en varias regiones del cerebro (Berger et al., 2001). Otros estudios demostraron que los ácidos grasos dietarios influyen en los niveles de ECBs en cerebro y otros tejidos en roedores (Artmann et al., 2008).

## Modulación del SECBs por modificación de la ingesta de lípidos en la alimentación

Los PUFAs w3 y w6 ingeridos con los alimentos son intermediarios importantes para el metabolismo energético, pues influyen en la elección de alimentación, la plasticidad neuronal, la actividad física y la cognición durante el desarrollo neo y postnatal así como en el proceso de envejecimiento. Además, tienen un impacto significativo en la modulación homeostática del SECB (Freitas et al., 2017).

Se señaló que los eicosanoides derivados de los PUFAs w3 son comparativamente más beneficiosos y compiten por los receptores con aquellos derivados de la familia w6, que dan origen a moléculas principalmente proinflamatorias, favoreciendo el desarrollo de patologías crónicas no transmisibles, con evidencias sólidas en modelos animales. Por ejemplo, la suplementación con PUFAs w3 reduce competitivamente la activación del SECB al limitar la disponibilidad de AA. Esta limitación es deseable, pues en los seres humanos la activación del SECB por ligandos derivados de PUFAs w6 se asocia con la inducción de resistencia a la insulina en el tejido adiposo y con la activación del receptor CB1 que estimula la captación de glucosa en los adipocitos humanos tipo 1. En pacientes obesos se ha detectado una hiperactivación de genes relacionados al SECB en el tejido adiposo (Mattelaer et al., 2024).

En apoyo a la hipótesis propuesta en esta revisión, se ha demostrado que la concentración, actividad y expresión de los componentes del SECB se pueden modificar por el aporte exógeno de determinados PUFAs, tal como ya ha sido observado por modificaciones en medios de cultivo de diversas estirpes celulares tumorales (Kim et al., 2013; Repossi et al., 2017; Voicu et al., 2023; Woerdenbag et al., 2023). En animales, experimentos realizados con vacas en etapa de posparto, mostraron que la suplementación del pienso con fuentes de w3 redujo las concentraciones plasmáticas de los ligandos de ECBs, disminuyó la expresión del receptor CB1 en linfocitos y monocitos (Kra et al., 2023), y aumentó la expresión de CB2 en membranas celulares de adipocitos (Kra et al., 2022). Además, la suplementación periparto con ALA en vacas lecheras mejoró la sensibilidad sistémica a la insulina y la función inmunológica, posiblemente debido a la competencia por vías metabólicas comunes a las que se ha aludido (Kra et al., 2023).

## SECB: actividad moduladora en el estrés crónico, ansiedad, depresión, trastornos neurocognitivos y otras patologías

En varias exhaustivas y actualizadas revisiones como las de Komarnytsky y colaboradores (2021), de Melo Reis y colegas (2021) y Park y Watkins (2022) se demuestra que el SECB modula la homeostasis de diversos procesos fisiológicos y cognitivos del organismo humano. Entre estos procesos se incluyen el estado de ánimo, la memoria, el apetito, el metabolismo energético, la percepción del dolor, así como las funciones cardiovasculares, respiratorias y la neuromodulación inmunológica. Los receptores de cannabinoides son muy abundantes en el cerebro y también en

casi todos los tejidos periféricos regulados directa o indirectamente a través del sistema nervioso autónomo. La expresión de los receptores CB1 es muy abundante en terminales inhibitorias (interneuronas GABAérgicas) y están presentes en menor medida en terminales excitatorias (glutamatergicas), como también en neuronas que expresan receptores de dopamina D1. Por ello, desempeñan un papel importante en los diferentes comportamientos emocionales, incluida la actividad social y cognitiva, que se ven afectados justamente en trastornos psiquiátricos. Los receptores CB1 y CB2 en el sistema nervioso se encuentran tanto en neuronas como en células gliales y se consideran potentes “interruptores de circuito”, ya que la activación de los receptores presinápticos CB1 (y posiblemente CB2) induce inhibición de la liberación de los principales neurotransmisores glutamato (excitador) y GABA (inhibidor) (Repossi et al., 2009; Komarnytsky et al., 2021; de Melo Reis et al., 2021; Park y Watkins, 2022).

