

Nuevos sistemas de neuromodulación: sistema canabinoide

EDMUNDO BETETA^{1,2}

RESUMEN

En esta revisión sobre el sistema endógeno canabinoide se presentan los receptores endocannabinoides CB1 y CB2, su localización, los circuitos bioquímicos y sus interrelaciones con otros sistemas de neurotransmisores. Asimismo, se revisan los aspectos farmacológicos, diseñando los efectos agudos y crónicos de los canabinoides y su rol modulador de la plasticidad neuronal. Al final, se discute la probable utilización de la marihuana en el tratamiento de algunos trastornos neuropsiquiátricos.

PALABRAS CLAVE: sistema endocanabinoide, receptores CB1/CB2, marihuana.

9

SUMMARY

This is a review of the endocannabinoid system, including the CB1 and CB2 receptors, its localization and the biochemical circuits with their relationship with other neurotransmitter systems. It is also reviewed the pharmacological aspects through the acute and chronic effects of the cannabinoid system and their role in neuronal plasticity. Finally, it is discussed the possible therapeutic value of marijuana in some neuropsychiatric disorders.

KEY WORDS: Endocannabinoid system, CB1/CB2 receptors, marijuana.

SISTEMA ENDOCANABINOIDE

El cannabis es el producto psicoactivo de las plantas *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*, que contienen los cannabinoides (delta-9-tetrahidrocannabinol) o su producto, la marihuana, en las hojas, tallos y flores. El hashish es la resina exudada de la planta y contiene una mayor concentración de cannabinoides. El estudio del sistema endógeno canabinoide ha permitido conocer la localización de sus receptores y sus interrelaciones con neurotransmisores como los opioides, dopamina, GABA, glutamato y acetilcolina en las áreas mesocórtico-límbicas.^(1,2,3)

Los receptores CB1 (RCB1) se localizan en el sistema nervioso central y periférico, órganos reproductivos, células inmunes, tracto gastrointestinal, hígado y corazón. En el sistema nervioso central se encuentran a nivel de las fibras aferentes sensoriales, en los terminales inhibitorios de los axones presinápticos, en las interneuronas espinales y en las fibras simpáticas y

1. Trabajo presentado en el XXI Congreso Peruano de Psiquiatría, Cusco, Perú, 2010.

2. Profesor Principal, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.

parasimpáticas; es decir, en la mayoría de las estructuras que intervienen en la regulación del dolor. Estos receptores se encuentran distribuidos en varias regiones, incluyendo el hipocampo, cuerpo estriado, bulbo olfatorio, cerebelo, hipotálamo y tronco encefálico. La anandamida, sustancia derivada del ácido araquidónico, se une a los RCB1. Por otra parte, los RCB2 sólo se encuentran en la microglía y en el sistema inmune.

Diversos estudios han demostrado que los cannabinoides interactúan con muchos neurotransmisores, siendo los sistemas dopaminérgico y opioide los que facilitarían el síndrome de dependencia.⁽⁴⁻⁶⁾

FARMACOLOGÍA

Se han descrito alteraciones de la conciencia, distorsión del tiempo, hipervigilancia y fenómenos de despersonalización. También se presenta euforia, alucinaciones auditivas y visuales, aumento de la experiencia sensorial y grados significativos de analgesia. Además, alteraciones en la motricidad y varios efectos neurovegetativos.^(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) Los efectos a largo plazo implican alteraciones cognitivas significativas.^(15, 16, 17)

ROL FISIOLÓGICO

La intervención de los cannabinoides en la regulación del dolor ha sido estudiada en cuanto a la expresión de los RCB1 en vías asociadas a la secreción de endorfinas, sustancia P, encefalinas y acetilcolina. Es interesante señalar que en las últimas investigaciones neurofisiológicas se ha discutido mucho acerca de la fisiopatología del síndrome complejo de dolor regional, en el que el dolor se asocia a síntomas de ansiedad y depresión. De este modo, se puede plantear que las vías aferentes sómato-sensitivas terminan haciendo sinapsis con las neuronas granulosas de la corteza parietal, mientras que las fibras aferentes de los receptores del dolor asociadas a estados emocionales alcanzan el tálamo y terminan haciendo sinapsis en el cíngulo. En la fisiopatología de este síndrome intervienen los sistemas opioide y canabinoide.⁽¹⁸⁾

En general, el sistema endocanabinoide parece modular la plasticidad neuronal, preservando la estructura y función de los circuitos más importantes del cerebro.

