



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INTERACCIÓN ENTRE EL TRPV1 Y EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE SU IMPLICACIÓN EN TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2026

Autor: ERIK PENALVA MARTÍNEZ
Modalidad: Revisión sistemática
Tutor/es: DANIELA VANESA NAVARRO

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
1.1. CARGA SANITARIA DE LAS ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS.	4
1.2. ROL DEL TRPV1.	5
1.3. SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO (ECS).....	6
OBJETIVO.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
3.1. PREGUNTA Y FORMATO PIR.....	8
3.2. SELECCIÓN DE TÉRMINOS DE BÚSQUEDA Y CONSTRUCCIÓN DE ECUACIONES DE BÚSQUEDA.	8
3.3. PROCESO DE IDENTIFICACIÓN, REVISIÓN E INCLUSIÓN.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	15
5.1. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ARTÍCULOS Y LA PROBABILIDAD DE SESGOS	15
5.2. MARCO MECANÍSTICO	18
5.3. COMPARACIÓN POR TRASTORNOS.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA	29



RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los trastornos neuropsiquiátricos son una de las principales causas de discapacidad en el mundo y presentan una serie de limitaciones en su manejo.

El TRPV1 (receptor de potencial transitorio vanilloide) es una canal de calcio implicado principalmente en la nocicepción pero que se ha visto que puede participar en la regulación de estos trastornos, al igual que el sistema cannabinoide endógeno (ECS).

A raíz de una posible interacción entre ambos se puede despertar un enfoque terapéutico innovador, por ello se pretende analizar si existe evidencia científica de interacción entre TRPV1 y el ECS en trastornos neuropsiquiátricos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática utilizando como fuente cuatro bases de datos, entre las que encontramos Medline, Embase, Web of Science y Scopus. De esta revisión se identificaron 84 artículos de los que se analizaron 10 estudios tras aplicar los criterios de selección. De estos, 9 fueron preclínicos y 1 clínico. Además la calidad metodológica se midió con la guía SYRCLE en el caso de los artículos preclínicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han encontrado una serie de artículos donde de los que se puede concluir una existencia de interacción entre el TRPV1 y el sistema cannabinoide endógeno en distintos trastornos neuropsiquiátricos, tales como ansiedad, pánico o esquizofrenia.

CONCLUSIÓN

Tras el análisis de los artículos incluidos se concluyó la existencia de una interacción funcional entre el TRPV1 y el sistema endocannabinoide, cuyo efecto depende de la dosis, región cerebral afectada y el estado patológico. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que la heterogeneidad y la presencia de posibles sesgos en los estudios hace necesario continuar con la investigación generando nuevos ensayos con mayor validez interna.

INTRODUCCIÓN

1.1. Carga sanitaria de las enfermedades neuropsiquiátricas.

Las enfermedades neuropsiquiátricas forman un grupo de afecciones cerebrales clínicamente reconocidas en las que se alteran los pensamientos, las emociones, percepciones o comportamientos. Abarcan desde síntomas como la ansiedad o fatiga, hasta enfermedades complejas como la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor, situándose como un grupo de trastornos mentales con gran importancia clínica (1).

Los trastornos mentales son una de las principales causas de pérdida de salud a nivel global cuando se cuantifica en AVAD (años de vida ajustados por discapacidad), ya que, según estimaciones del Global Burden of Disease, para 2021 se han reportado alrededor de 155 millones de AVADs atribuibles a trastornos mentales a escala mundial, además de cientos de millones de casos incidentes (2). Según un análisis global una fracción importante del total de AVADs por trastornos mentales corresponde a los trastornos depresivos y trastornos de ansiedad (3).

Este grupo de enfermedades tienen una serie de limitaciones a la hora de su abordaje, esto se debe a que bajo una misma enfermedad pueden haber distintos mecanismos subyacentes que las provoquen, y esto se refleja en su alta tasa de no respuesta o recurrencia, como es el caso de la depresión donde solo alrededor del 60% de los pacientes responden al tratamiento antidepresivo y de los que no responden entre el 10 y el 30 % presentan síntomas resistentes a este (4).

Algunas de los trastornos neurpsiquiátricos que son relevantes en este contexto son ansiedad, estrés, pánico y esquizofrenia. La ansiedad puede definirse como un estado anticipatorio de amenaza, combinando hipervigilancia, tensión somática, autonómica y sesgos cognitivos hacia lo negativo, volviéndose patológica cuando es excesiva o persistente. En ella entran en juego una serie de circuitos neuronales, como amígdala para evaluar amenaza y respuestas defensivas, corteza prefrontal medial para reactividad emocional y evaluación de riesgo e hipocampo para el procesamiento contextual, entre otras (5). El estrés es una respuesta del organismo ante demandas internas o externas que

amenazan o exceden la capacidad de afrontarlas, activando sistemas como el HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), el sistema simpático y circuitos de la región prefrontal, provocando cambios en el cerebro con su cronicidad (6). El pánico es un episodio de miedo intenso con síntomas autonómicos y sensación de pérdida de control, siendo el trastorno de pánico característico por ataques recurrentes con una preocupación y/o evitación posterior. Aparecen implicados en el circuito de la red del miedo (amígdala, tálamo, hipocampo, ínsula), tronco encefálico y PAG (sustancia gris periacueductal) (7). La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico más complejo y dinámico. Se caracteriza por una combinación de síntomas positivos como delirios y alucinaciones, síntomas negativos como anhedonia o abulia y déficits cognitivos como memoria de trabajo y atención. En ella tienen importancia circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales, dopamina-glutamato y disfunción cortico-límbica (8).

Todos estos problemas neuropsiquiátricos tienen un impacto importante en la salud de las personas y a raíz de estos datos aparece la necesidad de seguir investigando nuevos mecanismos que puedan modularlos.

1.2. Rol del TRPV1.

El receptor de potencial transitorio vaniloide (TRPV1) es un canal catiónico no selectivo que juega un papel importante en el dolor, inflamación y termorregulación. Su mecanismo de acción consiste en que al activarse permite la entrada de cationes, especialmente calcio y sodio, lo que provoca la despolarización neuronal y la transmisión de señales de dolor y calor (9). Este receptor se activa por capsaicina, calor intenso (mayor a 43°C) y entornos ácidos, pero estudios recientes apuntan a que puede estimularse, en regiones concretas del cerebro, por endocannabinoides como la anandamida (AEA), lo que sugiere que puede tener un papel importante en enfermedades neuropsiquiátricas (10). Un ejemplo de la relación del TRPV1 con los cannabinoides es la del fitocannabinoide cannabidiol (CBD), que además de ser un agonista cannabinoide actúa como agonista de TRPV1 y inhibidor de enzimas que aumentan cannabinoides endógenos como la anandamida. A raíz de esto surge la pregunta de si la interacción entre estos sistemas es crucial para

algunas enfermedades (11). Las principales regiones del cerebro implicadas en la modulación del dolor y el afecto mediada por el TRPV1 incluyen la sustancia gris periacueductal (PAG), el hipocampo (Hipp) y la corteza prefrontal medial (mPFC) (12).

En cuanto a su estructura, el TRPV1 es un canal tetramérico en el que cada subunidad contiene seis dominios transmembrana e intracelulares N- y C- terminal, claves para la regulación del canal y la interacción con otras proteínas (13). El canal central presenta una simetría cuaternaria formada por 4 subunidades alrededor del poro central. La boca extracelular del canal es amplia y el filtro de selectividad es corto, permitiendo el paso de cationes no selectivos, principalmente calcio y sodio (14).