Actualmente existe evidencia experimental y clínica, sobre el rol del SECB en la respuesta a la exposición al estrés. En humanos se ha asociado una disminución de los niveles plasmáticos de AEA, debido a una actividad aumentada de la enzima degradativa FAAH, coincidente con estados de mayor ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (Navarro et al., 2022). En el contexto de la ansiedad crónica el SECB modula, al menos en parte, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) (Maldonado et al., 2020).

En estudios realizados con pacientes diagnosticados con trastorno por estrés post-traumático se observaron alteraciones significativas en componentes del SECB, principalmente disminución de los niveles de ECB (2-AG y AEA) y una mayor expresión de los receptores CB1 (Navarro et al., 2022). Es importante señalar que estas alteraciones observadas en los componentes del SECB tienen patrones de variación específicos para diferentes regiones del cerebro, siendo las más alteradas en: amígdala, hipocampo, hipotálamo, cuerpo estriado, corteza cingulada y corteza prefrontal (Bassir Nia et al., 2019). En un modelo animal de estrés prolongado, luego del tratamiento con un inhibidor de la enzima FAAH (URB597) se normalizaron los niveles de expresión de CB1 en cerebro, excepto en el hipocampo de hembras (Zer-Aviv y Akirav, 2016). En estudios con veteranos de guerra que padecen trastorno por estrés post-traumático, se observaron correlaciones lineales entre los niveles plasmáticos de AEA y 2-AG con síntomas de ansiedad, angustia y depresión. Sin embargo, los niveles de ECBs no predijeron la reducción de los síntomas del trastorno por estrés postraumático, ni difirieron entre los pacientes con este trastorno y sus controles, ni entre pacientes que respondieron al tratamiento y los que no lo hicieron (Leen et al., 2022).

Navarro y colaboradores han publicado una exhaustiva revisión sobre las alteraciones del SECB asociados a una amplia gama de trastornos psiquiátricos. En su trabajo se analizan los principales cambios en los ligandos, enzimas (de síntesis y degradación) y receptores del SECB, observados tanto en pacientes como en modelos experimentales de las enfermedades mentales más prevalentes (Navarro et al., 2022). En la Tabla 1, basada en el estudio de Rava, se resumen las principales modificaciones a nivel molecular de los componentes del SECB observados en humanos.

**Tabla N° 1: Alteraciones observadas en humanos en los componentes del Sistema Endocanabinoide en distintas enfermedades y trastornos mentales.**

Patología	Ligandos Endocanabinoides	Receptores Canabinoides	Metabolismo enzimático de Endocanabinoides
Trastorno de Ansiedad Generalizado  Trastornos relacionados con ansiedad  Trastorno por estrés post-traumático	Menor concentración plasmática de AEA  Concentración reducida de AEA en plasma.	Mayor disponibilidad de receptores CB1. Polimorfismos en los genes CNR1 (rs110402; rs7766029) y CNR2 (R63Q ) que codifican los receptores CB1 y CB2, respectivamente, fueron asociados con mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad. Mayor concentración de receptores CB1 en cerebro. Polimorfismo de CNR1 (rs1049353) asociado con una mayor probabilidad de desarrollar este trastorno en la población caucásica. Pacientes con CNR1 (rs2180619; rs1049353) mostraron más dificultades para la superación del trastorno.	Polimorfismos hallados en los genes de FAAH (rs324420; C285A) llevan a modular anormalmente los niveles de AEA, incrementando los comportamientos asociados con ansiedad y depresión.  La presencia del alelo minoritario de FAAH (rs324420) asociado con altos niveles de AEA se asocia con un mejor aprendizaje en la terapia de extinción.
Depresión	Menor concentración basal en plasma de AEA y 2-AG en Depresión Mayor; mientras que en pacientes con depresión menor se encontraron aumentados los niveles de AEA. Incrementos de AEA después de actividad física y de 2-AG con el uso fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Disminución de CB1 en células gliales de sustancia gris y en la corteza cingulada anterior. Aumento de ARNm de CNR1 en la corteza prefrontal. El alelo G en CNR1 (rs1049353; rs806371) fue más frecuente en personas con depresión y se asocia a resistencia a los antidepresivos. Polimorfismo CNR2 (rs2501432) fue asociado con depresión mayor.	Poseer el polimorfismo FAAH (rs324420), que reduce la actividad enzimática, junto con la exposición temprana a un trauma, aumenta el riesgo de desarrollar depresión en la edad adulta.
Esquizofrenia	Incremento de los niveles de AEA en el líquido cefalorraquídeo. Aumento de 2-AG y disminución de AEA en cerebelo, hipocampo y corteza prefrontal. Elevada concentración de AEA y OEA (etanolamida, ECB derivado de w9) en plasma.	Aumento de la concentración de proteínas CB1 en varias zonas de la corteza, y disminuido en corteza prefrontal. Disponibilidad aumentada de CB1 en el núcleo acumbens, corteza frontal y cingulada; niveles disminuidos en amígdala, hipocampo, hipotálamo y corteza cingulada posterior. Bajos niveles de ARNm de CB1 en corteza prefrontal dorsolateral. Niveles elevados de ARNm de CB1 y CB2 en leucocitos. Alelo G del polimorfismo CNR1 (rs1049353) es asociado con mala respuesta terapéutica.	En líquido cefalorraquídeo se encontraron mayores niveles de ARNm de FAAH, MAGL y ABHD6 (enzima degradativa de 2-AG), y mayor actividad FAAH. Actividad de enzimas sintéticas NAPE-PLD y DAGL disminuida en leucocitos.
Trastornos del Espectro Autista	Bajos niveles de ligandos ECBs	Sobreexpresión de CB1 y CB2 en leucocitos.	Niveles disminuidos de expresión de NAPE-PLD y aumentados de enzimas degradativas. Variante heterocigótica rara de DAGL fue asociada con autismo.