POSIBLES APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Se ha reportado en la literatura que los cannabinoides mejoran los síntomas en los pacientes con esquizofrenia

y trastorno bipolar;⁽¹⁹⁻²¹⁾ sin embargo, no existen bases científicas sólidas que sostengan estas aseveraciones y, por el contrario, el consumo de cannabinoides suele ser un factor desencadenante de los síntomas iniciales de muchos trastornos psiquiátricos.

En otros casos, los cannabinoides tienen efectos beneficiosos sobre el proceso de adaptación al estrés mediante la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.⁽²²⁾

Existen indicios de que la desactivación del sistema canabinoide disminuye el consumo de alcohol y frena el desarrollo del síndrome de dependencia.⁽²³⁾

Otros estudios han descrito efectos terapéuticos en el manejo de la esclerosis múltiple y del síndrome complejo de dolor regional.^(24, 18) Asimismo, otros usos de los cannabinoides en medicina están en relación con patologías que cursan con dolor como diversos tipos de cánceres, artritis reumatoidea, lesiones de la médula espinal y lesiones secundarias al VIH en el sistema nervioso central.⁽²⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harris L. Cannabis: A review of progress. En, *Psychopharmacology a generation of progress*. Lipton M, DiMascio A, Killam K (eds). Raven Press, New York, 1978.
- Rodríguez de Fonseca F, Del Arco J, Bermúdez-Silva F, et al. The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*. 2005;40(1):2-14.
- Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:101-122.
- Marsicano G, Wotjak C, Azad S, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002;418:530-534.
- Tanda G, Goldberg S. Cannabinoids reward, dependence and underlying neurochemical mechanisms. A review of recent pre-clinical data. *Psychopharmacology* 2002;169(2):115-134.
- Tanda G, Pontieri F, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997;276:2048-2050.
- Chait L, Pierrit J. Effects of smoked marijuana on human performance: A critical review. En, *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and neurophysiology*. Murphy L, Bartke A (eds). Boca Raton, 1992.
- Liguori A, Gatto C, Robinson T. Effects of marijuana on equilibrium psychomotor performance and simulated driving. *Behav Pharmacol* 1989;9:599-609.
- Fant R, Heshman S, Bunker E, et al. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;60:777-784.
- Kurzthaler I, Hummer M, Miller C, et al. Effects of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:395-399.
- Ehrenreich H, Rinn T, Kunert H, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 1999; 142 (3): 295-301.
- Hart C, Van Gorp W, Haney M, et al. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):757-765.
- Lane S, Cherek D, Tchermeissine O, et al. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(4):800-809.

14. Ramaeker J, Kavert G, van Ruiteneek P, et al. High potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2296-2303.
15. Schwartaz R. Chronic marijuana smoking and short-term memory impairment. En, *Cannabis: Physiopatology, epidemiology, detection*. Nahas G, Latour C (eds). Boca Raton, 1993.
16. Pope H, Yurgelun, Tod D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275:521-527.
17. Litchman A, Martin B. Tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. *Psychopharmacology* 1996;126:125-131.
18. Klega A, Eberle T, Bucholz H, et al. Central opioidergic neurotransmission in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2010;75:129-136.
19. Nuñez-Domínguez L. Cannabis use and bipolar disorder: A case report. *Clin Approach Bipolar Disord*. 2006;5:60-62.
20. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;29(3):255-258.
21. Foti D, Kotov R, Guzy L, et al. Cannabis in use and the course of schizophrenia: 10 years follow-up after hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2010;167(8):987-993.
22. Mathew N, Ryan T, McLau G, et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Pivas*. 2010;107(20):9406-9411.
23. Soyka M, Koller E, Schmid P, et al. Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacology*. 2008;28(3):317-323.
24. Clark A, Warema Y, Murray J, et al. Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:2098-2100.
25. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001;178:107-115.