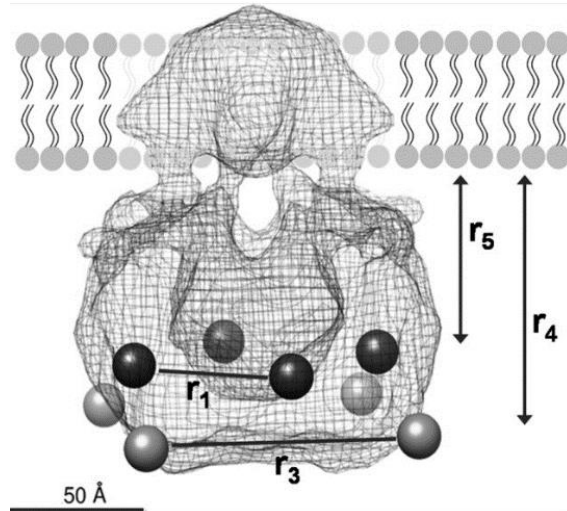


Figura 1. Mapeo de la estructura con resolución de 19 Å del TRPV1 determinada mediante criomicroscopía electrónica de partículas individuales. Las esferas de color gris claro representan los FP situados en el extremo N-terminal, y las esferas de color gris oscuro representan los FP situados en el extremo C-terminal. Figura extraída de (13).

1.3. Sistema cannabinoide endógeno (ECS)

El sistema endocannabinoide es una red neuromoduladora muy extendida que interviene tanto en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) como en la regulación de muchos procesos cognitivos y fisiológicos. Está formado por una serie de componentes que son: cannabinoides endógenos, receptores cannabinoide y enzimas responsables de la síntesis y degradación de estos endocannabinoides.

De entre los componentes más relevantes del sistema endocannabinoide destacan los receptores CB1 y CB2. Ambos son receptores acoplados a proteínas G, principalmente a proteínas G inhibitoras, inhiben la adenilato ciclasa y ciertos canales de calcio sensibles al voltaje, estimulan proteínas quinasas activas por mitógenos y los canales de potasio rectificadores internos,

entre otras acciones. En particular, los receptores CB1 están más enriquecidos en el SNC, aunque también se expresan en diversos tejidos. En las neuronas, los receptores CB1 se encuentran en somas, dendritas y especialmente concentrados en las terminales sinápticas, reflejando su implicación en la transmisión sináptica (15). Los agonistas cannabinoides del CB1 se asocian comúnmente a la reducción de la ansiedad y depresión, siendo prometedores en el tratamiento farmacológico de enfermedades como la depresión mayor y ansiedad (16). La estructura es de siete hélices transmembrana con un extremo N-terminal extracelular y extremo C-terminal intracelular. Su parte extracelular es la que participa en el acoplamiento a las proteínas G (17). El bolsillo de unión al ligando se localiza dentro del dominio transmembrana donde diferentes agonistas interactúan (18).

Dentro de los distintos cannabinoides endógenos destaca el papel de la anandamida (AEA) y de 2-araquidilglicerol (2-AG), los más estudiados. A pesar de sus semejanzas en la estructura química, estas dos moléculas son sintetizadas y degradadas por distintas vías enzimáticas, dándoles diferencias funcionales significativas (19). Anandamida es un endocannabinoide interesante por su capacidad de activar, aunque de forma menos selectiva, el receptor TRPV1; se sintetiza a demanda a partir de fosfolípidos de membrana, siendo clave la enzima NAPE-PDL. Pero una de las características relevantes es su vía de degradación, mediante la enzima FAAH, una posible diana para aumentar el tono de AEA (20).

Cabe destacar que los componentes del sistema cannabinoide endógeno (ECS) son multifactoriales y pueden influir o ser influidos por muchas otras vías de señalización.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión es recopilar la evidencia disponible para acreditar que existe una interacción entre el TRPV1 y el sistema endocannabinoide que pueda ser útil en el manejo de las enfermedades o trastornos neuropsiquiátricos.

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Pregunta y formato PIR.

La pregunta; ¿Existe evidencia de interacción entre el TRPV1 y el sistema cannabinoide endógeno en enfermedades neuropsiquiátricas? Se desglosó mediante el sistema PIR, a fin de facilitar la construcción de las ecuaciones de búsqueda, obteniendo el siguiente resultado:

Población	Enfermedades neuropsiquiátricas. (humanos y/o animales)
Intervención	Relación o interacción entre el sistema cannabinoide endógeno (anandamida, 2-AG, CB1, CB2, FAAH, MAGL, etc.) y el receptor TRPV1 .
Resultado	Aparición de procesos moleculares, fisiológicos o conductuales que influyan en los trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastornos por uso de sustancias, PTSD, etc.).

Tabla 1. Adaptación de la pregunta al formato PIR

3.2. Selección de términos de búsqueda y construcción de ecuaciones de búsqueda.

Una vez estructurada la pregunta, se emplearon los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH), cuya estructura jerárquica permitió hacer una selección de términos para representar a las enfermedades neuropsiquiátricas que fuera significativa pero acotada, intentando evitar la contaminación por otras patologías, sin dejar de abarcar lo máximo posible de este área.

Tras esto se construyeron las siguientes ecuaciones de búsqueda, que dieron como resultado un total de 84 artículos:

Medline	"TRPV Cation Channels"[MeSH Terms] AND ("Endocannabinoids"[MeSH Terms] OR "receptors, cannabinoid"[MeSH Terms]) AND ("Anxiety Disorders"[MeSH Terms] OR "Anorexia Nervosa"[MeSH Terms] OR "Bulimia Nervosa"[MeSH Terms] OR "Food Addiction"[MeSH Terms] OR "Mood Disorders"[MeSH Terms] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH	17 resultados
----------------	--	----------------------

	Terms] OR "Neurotic Disorders"[MeSH Terms] OR "Personality Disorders"[MeSH Terms] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[MeSH Terms] OR "Sleep Wake Disorders"[MeSH Terms] OR "Substance-Related Disorders"[MeSH Terms] OR "stress disorders, traumatic"[MeSH Terms])	
Embase	'vanilloid receptor'/exp AND ('endocannabinoid'/exp OR 'cannabinoid receptor'/exp) AND ('anxiety disorder'/exp OR 'anorexia nervosa'/exp OR 'bulimia'/exp OR 'food addiction'/exp OR 'mood disorder'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurosis'/exp OR 'personality disorder'/exp OR 'psychosis'/exp OR 'sleep disorder'/exp OR 'drug dependence'/exp OR 'posttraumatic stress disorder'/exp)	38 resultados
Web of science	TRPV cation channel (Topic) and ("endocannabinoid" OR "Receptors, Cannabinoid") (Topic) and "Anxiety Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa" OR "Food Addiction" OR "Mood Disorders" OR "Neurocognitive Disorders" OR "Neurotic Disorders" OR "Personality Disorders" OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Substance-Related Disorders" OR "stress disorders, traumatic"	8 resultados
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (trpv cation channels) AND TITLE-ABS-KEY (endocannabinoids) OR TITLE-ABS-KEY (Receptors Cannabinoid) AND TITLE-ABS-KEY (Anxiety Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Anorexia Nervosa) OR TITLE-ABS-KEY (Bulimia Nervosa) OR TITLE-ABS-KEY (Food Addiction) OR TITLE-ABS-KEY (Mood Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Neurocognitive Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Neurotic Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Personality Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Schizophrenia Spectrum AND Other Psychotic Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Sleep Wake Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Substance-Related Disorders) OR TITLE-ABS-KEY (Stress Disorders Traumatic))	21 resultados
Total de resultados obtenidos en el día 5/1/2026		84

Tabla 2. Bases de datos, códigos de búsqueda, y resultados obtenidos.

3.3. Proceso de identificación, revisión e inclusión

A continuación se realizó una evaluación de los resultados obtenidos de una forma estructurada. En primer lugar se eliminaron los registros que se habían obtenido en más de una base de datos, resultando en duplicidades. A continuación se hizo un análisis de los títulos y abstracts de los artículos, lo que permitió hacer un primer descarte de aquellos artículos que, a pesar de las ecuaciones de búsqueda empleadas, no estuvieran correctamente alineados con la temática de la revisión. Finalmente se hizo una lectura más exhaustiva de los artículos que aún permanecían en la revisión, aplicando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión	Exclusión
Artículos cuyos datos provengan de fuentes primarias.	No tratarse de artículos originales y ser artículos de revisiones con datos anteriores.
Que se estudie la relación entre el sistema endocannabinoide y el receptor TRPV1 en las enfermedades neuropsiquiátricas.	Que no se estudie la relación entre el sistema endocannabinoide y el receptor TRPV1, o que esa relación se estudie en patologías diferentes a las neuropsiquiátricas.
Que se pueda acceder al texto de forma gratuita o con el acceso que facilita el usuario de la UMH.	Que el acceso al texto requiera de costes adicionales.
Que se encuentren redactados en inglés o español.	Que el idioma del artículo sea diferente al español o inglés.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

Todo este proceso, que queda reflejado en el siguiente diagrama de flujo (tabla 4), se realizó en la plataforma Rayyan, un portal que permite subir las referencias y ordenarlas por carpetas para facilitar el proceso.