Trastorno de hiperactividad y déficit de atención	Niveles de AEA elevados en plasma.	Asociación con polimorfismos de CNR1, mayor riesgo en varones. Homocigotas para CNR1 (rs806379 A; rs1049353 T) fueron asociados con mayor impulsividad.	FAAH elevada en células de sangre periférica. El polimorfismo FAAH (rs2295633) se ha sugerido como un marcador de riesgo de esta patología.
Trastornos Alimentarios	En atracones, incrementos de 2-AG y de AEA, luego de ingerir su comida favorita. Bajos niveles de AEA luego de 8 hs de ayuno en pacientes con anorexia.	Mayor disponibilidad de CB1 en corteza frontal y temporal. Pacientes con bulimia o anorexia tienen mayor frecuencia de alelos A/G en CNR1 (rs1049353) y el alelo A fue asociado con un riesgo moderado de desarrollar estos desórdenes.	Homocigosis FAAH 385 A/A fue asociado con obesidad y atracones.
Trastornos por Abuso de Sustancias	Nicotina	Menor distribución de CB1 en todas las áreas del cerebro que no fumadores. El polimorfismo CNR1 (rs2023239) se relacionó con el efecto de refuerzo de la nicotina.	
	Alcohol	Sujetos alcohol-dependientes Cloninger tipo 1, muestran niveles incrementados de docosahexaenoil etanolamide (DHEA, un ligando ECB w3) en amígdala, mientras que en hipocampo la concentración de AEA tiene una correlación negativa con los receptores de glutamato mGlu 1/5.	Mayor unión a receptores CB1 en amígdala, hipocampo, insula, corteza orbitofrontal y corteza cingulada anterior y posterior. Sujetos alcohol-dependientes muestran hiperfuncionalidad de CB1 en el núcleo caudado e hipofuncionalidad en cerebelo. Consumo agudo de alcohol aumenta disponibilidad de CB1, por el contrario el consumo crónico la disminuye. Menor disponibilidad de CB1 durante abstinencia.
	Cannabis	Niveles disminuidos de CB1 en fumadores crónicos de THC. Menor disponibilidad y unión a CB1 en hipocampo, núcleo acumbens, núcleo caudado, lóbulo temporal, corteza cingulada anterior y posterior. Después de 28 días de abstinencia los niveles y disponibilidad de CB1 vuelven a la normalidad.	Menores niveles de MAGL.
	Cocaína	Disminución de CB1 en corteza prefrontal en adictos a cocaína. Polimorfismos CNR1 (rs6454674; rs806368) aumentan el riesgo de adicción.	Mayor expresión de MAGL en algunas regiones, con disminución de la materia gris en sujetos cannabis-dependientes. Estos efectos asociaron el consumo crónico de cannabis con el espesor cortical.
	Opiáceos	CB2 sobreexpresados en leucocitos de adictos a la morfina. En pacientes con metadona el alelo C del polimorfismo CNR1 (rs2023239) fue asociado con menor prevalencia de depresión mayor.	Sujetos con el polimorfismo FAAH (rs324420), relacionado a menor actividad enzimática, mostraron mayor susceptibilidad a los efectos de la cocaína.

## Conclusiones

El SECB interviene ampliamente en la regulación de diversas funciones fisiológicas y sus componentes se encuentran alterados en situaciones patológicas, así como en desequilibrios psicoemocionales y neurocognitivos. La evidencia muestra que la concentración de los ligandos y “filiación” respecto al *ratio* de los PUFAs progenitores  $\omega 6$  o  $\omega 3$ , la expresión de receptores y de sus vías enzimáticas se pueden modular en forma exógena. Esto puede ocurrir a través de sustancias psicotrópicas exógenas que actúan sobre sus receptores como el cannabis (con los riesgos ya señalados) o mediante la elección de la proporción de PUFAs en las comidas. También, optando por sustratos naturales de los ligandos endógenos, mediante una dieta saludable en alimentos naturales evitando los ultraprocesados en particular aquellos de alto contenido en lípidos no esenciales, inevitables en las comidas de los “*fast foods*”. La adecuación nutricional de los porcentajes de PUFAs  $\omega 3$  y  $\omega 6$ , a fin de restablecer el normal funcionamiento del SECB, podría ser una estrategia sencilla, y útil en la prevención, manejo y tratamiento de ciertos trastornos psicoemocionales y enfermedades mentales. Esto requiere una adecuada y responsable educación nutricional en la práctica PINE/PNEI, exenta de charlatanismos y propagandas comerciales intencionadas, carentes de una base científica sólida.

## Bibliografía

- Aballay, L. R., Eynard, A. R., Díaz, M. del P., Navarro, A. y Muñoz, S. E. (2013). Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutrition reviews*, 71(3), 168–179. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x>.
- Abbotts, K. S. S., Ewell, T. R., Butterklee, H. M., Bomar, M. C., Akagi, N., Dooley, G. P. y Bell, C. (2022). Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. *Nutrients*, 14(10), 2152. <https://doi.org/10.3390/nu14102152>.
- Andreatta, M. M., Navarro, A., Muñoz, S. E., Aballay, L. y Eynard, A. R. (2010). Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 19(6), 478–484. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32833eba b6>.
- Artmann, A., Petersen, G., Hellgren, L. I., Boberg, J., Skonberg, C., Nellemann, C., Hansen, S. H. y Hansen, H. S. (2008). Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochimica et biophysica acta*, 1781(4), 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2008.01.006>.
- Bara, A., Ferland, J. N., Rompala, G., Szutorisz, H. y Hurd, Y. L. (2021). Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(7), 423–438. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00465-5>.
- Bassir Nia, A., Bender, R. y Harpaz-Rotem, I. (2019). Endocannabinoid System Alterations in Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Developmental and Accumulative Effects of Trauma. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 3, 2470547019864096. <https://doi.org/10.1177/2470547019864096>.
- Battaglia, S., Di Fazio, C., Vicario, C. M. y Avenanti, A. (2023). Neuropharmacological