RESULTADOS

Esta revisión sistemática identificó un total de 84 publicaciones, de las cuales 38 de Embase, 21 de Scopus, 17 de Medline y 8 de Web of Science. Se eliminaron los duplicados, quedando 75 artículos listos para ser evaluados. Tras revisar por título quedaron 33 artículos y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos quedaron 10 artículos disponibles para sacar conclusiones.

A continuación se representa el diagrama de flujo (*tabla 4*) donde se esquematiza cómo se ha realizado esta revisión sistemática paso por paso, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados en el apartado de materiales y métodos. Seguida de esta, aparece una tabla-resumen con las características principales de los artículos seleccionados.

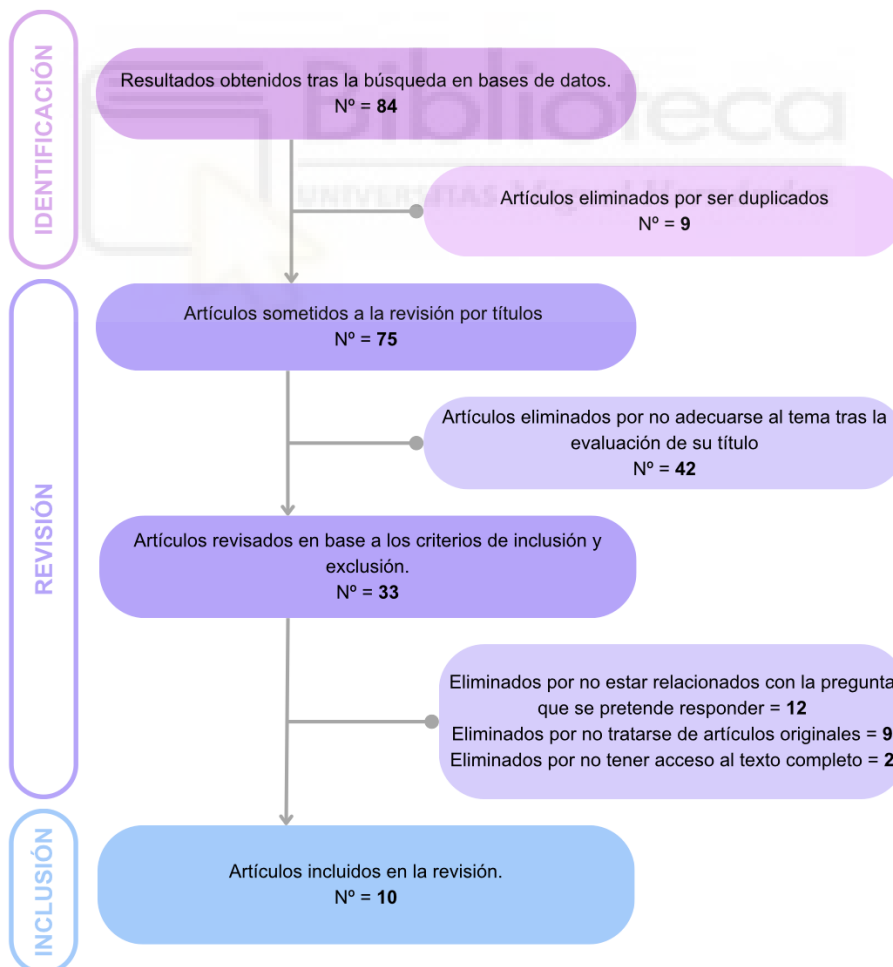


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática.

Referencia	Tipo de estudio	Dominio estudiado	Lugar de acción	Dianas	Resultados
Campos & Guimarães, 2009	In vivo (Rata)	Ansiedad / Estrés	Microinyección en dPAG	TRPV1 (antagonista), "cannabinoide" (agonista)	La activación de TRPV1 por dosis altas de cannabinoides explica la curva en campana de efectos ansiolíticos, ya que dosis bajas de cannabinoides produjeron efectos ansiolíticos mediados por CB1, mientras que dosis altas activaron también TRPV1 y atenuaron dichos efectos. El antagonismo de TRPV1 restauró la respuesta ansiolítica.
Fogaça et al., 2012	In vivo (Rata)	Ansiedad	Microinyección bilateral en PL	CB1 (agonista y antagonista), TRPV1 (antag)	La activación de TRPV1 contrarrestó los efectos ansiolíticos mediados por CB1, mientras que el antagonismo de TRPV1 potenció respuestas ansiolíticas dependientes de CB1, evidenciando una interacción funcional antagonista entre ambos sistemas.
Casarotto et al., 2012	In vivo (Rata)	Pánico / Ansiedad	Cánula dirigida a dPAG	CB1 (agonista y antagonista), TRPV1 (antagonista)	La activación de CB1 por un agonista elevó el umbral de respuestas tipo pánico, pero al incrementar las dosis actúa sobre el TRPV1 y las facilitó. El bloqueo de TRPV1 produjo efectos panicolíticos dependientes de CB1, apoyando un modelo de señalización antagonista mediada por un ligando común.

Almeida-Santos et al., 2013	In vivo (Rata)	Pánico / Ansiedad	Cánula dirigida al dIPAG	TRPV1 (antagonista), CB1 (antagonista)	El bloqueo de TRPV1 en la dIPAG produjo efectos panicolíticos que fueron abolidos por antagonismo de CB1, sugiriendo que la inhibición de TRPV1 permite que la anandamida ejerza efectos antiaversivos mediados por CB1.
Navarria et al., 2014	In vivo (Rata)	Depresión / Estrés	Sistémico con medidas moleculares en Hipocampo y mPFC.	FAAH (antagonista), TRPV1 (antagonista)	El bloqueo dual FAAH/TRPV1 mediante AA-5-HT revirtió la desesperanza conductual inducida por estrés y moduló niveles de anandamida, sugiriendo una interacción funcional entre TRPV1 y el sistema endocannabinoide en trastornos relacionados con el estrés
Almeida et al., 2014	In vivo (Rata)	Esquizofrenia	Sistémico (administración i.p)	CB1 y CB2 (agonista), CB1 (antagonista), TRPV1 (agonista y antagonista)	Los fármacos cannabinoideos y vanilloides modularon de forma diferencial la interacción social y la hiperlocomoción en ratas SHR. La activación de TRPV1 y el aumento de anandamida atenuaron déficits sociales y locomotores en el modelo patológico, mientras que produjeron efectos opuestos en animales control, evidenciando una disfunción específica del eje TRPV1–ECS en esquizofrenia.
Fatahi et al., 2018	In vivo (Rata)	Alteraciones cognitivas: impulsividad y apatía	Microinyecciones en ACC y OFC	CB1 (agonista y antagonista), TRPV1 (antagonista)	La activación cannabinoide indujo impulsividad y apatía mediante CB1, con una contribución moduladora de TRPV1. El bloqueo combinado de CB1 y TRPV1 revirtió completamente los déficits en toma de decisiones.

Pardo-García et al., 2020	In vivo (Rata)	Ansiedad	Microinyección en NAc shell	FAAH (inhibidor), TRPV1 (antagonista)	El bloqueo dual de TRPV1 y FAAH en el núcleo accumbens mediante AA-5-HT indujo efectos ansiolíticos dosis-dependientes y se asoció con una regulación de la expresión de CB1, apoyando una interacción funcional entre TRPV1 y el sistema endocannabinoide.
Hayase, 2024	In vivo (Ratón)	Ansiedad y déficit de memoria de trabajo	Sistémico	CB1 (agonista y antagonista), TRPV1 (agonista y antagonista), HDAC (inhibición)	La ansiedad inducida por nicotina e inmovilización fue mitigada por agonismo CB1 o antagonismo TRPV1, mientras que los déficits de memoria de trabajo fueron revertidos por antagonismo CB1 o agonismo TRPV1, evidenciando una interacción TRPV1–ECS dependiente del dominio conductual.
Huang et al., 2024	Clínico (Humanos) Estudio transversal	Esquizofrenia	Sistémico (biomarcadores periféricos)	Medición de TRPV1 y cannabinoides endógenos en plasma y PBMCs	Los pacientes con esquizofrenia mostraron una reducción de la expresión periférica de TRPV1 (relacionada con aumento de los síntomas negativos), acompañada de alteraciones en CB1, AEA y 2-AG; sugiriendo una disfunción del eje TRPV1–ECS relacionada con la severidad clínica.