- Modulation of N-methyl-D-aspartate, Noradrenaline and Endocannabinoid Receptors in Fear Extinction Learning: Synaptic Transmission and Plasticity. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5926. <https://doi.org/10.3390/ijms24065926>.
- Berger, A., Crozier, G., Bisogno, T., Cavaliere, P., Innis, S. y Di Marzo, V. (2001). Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acyl ethanolamines in piglets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6402–6406. <https://doi.org/10.1073/pnas.101119098>.
- Bourdy, R. y Befort, K. (2023). The Role of the Endocannabinoid System in Binge Eating Disorder. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9574. <https://doi.org/10.3390/ijms24119574>.
- Burdge, G. C. y Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction, nutrition, development*, 45(5), 581–597. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005047>
- Calder P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et biophysica acta*, 1851(4), 469–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.08.010>.
- Calderón, R. O. y Eynard, A. R. (2000). Fatty acids specifically related to the anisotropic properties of plasma membrane from rat urothelium. *Biochimica et biophysica acta*, 1483(1), 174–184. [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(99\)00173-0](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(99)00173-0).
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J. y León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(7), 3271. <https://doi.org/10.3390/molecules28073271>.
- Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J. y Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(5), 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>.
- Dain, A., Repossi, G., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2010). Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2(4), 1432–1447. <https://doi.org/10.2741/e203>
- Das U. N. (2021). Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, 11(12), 1873. <https://doi.org/10.3390/biom11121873>.
- de Melo Reis, R. A., Isaac, A. R., Freitas, H. R., de Almeida, M. M., Schuck, P. F., Ferreira, G. C., Andrade-da-Costa, B. L. D. S. y Trevenzoli, I. H. (2021). Quality of Life and a Surveillance Endocannabinoid System. *Frontiers in neuroscience*, 15, 747229. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.747229>.
- De Petrocellis, L., Melck, D., Bisogno, T., Milone, A. y Di Marzo, V. (1999). Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. *Neuroscience*, 92(1), 377–387. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00749-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00749-0).
- Defagó M. D., Elorriaga, N., Eynard, A. R., Poggio, R., Gutiérrez, L., Irazola, V. E y Rubinstein A. L. (2019). Associations between major dietary patterns and biomarkers of endothelial dysfunction in two urban mid-sized cities of Argentina. *Nutrition*, 67-68:110521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.002>
- Defagó, M. D. y Eynard, A. R. (2022). Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 168–180. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30289>.
- Eynard, A. R. y Repossi, G. (2019). Role of  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids in diabetic retinopathy: a morphological and metabolically cross talk among blood retina barriers damage, autoimmunity and chronic inflammation. *Lipids in health and disease*,

- 18(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1049-9>.
- Fernández-Ruiz J. (2019). The biomedical challenge of neurodegenerative disorders: an opportunity for cannabinoid-based therapies to improve on the poor current therapeutic outcomes. *British journal of pharmacology*, 176(10), 1370–1383. <https://doi.org/10.1111/bph.14382>.
- Freitas, H. R., Ferreira, G. D. C., Trevenzoli, I. H., Oliveira, K. J. y de Melo Reis, R. A. (2017). Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging. *Nutrients*, 9(11), 1263. <https://doi.org/10.3390/nu9111263>.
- Gujaska, J. H., Silczuk, A., Madejek, R. y Szulc, A. (2023). Exploring the Link Between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Cannabis Use Disorders: A Review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 29, e939749. <https://doi.org/10.12659/MSM.939749>.
- Hasbi, A., Madras, B. K. y George, S. R. (2023). Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain sciences*, 13(2), 325. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020325>.
- Hua, D. Y., Hindocha, C., Baio, G., Lees, R., Shaban, N., Morgan, C. J., Mofeez, A., Curran, H. V. y Freeman, T. P. (2023). Effects of cannabidiol on anandamide levels in individuals with cannabis use disorder: findings from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder. *Translational psychiatry*, 13(1), 131. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02410-9>.
- Jhaveri, M. D., Richardson, D. y Chapman, V. (2007). Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 152(5), 624–632. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707433>.
- Kim, H. J. J., Zagzoog, A., Ceni, C., Ferrisi, R., Janz, N. y Laprairie, R. B. (2023). Dual Cannabinoid and Orexin Regulation of Anhedonic Behaviour Caused by Prolonged Restraint Stress. *Brain sciences*, 13(2), 314. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020314>.
- Kim, J., Li, Y. y Watkins, B. A. (2013). Fat to treat fat: emerging relationship between dietary PUFA, endocannabinoids, and obesity. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 104-105, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.11.005>.
- Komarnytsky, S., Rathinasabapathy, T., Wagner, C., Metzger, B., Carlisle, C., Panda, C., Le Brun-Blashka, S., Troup, J. P. y Varadharaj, S. (2021). Endocannabinoid System and Its Regulation by Polyunsaturated Fatty Acids and Full Spectrum Hemp Oils. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5479. <https://doi.org/10.3390/ijms22115479>.
- Kra, G., Daddam, J. R., Moallem, U., Kamer, H., Kočvarová, R., Nemirovski, A., Contreras, G. A., Tam, J. y Zachut, M. (2022). Effects of omega-3 supplementation on components of the endocannabinoid system and metabolic and inflammatory responses in adipose and liver of peripartum dairy cows. *Journal of animal science and biotechnology*, 13(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00761-9>.
- Kra, G., Daddam, J. R., Moallem, U., Kamer, H., Mualem, B., Levin, Y., Kočvarová, R., Nemirovski, A., Contreras, A. G., Tam, J. y Zachut, M. (2023). Alpha-linolenic acid modulates systemic and adipose tissue-specific insulin sensitivity, inflammation, and the endocannabinoid system in dairy cows. *Scientific reports*, 13(1), 5280. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32433-7>.
- Leen, N. A., de Weijer, A. D., van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Baas, J. M. P. y Geuze, E. (2022). The Role of the Endocannabinoids 2-AG and Anandamide in Clinical Symptoms and Treatment Outcome in Veterans with PTSD. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 6, 24705470221107290. <https://doi.org/10.1177/24705470221107290>.
- Lins, B. R., Anyaegbu, C. C., Hellewell, S. C., Papini, M., McGonigle, T., De Prato, L., Shales, M. y Fitzgerald, M. (2023). Cannabinoids in traumatic brain injury and related neuropathologies: preclinical and clinical research on endogenous, plant-derived, and synthetic compounds. *Journal of neuroinflammation*, 20(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02734-9>.

- Maldonado, R., Cabañero, D. y Martín-García, E. (2020). The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress<sup>[P7]</sup>. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(3), 229–239. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/rmaldonado>.
- Manzo, P. G., Martín, S., Uema, S., Charles, G., Montero Bruni, F., Núñez Montoya, S., Bertotto, M. E., Eynard, M., Armando, P. y Bustos Fierro, C. (2022). Caracterización de la problemática del uso terapéutico del Aceite de Cannabis en Córdoba, Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 123–131. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30922>.
- Matias, I. y Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 18(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.11.006>.
- Mattelaer, N., Van der Schueren, B., Van Oudenhove, L., Weltens, N. y Vangoitsenhoven, R. (2024). The circulating and central endocannabinoid system in obesity and weight loss. *International journal of obesity (2005)*, 10.1038/s41366-024-01553-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01553-z>.
- Morgan, C. J., Page, E., Schaefer, C., Chatten, K., Manocha, A., Gulati, S., Curran, H. V., Brandner, B. y Leweke, F. M. (2013). Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(5), 381–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.121178>.
- Murray, C. J., Vecchiarelli, H. A. y Tremblay, M. È. (2023). Enhancing axonal myelination in seniors: A review exploring the potential impact cannabis has on myelination in the aged brain. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1119552. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1119552>.
- Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., del Pilar Diaz, M., Cristaldo, P. E., de Fabro, S. P. y Eynard, A. R. (2004). Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(10), 873–877. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.008>.
- Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., Fabro, E. A. y Eynard, A. R. (1997). Composición de ácidos grasos saturados e insaturados en alimentos de consumo frecuente en Argentina. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 47(3), 276–281.
- Navarro A, Osella AR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA and Eynard AR. (1998). Fatty acids, fibres and colorectal cancer risk in Córdoba, Argentina. *J Epidemiol Biostatistics*, 3: 415–422.
- Navarro, D., Gasparyan, A., Navarrete, F., Torregrosa, A. B., Rubio, G., Marín-Mayor, M., Acosta, G. B., Garcia-Gutiérrez, M. S. y Manzanares, J. (2022). Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4764. <https://doi.org/10.3390/ijms23094764>.
- Niclis, C., Díaz, M.delP., Eynard, A. R., Román, M. D. y La Vecchia, C. (2012). Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of observational studies by focusing on South America. *Nutrition and cancer*, 64(1), 23–33. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.630163>.
- Nouh, R. A., Kamal, A. y Abdelnaser, A. (2023). Cannabinoids and Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Therapeutic Potentials and Safety Concerns. *Pharmaceutics*, 15(4), 1151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>.
- Oka, S., Yanagimoto, S., Ikeda, S., Gokoh, M., Kishimoto, S., Waku, K., Ishima, Y. y Sugiura, T. (2005). Evidence for the involvement of the cannabinoid CB2 receptor and its endogenous ligand 2-arachidonoylglycerol in 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced acute inflammation in mouse ear. *The Journal of biological chemistry*, 280(18), 18488–18497. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413260200>.
- Osafo, N., Yeboah, O. K. y Antwi, A. O. (2021). Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Molecular biology reports*, 48(4), 3665–3680. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06366-1>.