Tabla 4. Características de los artículos seleccionados.

DISCUSIÓN

En general, la evidencia revisada mediante los artículos incluidos en esta revisión apoya la idea de que existe una interacción entre el TRPV1 y el sistema cannabinoide endógeno que modula distintas afecciones neuropsiquiátricas. Sin embargo, la dirección del efecto no es igual en todos los casos, depende de variables como la región cerebral, la dosis o el estado fisiopatológico del modelo. Por ello, más que un resultado uniforme, los hallazgos apuntan hacia un equilibrio entre el TRPV1 y el sistema cannabinoide endógeno (ECS) dependiente del contexto.

Entre estas afecciones neuropsiquiátricas destacan la ansiedad/pánico, fenotipos relacionados con estrés, componentes cognitivos (memoria de trabajo, toma de decisiones) y, en menor medida, psicosis/esquizofrenia.

Se concluyó la existencia de distintas vías por las que se ha detectado una interacción entre estos dos sistemas, apareciendo dos patrones predominantes, por un lado se evidenció un balance entre el receptor CB1 y el TRPV1 ante ligandos compartidos y por otro lado se observó una estrategia de objetivo dual que modula simultáneamente el eje endocannabinoide y TRPV1.

Los resultados encontrados se han organizado según ejes mecanísticos, neuroanatómicos, traslación y limitaciones.

5.1. Evaluación de la calidad metodológica de los artículos y la probabilidad de sesgos

Para valorar la calidad metodológica de los estudios recabados en la presente revisión se empleó el método Syrcle, cuyos dominios se especifican a continuación.

Aspecto evaluado en cada punto	
1	Asignación al grupo de forma aleatoria.
2	Grupos comparables al inicio del experimento.
3	Cegamiento en la generación de los grupos para el investigador, evitando que este previera el tratamiento.
4	Alojamiento de los animales sin influencia en los resultados.
5	Cegamiento de los investigadores durante la administración del tratamiento.
6	Evaluación de los resultados sin selección sesgada de los sujetos a analizar.
7	Cegamiento del investigador que evalúa los resultados.
8	Reporte de pérdidas o exclusiones en el diagrama de flujo del estudio.
9	Reporte de todos los resultados que se investigaron, sin omisión.
10	Existencia de otras fuentes potenciales de sesgo.

Tabla 5. Aspectos que son evaluados en cada punto de la guía Syrcle..

La evaluación se realizó específicamente en los artículos que reflejaban procesos experimentales realizados en animales, entre los que se encuentran 9 de los 10 artículos recabados.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Campos & Guimarães, 2009	-	-	↑	↑	↑	↓	-	-	↓	-
Fogaça et al., 2012	-	-	↑	↑	↑	↓	↓	-	↓	-
Casarotto et al., 2012	-	-	↑	↑	↓	↓	↓	-	↓	-
Almeida-Santos et al., 2013	-	-	↑	↑	↓	↓	↓	-	↓	-

Navarria et al., 2014	-	-	↑	↑	↓	↓	↓	-	↓	-
Almeida et al., 2014	↑	-	↑	↑	↓	↓	↓	-	↓	-
Fatahi et al., 2018	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	-	↓	-
Pardo-García et al., 2020	↑	-	↑	↑	↓	↓	↓	-	↓	-
Hayase, 2024	-	-	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-

Tabla 6. Evaluación de los 9 artículos obtenidos sobre estudios en animales con el método Syrcle.

En conjunto, los 9 estudios analizados, se observó una tendencia a no presentar un reporte metodológico lo suficientemente completo en algunos conceptos clave, como pueden serlo las condiciones de alojamiento o cegamientos. También se detectan randomizaciones poco descritas, indicando los grupos que fueron sometidos a estudios pero no cómo estos fueron generados.

Se cita de forma más común el cegamiento en el evaluador de las pruebas, pero no es frecuente encontrarlo en el administrador del tratamiento, lo cual agrava la probabilidad de sesgo.

Un aspecto clave que se encuentra poco desarrollado son las exclusiones llevadas a cabo y cómo estas afectaron al tamaño muestral que finalmente fue sometido a estudio. Eso genera incertidumbre en el cambio del flujo.

En el único estudio realizado en humanos, no se ha podido ser evaluado por la misma guía, pero es necesario hacer una revisión metodológica. Los criterios de inclusión y exclusión estaban definidos, del mismo modo que la fase de la enfermedad o las variables que pudieran ser influyentes en los resultados. El tamaño muestral se seleccionó en base a lo necesario para que los futuros resultados se consideraran válidos. El diseño transversal limita la interpretación de los resultados, siendo necesario realizar un estudio longitudinal en el que se pueda definir correctamente la asociación causal. No se especifica el cegamiento

del analizador de las muestras, aunque al usar técnicas analíticas cuantitativas, el riesgo de sesgo no es excesivamente preocupante. Con el estudio se obtiene una evidencia sólida, cuyos resultados se interpretan como exploratorios, y que deberán ser confirmados con nuevos estudios de similar enfoque.

5.2. Marco mecanístico

Las similitudes encontradas entre los resultados de los artículos de esta revisión permiten clasificar una serie de mecanismos por los que se puede confirmar que existe interacción entre el sistema endocannabinoide y el TRPV1 en las enfermedades neuropsiquiátricas.

Para comenzar, uno de los más repetidos es el balance por ligando compartido y respuestas bifásicas o también llamadas en campana o U invertida. Esta es una vía que es recurrente en los modelos emocionales de ansiedad y pánico, donde los efectos beneficiosos conseguidos a dosis bajas o medias, se pierden o revierten a dosis altas. En estos casos se suele administrar un agonista del receptor CB1 que hasta dosis intermedias tiene un efecto antiaversivo, pero que al aumentar las dosis acaba provocando una respuesta proaversiva, la cual se interpreta como un reclutamiento de TRPV1, dado que ligandos tipo endovanilloide-endocannabinoide pueden actuar sobre ambos sistemas dando lugar a un balance entre CB1 y TRPV1.

En dIPAG (sustancia gris periacueductal dorsolateral), el agonista cannabinoide WIN55212-2, y el cannabidiol (CBD) muestran una relación dosis-respuesta en forma de campana con pérdida del efecto ansiolítico a dosis altas. En base a la hipótesis de que eso suceda por el efecto de los agonista sobre el TRPV1 al producirse una pérdida de la selectividad por el receptor CB1 a dosis altas, se bloquea el TRPV1 con un antagonista llamado capsazepina (CPZ). En este contexto el aumento de la dosis del agonista no genera la pérdida del efecto ansiolítico, lo que sugiere que esa respuesta en forma de U invertida estaba causada por el efecto TRPV1, confirmando la interrelación de ambos sistemas (21).

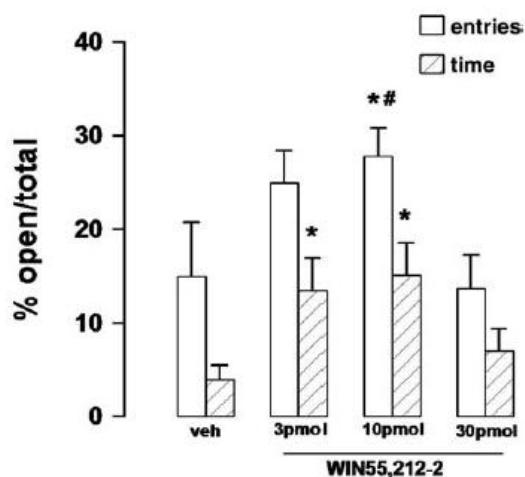


Figura 2 . Curva dosis-respuesta de WIN55,212-2 donde las columnas blancas representan el número de entradas en brazos abiertos (más tiempo en esta zona se relaciona con efecto ansiolítico) y las rayadas el porcentaje de tiempo en brazos abiertos. *indica diferencias significativas con el vehículo y # diferencias significativas respecto a la dosis más alta.

Figura extraída de (21).

En PL (corteza prefrontal), concretamente mPFC (corteza prefrontal medial), el agonista del CB1, ACEA produce un efecto de U invertida y el bloqueo de CB1 (mediante AM251) y de TRPV1 (mediante 6-I-CPS) cambia la dirección del efecto siendo consistente con la idea de que el mismo ligando puede sesgarse hacia CB1 o TRPV1 (22).

Siguiendo la misma línea pero esta vez en un modelo de pánico, en dPAG (sustancia gris periacueductal dorsal), ACEA también muestra este efecto beneficioso en campana y el bloqueo de TRPV1 (mediante CPZ y SB366791) evidencia de nuevo que este receptor es el responsable de la pérdida de efecto a dosis altas. Además se observó que bloqueando únicamente el TRPV1 se consiguió un efecto panicolítico, pero dependiente de CB1, ya que, si este se bloquea previamente con AM251, la respuesta beneficiosa se pierde (23). En otro modelo de pánico en dIPAG, la conducta tipo pánico fue reducida al antagonizar el TRPV1 (mediante CPZ), este efecto beneficioso desaparece al realizar un pretratamiento con AM251 (antagonista CB1). Debido a ello, los autores proponen la hipótesis de que ligandos endógenos del sistema cannabinoide como la anandamida (AEA) pueden actuar tanto sobre el CB1 como el TRPV1, y en el caso de bloquear el TRPV1 la AEA estaría totalmente disponible para activar el CB1 generando efectos beneficiosos (24).

Un segundo tipo de interacción que se ha observado es el enfoque farmacológico dual, se basa en el planteamiento de que cannabinoides endógenos como la AEA pueden activar tanto CB1 como TRPV1 y por ello se propone modular la respuesta hacia una más beneficiosa bloqueando simultáneamente el TRPV1, así se desvía la acción hacia CB1 evitando el componente vaniloide.

El método para evidenciarlo consiste en inhibir la enzima FAAH (degradadora de AEA) y así elevar los niveles de AEA, además de bloquear el TRPV1 para evitar que se active la vía proaversiva.

En un modelo de estrés/depresión de efecto sistémico (administración intraperitoneal), AA-5-HT, capaz de inhibir a FAAH y bloquear el TRPV1, redujo la desesperanza en los animales estresados únicamente, SB366791 (TRPV1 antagonista) también la redujo solo en estos, mientras que URB597 (inhibidor de FAAH) la redujo tanto en animales estresados como aquellos en estado basal. Esto indica que el bloqueo dual provocado por AA-5-HT se comporta más parecido a TRPV1 antagonismo, apoyando a la interpretación de que TRPV1 podría ser el componente crítico para la conducta bajo estrés. Además se midieron niveles de corticosterona, como medida objetiva de activación del eje HPA (hipotálamo-hipofisis-adrenal), un sistema fisiológico que mide la respuesta al estrés; vieron que AA-5-HT normalizó los niveles de corticosterona inducidos por el estrés, pero en el grupo basal los subió, remarcando que el efecto puede ser dependiente del estado. En este mismo estudio se cuantificaron aumentos significativos de la expresión de FAAH y TRPV1 en el hipocampo cuando comparamos el grupo estresado frente al no estresado, esto sugiere que el estrés puede preparar el sistema para que un modulador de FAAH/TRPV1 tenga efecto.

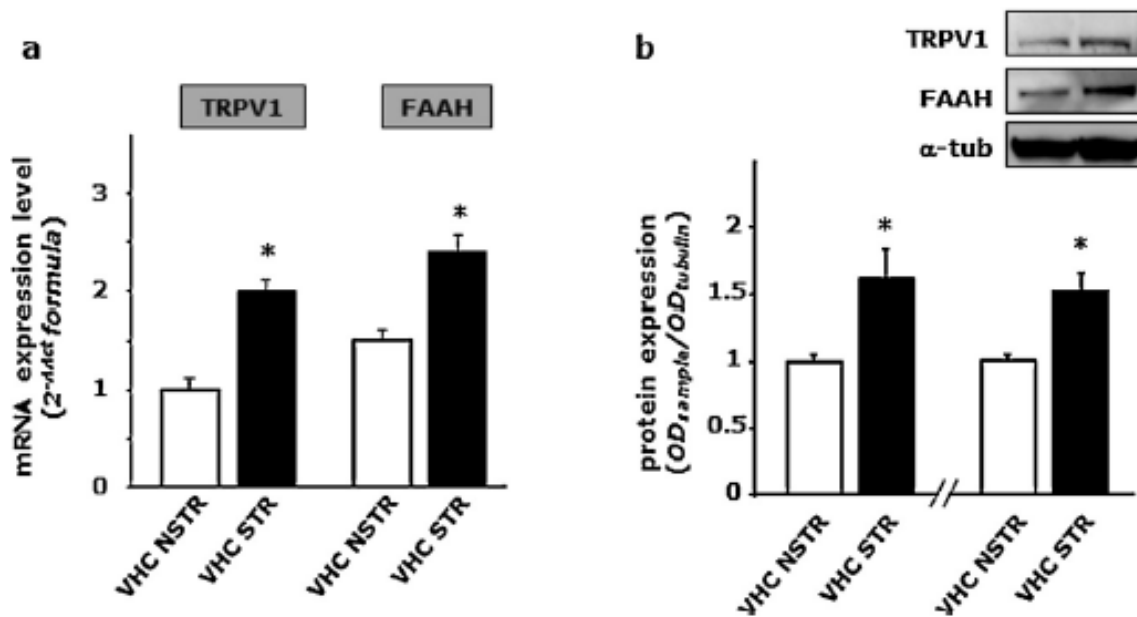


Figura 3. Efectos sobre la expresión de ARNm de TRPV1 y FAAH y la expresión de proteínas en el tejido hipocampal de ratas. Fueron analizados usando Q-PCR (a) y Western blot (b). VHC (vehículo), NSTR (grupo no estresado), NST (grupo estresado). Figura extraída de (25).

Una limitación muy importante en este tipo de estudios es la falta de datos o mediciones de cannabinoides endógenos, pero en este caso se analizaron y compararon. En el grupo estresado AEA subió un poco en mPFC en comparación con el grupo no estresado, por otro lado, en el hipocampo aparece también una ligera tendencia a aumentar, pero sin cambios significativos. En cuanto a los niveles 2-AG (2-araquidonilglicerol) no hay cambios claros en ninguna de las dos regiones estudiadas.

Sin embargo, aparece una contradicción aparente y es que la dosis de AA-5-HT que aumentó más los niveles de AEA no fue la que obtuvo una mejor respuesta en la conducta, dejando claro que aún queda trabajo por descubrir (25).