- Park, Y. y Watkins, B. A. (2022). Dietary PUFAs and Exercise Dynamic Actions on Endocannabinoids in Brain: Consequences for Neural Plasticity and Neuroinflammation. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(5), 1989–2001. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac064>.
- Pasqualini ME, Berra MA, Yurawecz MP, Repossi G, Eynard AR. (2008). Dietary Manipulation of Precursor Polyunsaturated Fatty Acids Modulates Eicosanoid and Endocannabinoid Synthesis: A Potential Tool to Control Tumor Development. *Current Nutr Food Science*, 4(3), 161-175. <https://doi.org/10.2174/157340108785133356>
- Pou, S. A., Niclis, C., Eynard, A. R. y Díaz, M.delP. (2014). Dietary patterns and risk of urinary tract tumors: a multilevel analysis of individuals in rural and urban contexts. *European journal of nutrition*, 53(5), 1247–1253. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0627-2>.
- Rava, A. y Trezza, V. (2023). Emerging Roles of Endocannabinoids as Key Lipid Mediators for a Successful Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms24065220>.
- Reposi G, Dain A, Eynard AR. (2009). Dietary and clinical modification of PUFAs substrates for endocannabinoids: implications in human health and diseases. *Curr Nutr Food Sci*, 5(2), 112-125. <https://doi.org/10.2174/157340109788185571>
- Reposi G., Pasqualini, M. E., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2017). Polyunsaturated Fatty Acids Differentially Modulate Cell Proliferation and Endocannabinoid System in Two Human Cancer Lines. *Archives of medical research*, 48(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.01.009>.
- Rossato, M., Pagano, C. y Vettor, R. (2008). The cannabinoid system and male reproductive functions. *Journal of neuroendocrinology*, 20 Suppl 1, 90–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01680.x>.
- Steiner, M. A. y Wotjak, C. T. (2008). Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in brain research*, 170, 397–432. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00433-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00433-0).
- Ullrich, O., Merker, K., Timm, J. y Tauber, S. (2007). Immune control by endocannabinoids - new mechanisms of neuroprotection?. *Journal of neuroimmunology*, 184(1-2), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.018>.
- Vaz, A. R., Falcão, A. S. y Palomo, V. (2023). Editorial: Neurodegeneration, cell signaling and neuroreparative strategies, Volume II. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1198151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1198151>.
- Voicu, V., Brehar, F. M., Toader, C., Covache-Busuioc, R. A., Corlatescu, A. D., Bordeianu, A., Costin, H. P., Bratu, B. G., Glavan, L. A. y Ciurea, A. V. (2023). Cannabinoids in Medicine: A Multifaceted Exploration of Types, Therapeutic Applications, and Emerging Opportunities in Neurodegenerative Diseases and Cancer Therapy. *Biomolecules*, 13(9), 1388. <https://doi.org/10.3390/biom13091388>.
- Woerdenbag, H. J., Olinga, P., Kok, E. A., Brugman, D. A. P., van Ark, U. F., Ramcharan, A. S., Lebbink, P. W., Hoogwater, F. J. H., Knapen, D. G., de Groot, D. J. A. y Nijkamp, M. W. (2023). Potential, Limitations and Risks of Cannabis-Derived Products in Cancer Treatment. *Cancers*, 15(7), 2119. <https://doi.org/10.3390/cancers15072119>.
- Zer-Aviv, T. M. y Akirav, I. (2016). Sex differences in hippocampal response to endocannabinoids after exposure to severe stress. *Hippocampus*, 26(7), 947–957. <https://doi.org/10.1002/hipo.22577>.
- Zhang, Y., Sun, Y., Yu, Q., Song, S., Brenna, J. T., Shen, Y. y Ye, K. (2024). Higher ratio of plasma omega-6/omega-3 fatty acids is associated with greater risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A population-based cohort study in UK Biobank. *eLife*, 12, RP90132. <https://doi.org/10.7554/eLife.90132>.

**Originalidad:**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

**Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

**Conflicto de interés:**

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

**Contribución de los autores:**

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprueban esta versión final.