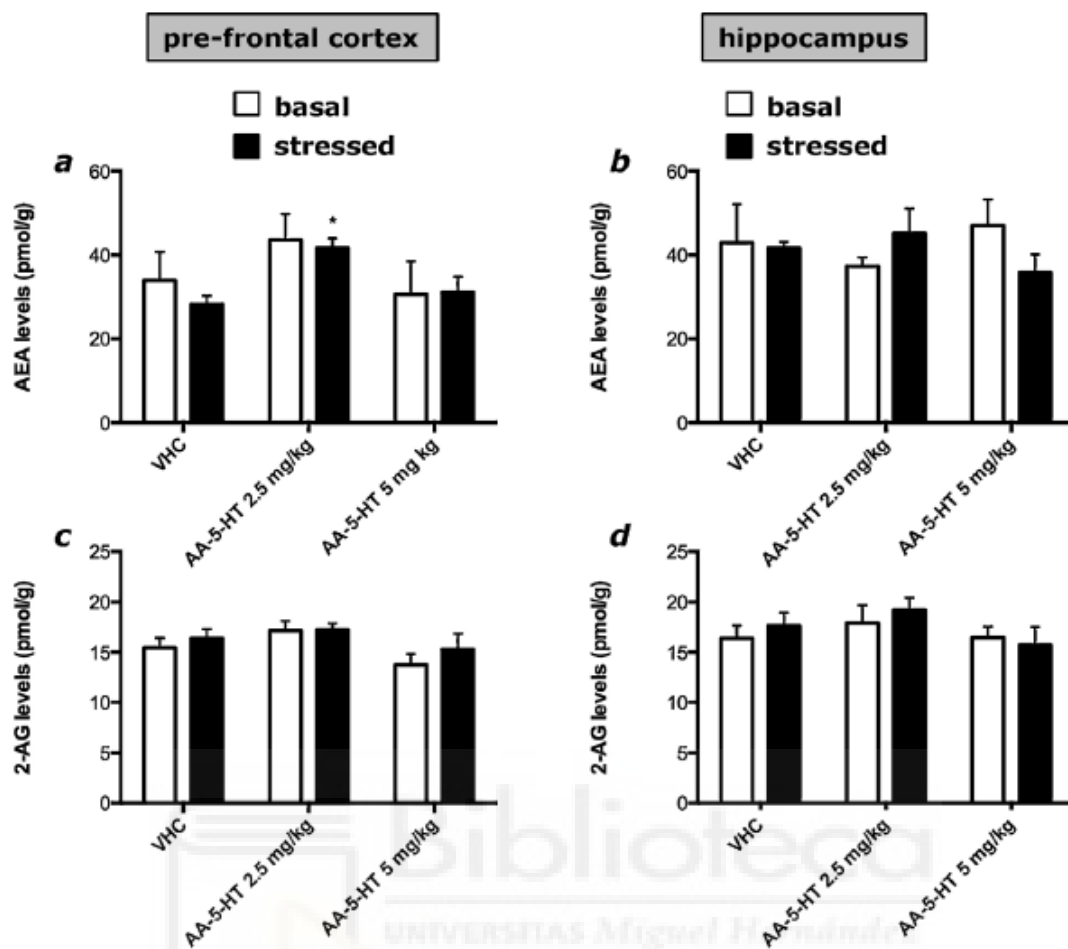


Figura 4. Cambios en los niveles de los endocannabinoides AEA y 2-AG en el CPF medial y el hipocampo de ratas no estresadas y estresadas, inducidos por AA-5-HT, comparando frente al grupo vehículo (VHC). * $p < 0.05$ frente al grupo estresado. Figura extraída de (28).

Otro estudio en NAc shell (corteza del núcleo accumbens), aparecen unos resultados interesantes, ya que sitúa un puente entre los trabajos en mPFC (corteza prefrontal medial), PAG (sustancia gris periacueductal) y el enfoque dual FAAH/TRPV1. Aquí plantean que en NAc shell existe colocalización sináptica entre el receptor CB1 y TRPV1 y que al inhibir FAAH y bloquear TRPV1 localmente se debería de elevar AEA, dejando esta más disponible para actuar sobre el receptor CB1, ya que el receptor vanilloide estaría bloqueado. Los resultados muestran que al administrar el AA-5-HT se produce un efecto ansiolítico dosis dependiente. Sin embargo, observaron una regulación a la baja del receptor CB1 en NAc shell en comparación con el grupo control, medido

mediante la técnica de Western blot. Los autores lo interpretan como una consecuencia de la estimulación directa de este receptor con una posible degradación (28).

Un tercer tipo de evidencia de interacción entre el TRPV1 y el sistema endocannabinoide es su relación cooperativa y/o bidireccional según el circuito neuronal. Hay estudios que evidencian que ambos pueden contribuir al efecto observado (relación cooperativa) y que el efecto beneficioso o perjudicial depende del fenotipo (bidireccional). En un estudio en las regiones de ACC y OFC, importantes en las tareas de decisión basada en el esfuerzo y decisión basada en la demora respectivamente, la microinyección de ACEA generó una respuesta dosis dependiente de apatía para ACC y de impulsividad para OFC. También se administró AM251 (antagonista CB1), que por sí solo no generó ningún efecto, pero el bloqueo único con CPZ (antagonista TRPV1) sí afectó, empeorando ambas tareas. El bloqueo de CB1 previo a la administración de ACEA revirtió significativamente el efecto ACEA en ambas tareas, distinto al bloqueo de TRPV1 previo a la administración de ACEA, que solo revirtió la respuesta a dosis intermedias, dejando claro que CPZ solo es efectivo a estas dosis. Estos resultados se interpretan como una contribución no lineal del TRPV1, ya que poco bloqueo de este no es suficiente y demasiado empeora. Cuando se empleó el bloqueo conjunto de TRPV1 y CB1 previo a ACEA sí se produjo la reversión completa de los efectos de ACEA.(27)

En un modelo de ansiedad y memoria de trabajo (síntomas de la esquizofrenia) bajo un estresor, la dirección de la interacción depende del trastorno estudiado. Utilizaron nicotina y/o inmovilización para inducir ansiedad y déficit de memoria de trabajo, al realizar distintas intervenciones con agonistas y antagonistas de CB1 y TRPV1 (con efecto sistémico), los hallazgos obtenidos muestran que para mejorar la ansiedad, la combinación útil es el CB1 agonismo (mediante ACPA) y TRPV1 antagonismo (mediante CPZ), mientras que para la memoria de trabajo lo contrario, CB1 antagonismo (mediante SR141716A) y TRPV1 agonismo (mediante olvanil), mostrando una interacción bidireccional en función del circuito reclutado. En el primer caso, sobre ansiedad, se interpreta

que al activar CB1 se tiende a reducir la reactividad al estrés y bloqueando TRPV1 tiende a reducir la excitabilidad en contextos emocionales, en el segundo caso, sobre memoria de trabajo, los autores sugieren que demasiada señal sobre CB1 puede interferir en los procesos de memoria y por lo tanto activar TRPV1 podría favorecer el resultado (29).

Estos estudios demuestran que CB1 y TRPV1 no actúan aislados y que no siempre activar CB1 genera un efecto beneficioso y activar TRPV1 genera un efecto perjudicial, sino que depende del contexto.

Finalmente otro modelo, pero esta vez de esquizofrenia, con dos fenotipos, por un lado déficit de interacción social y por otro hiperlocomoción. Aquí la administración intraperitoneal de WIN55.212-2 (agonista cannabinoide) produjo efectos opuestos por cepa, aumentó la interacción social en el grupo de estudio, pero la redujo en el grupo basal o control. La administración de ACEA no produjo modificaciones en la interacción social, pero sí encontraron una reducción de la locomoción (beneficioso). En este modelo el fenotipo no se revierte al antagonizar el CB1 como pasa en otros estudios, ya que al administrar Rimonabant (CB1 antagonista) no se observaron cambios ni en locomoción ni interacción social. Usaron AM404 (potenciador de AEA) que aumentó la interacción social y disminuyó la locomoción en el grupo de estudio, pero produjo el efecto contrario en el grupo basal. El agonista TRPV1, capsaicina aumentó la interacción social y redujo la locomoción en ambas cepas. Al administrar CPZ disminuyó la locomoción en ambas cepas y mejoró la interacción social con un patrón en U invertida en el grupo basal, sugiriendo que el papel de TRPV1 puede diferir según el fenotipo. La limitación que aparece y que no puede demostrar que hay interacción es la falta de un experimento que combine alguna de estas terapias para ver como se modula la respuesta cuando entran en juego ambos componentes (26).

La discusión de los artículos hasta el momento demuestra en términos generales que existe interacción entre el TRPV1 y el sistema endocannabinoide en cuanto a evidencia preclínica de enfermedades neuropsiquiátricas. El

siguiente paso lógico es ver si esa relación descubierta en animales existe en humanos, esto es lo que hicieron en el artículo de Huang et al (2024), un estudio transversal de pacientes con esquizofrenia de primer episodio, recurrentes y controles sanos. Aquí el objetivo era medir TRPV1 y CB1 como niveles de proteína en PBMCs (células mononucleares de sangre periférica) mediante Western blot, además de cannabinoides en plasma mediante ELISA, para así ver una coalteración de componentes del sistema cannabinoide y el TRPV1 en un contexto clínico, como es en este caso, ya que, TRPV1 lo encontraron disminuido en esquizofrenia de primer episodio y recurrentes, y CB1 aumentado especialmente en primer episodio. Hablando de componentes del sistema endocannabinoide, 2-AG, aumentó en ambos y AEA cambia según la fase, bajando en primer episodio y subiendo en recurrentes, lo que sigue la línea de lo demostrado en los modelos animales, que es dependiente del contexto. En cuanto a la relación clínica TRPV1 se asocia a síntomas negativos (según la escala PANSS) y componentes del ECS se vinculan a recaídas, emergiendo como un predictor de regresión lineal.

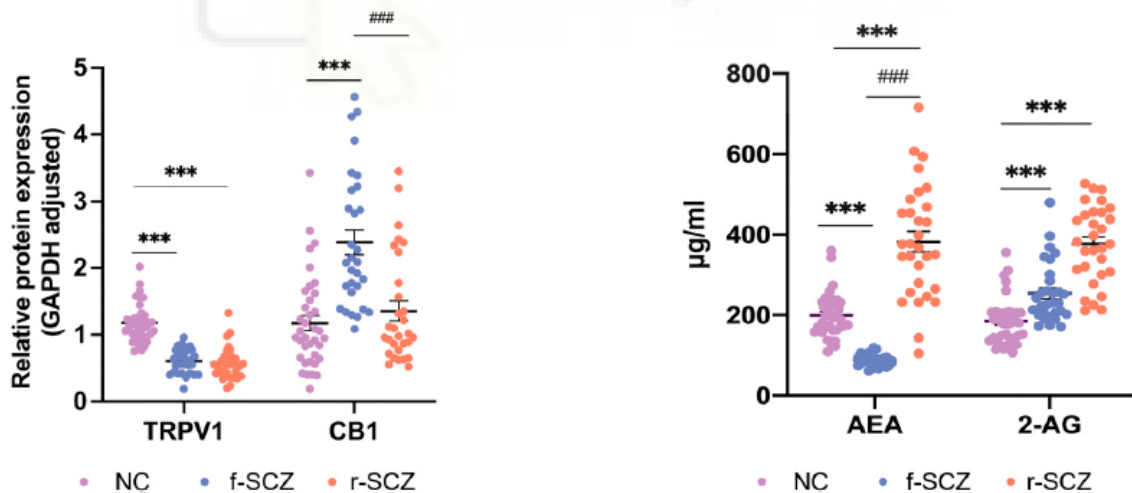


Figura 5. Expresión del TRPV1 y de los endocannabinoides en esquizofrenia. NC (controles sanos), f-SCZ (pacientes con esquizofrenia primer episodio), r-SCZ (pacientes con esquizofrenia de episodios recurrentes). En la grafica de la izquierda aparecen niveles de TRPV1 y CB1 en PBMC comparados por grupos. En la gráfica de la derecha aparecen niveles de endocannabinoides AEA y 2-AG en plasma. * $p < 0.001$ y ### $p < 0.001$.**

Figura extraída de (30).

Este artículo tiene una serie de fortalezas y limitaciones que es conveniente destacar, por un lado diferencian entre primer episodio y recurrentes, añadiendo valor en distintas etapas, ya que este tipo de enfermedades suelen ser muy dinámicas, excluyen sujetos con abuso de sustancias (incluido cannabis) para que las diferencias se atribuyan con más plausibilidad al estado clínico y no a otras sustancias; hacen medidas en paralelo de TRPV1 y del ECS; ajustan por covariables como edad y sexo, y conectan los valores de biomarcadores con respuestas clínicas.

Sin embargo al tratarse de un diseño transversal no hay causalidad, solo afirma asociaciones; usan medidas periféricas, no cerebrales, sin poder garantizar que refleje lo que pasa en el cerebro. Además la técnica de medición de endocannabinoides, ELISA, es menos específica que LC-MS, ya que AEA y 2-AG son lípidos susceptibles a interferencias.

En cuanto al tamaño muestral es moderado, pero al usar regresiones pueden obtener resultados con baja potencia. Por último, a pesar de que se descartan sujetos con adicción a sustancias, no se controlan otras covariables como dieta, sueño, actividad física o estrés, un punto importante porque tanto ECS como TRPV1 son sensibles a estos.

5.3. Comparación por trastornos.

Una vez se ha demostrado la evidencia de interacción entre el receptor TRPV1 y el sistema cannabinoide endógeno, hay que enmarcarla en cada afección, ya que, como se ha descrito antes, esta interacción es dependiente del contexto.

La ansiedad es la afección de la que más evidencia se ha podido recopilar, ya que un 60% de los artículos de esta revisión hablan sobre ella. Los estudios preclínicos coinciden en que la interacción entre TRPV1 y ECS sigue un patrón común donde la mayor activación de CB1 tiende a asociarse con efectos ansiolíticos, mientras que TRPV1 aparece como un modulador que puede limitar o contrarrestar el efecto beneficioso.

En estudios como los de Campos y Guimaraes, 2009 en la región dIPAG (sustancia gris periacueductal dorsolateral) y Fogaca 2012, en la subregión específica de mPFC (corteza prefrontal medial) dentro de la PL (corteza prelímbica), se observa el efecto en campana o U invertida donde activar CB1 tiene un efecto positivo hasta que a dosis altas disminuye por activarse también el TRPV1. Por otro lado, artículos como el de Pardo Garcia 2020, en el sistema mesolímbico descubren que el efecto dual del AA-5-HT induce un efecto ansiolítico, sugiriendo que no solo los circuitos defensivos (PAG) y corticales (PFC) sino también los de motivación contribuyen a la ansiedad a través de la interacción entre el sistema cannabinoide endógeno y el TRPV1. Imitando cómo un cannabinoide endógeno podría actuar sobre estos sistemas.

Finalmente en el modelo de ansiedad por nicotina más inmovilización, la ansiedad inducida se revierte con agonismo CB1 y antagonismo TRPV1, reforzando el patrón comentado.

En estrés el componente estado dependiente es clave, altera el eje TRPV1-ECS para una posible intervención de un componente que actúe de forma simultánea sobre FAAH/TRPV1, como puede ser AA-5-HT, ya que estudios como el de Navavrrria 2014, observaron aumento de FAAH y TRPV1 en el hipocampo tras administrar a este, además de que revirtió la desesperanza y normalizó los niveles de corticosterona de el grupo estresado, pero aumenta en el basal, evidenciando la importancia contextual. Hayase 2024 amplía desde otro punto de vista, el estrés por inmovilización y nicotina se revierte con la modulación CB1/TRPV1.

En pánico, la evidencia preclínica es especialmente consistente al situar a PAG como región donde TRPV1 y CB1 modulan de forma opuesta la salida defensiva. En dPAG, ACEA presenta la respuesta en campana sobre el umbral de escape, siendo hasta dosis intermedias de tipo panicolítico y el bloqueo de CB1 revierte este efecto, apoyando que el componente beneficioso depende de CB1. Al antagonizar TRPV1 de forma complementaria, mejoró el efecto panicolítico (Casarottto 2012). En dIPAG el antagonismo TRPV1 atenúa la respuesta de escape consiguiendo el efecto de tipo panicolítico, desapareciendo al administrar el antagonista CB1 (AM251). Esto refuerza la idea de que el efecto

depende de CB1 y por tanto es compatible con un efecto de los cannabinoides endógenos.

En esquizofrenia los resultados proceden de niveles de evidencia diferentes. Por un lado modelos animales donde moduladores cannabinoides y vanilloides alteran síntomas tipo positivos y negativos. Agonistas de CB1 o potenciadores de AEA mejoran el déficit de interacción social en el grupo de estudio, agonista de TRPV1 también mejora la interacción social pero con señales de toxicidad a dosis altas y antagonizar el TRPV1 redujo la locomoción y modula la interacción social de forma no lineal. Estos resultados demuestran que siempre es opuesta la interacción entre estos dos sistemas. Por otro lado, en humanos, TRPV1 y CB1 aparecen coalterados, TRPV1 proteico en PBMCs está disminuido en los primeros episodios de a enfermedad y recurrentes, CB1 en PBMCs aumenta especialmente en primer episodio. Además observaron que cannabinoides endógenos como AEA y 2-AG variaron, sobre todo AEA que estaba baja en primer episodio y alta en recurrentes. Finalmente se concluyó que TRPV1 se asocia negativamente con síntomas negativos y variables en ECS se relacionan con recaídas.

CONCLUSIONES

Con esta evaluación se puede afirmar que esta revisión ha obtenido artículos metodológicamente heterogéneos, con diversos sesgos, pero cuyos resultados coinciden, definiendo una implicación funcional entre el receptor endovanilloide y el sistema endocannabinoide en base a los tres tipos de evidencia comentados. Se afirma una certeza en el hecho de que la investigación en este área debe seguir, perfeccionando aspectos como la randomización, cegamiento o la generación de flujos completos que permitan reforzar la validez interna de los estudios, y con ello, la posibilidad de que esta relación se convierta en una diana para el tratamiento y la mejora de las enfermedades neuropsiquiátricas, entre las que encontramos, además de las presentes en este trabajo, otras muchas que necesitan de avances en su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barabásson Á, Dombi ZB, Gemzell-Danielsson K, Molnar MJ. Editorial: Women with neuropsychiatric disorders: understanding & personalizing needs. *Front Psychiatry*. 2025 Dec 1;16:1719997. doi: 10.3389/fpsy.2025.1719997.
2. Fan Y, Fan A, Yang Z, Fan D. Global burden of mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2021: results from the global burden of disease study 2021. *BMC Psychiatry*. 2025 May 15;25(1):486. doi: 10.1186/s12888-025-06932-y.
3. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10.
4. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88. doi: 10.2147/PPA.S29716. Epub 2012 May 1.
5. Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jan 23;11:115-26. doi: 10.2147/TCRM.S48528.
6. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018 Jul 3;12:127. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00127.
7. Kyriakoulis P, Wijaya C, Quagliato L, Freire RC, Nardi AE. Neurocircuitry and Neuroanatomy in Panic Disorder: A Systematic Review. *Alpha Psychiatry*. 2025 Feb 28;26(1):38756. doi: 10.31083/AP38756.
8. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):15-33. doi: 10.1002/wps.20693.
9. Amaya-Rodriguez CA, Carvajal-Zamorano K, Bustos D, Alegría-Arcos M, Castillo K. A journey from molecule to physiology and *in silico* tools for

- drug discovery targeting the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel. *Front Pharmacol.* 2024 Jan 24;14:1251061. doi: 10.3389/fphar.2023.1251061.
10. Iglesias LP, Aguiar DC, Moreira FA. TRPV1 blockers as potential new treatments for psychiatric disorders. *Behav Pharmacol.* 2022;33(1):2-14. doi:10.1097/FBP.0000000000000603.
11. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2012 Feb;65(2):259–66. doi:10.1016/j.phrs.2011.09.003.
12. Madasu MK, Roche M, Finn DP. Supraspinal transient receptor potential subfamily V member 1 (TRPV1) in pain and psychiatric disorders. In: Finn DP, Leonard BE, editors. *Pain in psychiatric disorders.* Basel (CH): S. Karger AG; 2015. p. 80-93. (Modern trends in psychiatry; vol. 30). doi:10.1159/isbn.978-3-318-05574-0.
13. De-la-Rosa V, Rangel-Yescas GE, Ladrón-de-Guevara E, Rosenbaum T, Islas LD. Coarse architecture of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ion channel determined by fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem.* 2013 Oct 11;288(41):29506-17. doi: 10.1074/jbc.M113.479618. Epub 2013 Aug 21.
14. Liao M, Cao E, Julius D, Cheng Y. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature.* 2013 Dec 5;504(7478):107-12. doi: 10.1038/nature12822.
15. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021 Jun;6(6):607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016. Epub 2020 Aug 1.
16. Leo LM, Abood ME. CB1 Cannabinoid Receptor Signaling and Biased Signaling. *Molecules.* 2021 Sep 6;26(17):5413. doi: 10.3390/molecules26175413.
17. Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol.* 2010 Feb;44(2):75-85. doi: 10.1677/JME-08-0190. Epub 2009 Jul 20.

18. Krishna Kumar K, Shalev-Benami M, Robertson MJ, Hu H, Banister SD, Hollingsworth SA, Latorraca NR, Kato HE, Hilger D, Maeda S, Weis WI, Farrens DL, Dror RO, Malhotra SV, Kobilka BK, Skiniotis G. Structure of a Signaling Cannabinoid Receptor 1-G Protein Complex. *Cell*. 2019 Jan 24;176(3):448-458.e12. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.040. Epub 2019 Jan 10.
19. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028. Epub 2015 Oct 30.
20. Shonesy BC, Bluett RJ, Ramikie TS, Báldi R, Hermanson DJ, Kingsley PJ, Marnett LJ, Winder DG, Colbran RJ, Patel S. Genetic disruption of 2-arachidonoylglycerol synthesis reveals a key role for endocannabinoid signaling in anxiety modulation. *Cell Rep*. 2014 Dec 11;9(5):1644-1653. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.001. Epub 2014 Nov 26.
21. Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1517-21. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.08.017.
22. Fogaça MV, Aguiar DC, Moreira FA, Guimarães FS. The endocannabinoid and endovanilloid systems interact in the rat prelimbic medial prefrontal cortex to control anxiety-like behavior. *Neuropharmacology*. 2012;63:202-10. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.03.007.
23. Casarotto PC, Terzian ALB, Aguiar DC, Zangrossi H, Guimarães FS, Wotjak CT, et al. Opposing roles for cannabinoid receptor type-1 (CB1) and transient receptor potential vanilloid type-1 channel (TRPV1) on the modulation of panic-like responses in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:478-86. doi:10.1038/npp.2011.207.
24. Almeida-Santos AF, Moreira FA, Guimarães FS, Aguiar DC. Role of TRPV1 receptors on panic-like behaviors mediated by the dorsolateral periaqueductal gray in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:166-72. doi:10.1016/j.pbb.2013.02.012.

25. Navarra A, Tamburella A, Iannotti FA, Micale V, Camillieri G, Gozzo L, et al. The dual blocker of FAAH/TRPV1 N-arachidonoylserotonin reverses the behavioral despair induced by stress in rats and modulates the HPA-axis. *Pharmacol Res.* 2014;87:151-9. doi:10.1016/j.phrs.2014.04.014.
26. Almeida V, Peres FF, Levin R, Suiama MA, Calzavara MB, Zuardi AW, et al. Effects of cannabinoid and vanilloid drugs on positive and negative-like symptoms on an animal model of schizophrenia: The SHR strain. *Schizophr Res.* 2014;153:150-9. doi:10.1016/j.schres.2014.01.039.
27. Fatahi Z, Reisi Z, Rainer G, Haghparast A, Khani A. Cannabinoids induce apathetic and impulsive patterns of choice through CB1 receptors and TRPV1 channels. *Neuropharmacology.* 2018;133:75-84. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.021.
28. Pardo-García TR, Yusif-Rodriguez N, Yudowski G, Maldonado-Vlaar CS. Blockade of the endovanilloid receptor, TRPV1, and of the endocannabinoid enzyme, FAAH, within the nucleus accumbens shell elicits anxiolytic-like effects in male rats. *Neurosci Lett.* 2020;732:135023. doi:10.1016/j.neulet.2020.135023.
29. Hayase T. Interrelated involvement of the endocannabinoid/endovanilloid (TRPV1) systems and epigenetic processes in anxiety- and working memory impairment-related behavioural effects of nicotine as a stressor. *Addict Biol.* 2024;29:e13421. doi:10.1111/adb.13421.
30. Huang J, Huang H, Liu M, Yang W, Wang H. Involvement of the TRPV1 receptor and the endocannabinoid system in schizophrenia. *Brain Res Bull.* 2024;215:111007. doi:10.1016/j.brainresbull.2024.111007.