

Neurofisiología de la acción psicotogénica del cannabis y endocannabinoides

1

E. Fernández Espejo y B. Galán Rodríguez

1.1. Introducción

Es evidente que el cannabis es una droga que se consume por sus efectos sobre el sistema nervioso, y que el consumo continuado induce dependencia. El efecto nervioso pivota sobre el hecho que existe un sistema cannabinoide endógeno con sus receptores propios sobre los que el cannabis accede a la función central. Al modificarse la química cerebral, el abuso de la droga podría inducir efectos adversos de naturaleza psicótica al igual que los inducen otras drogas como los psicoestimulantes anfetamínicos. Sin embargo, la asociación entre cannabis y psicosis es motivo de controversia. Algunos autores defienden la existencia de una entidad independiente o “psicosis cannábica” del mismo modo que existe la “psicosis anfetamínica” (Thacore y Sukhla, 1976; Núñez-Domínguez y Gurpegui, 2002). Otros autores por el contrario niegan la existencia de un cuadro nosológico independiente (Thornicroft, 1990; Thomas, 1993), y proponen que el cannabis influye en el desarrollo de la psicosis y/o esquizofrenia ya establecidas, o bien es un factor de riesgo (dentro de los distintos factores genéticos y ambientales) para padecer una futura psicosis.

Es bien conocido que la intoxicación aguda producida por el consumo de cannabis en personas sanas suele cursar con un episodio con todas las características de un estado psicótico: confusión, ideas delirantes, alucinaciones, ansiedad y agitación. Sin embargo dicho episodio es pasajero y cesa tras eliminarse del organismo los componentes psicoactivos del cannabis, principalmente el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC). Ocurre lo mismo en pacientes esquizofrénicos medicados, pues la administración intravenosa de Δ -9-THC induce un au-

mento pasajero de síntomas positivos, cuya intensidad depende de la dosis administrada (D'Souza y cols., 2005). Resulta pues importante diferenciar los efectos agudos reversibles de los crónicos. La pregunta a responder es ¿el consumo crónico de cannabis puede inducir psicosis?

La respuesta a esta pregunta es difícil, y es el motivo de este libro por otra parte. Si nos atenemos a los estudios epidemiológicos –que serán discutidos en otros capítulos del libro– todo parece indicar que el uso continuado del cannabis: 1) es un factor de riesgo en personas con predisposición a la psicosis esquizofrénica; 2) influye sobre el curso de la esquizofrenia ya establecida, y 3) puede afectar el normal desarrollo cerebral en la adolescencia facilitando la emergencia de esquizofrenia, quizás como un factor crítico aunque no único (Verdoux y Tournier, 2004; Stefanis y cols., 2004). A este respecto, estudios en modelos animales indican que el cannabis sí puede alterar el normal desarrollo cerebral induciendo alteraciones comportamentales que remedan a un estado psicótico –considerando las limitaciones de los modelos animales– (Schneider y Koch, 2003; O'Shea y cols, 2004).

Conviene tener claro que la relación entre cannabis y psicosis esquizofrénica posee dos vertientes diferenciadas, que podríamos definir como “endógena” y “exógena”, ambas complementarias. La vertiente endógena se refiere a que existe un sistema cannabinoide cerebral –también llamado endocannabinoide–, y que éste podría estar alterado en la psicosis, sin necesidad de consumo de cannabis. La vertiente exógena se refiere a que el cannabis podría modificar dicho sistema cannabinoide endógeno y participar en la génesis de la psicosis, o bien podría alterar indirectamente –a través del sistema cannabinoide endógeno– otros sistemas de neurotransmisión involucrados en la psicosis. Desde un punto de vista neurofisiológico nos conviene delimitar cómo los cannabinoides alteran la neurotransmisión dopaminérgica –para integrarlos en la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia–, o bien como alteran la neurotransmisión glutamatérgica –para integrarlos en la teoría glutamatérgica o NMDA de la esquizofrenia–. Conocer cómo se modifica el sistema cannabinoide endógeno en la esquizofrenia es también crucial para comprender el efecto psicotogénico del cannabis “exógeno”. En resumen, a nivel neurobiológico es necesario diseccionar cómo y dónde actúa el cannabis y cannabinoides a

nivel cerebral, si inducen modificaciones neuroquímicas de posible naturaleza psicótica, si existen predisposiciones biológicas y cuál es su naturaleza, y si la adolescencia supone un periodo crítico donde se modifica de modo “peligroso” la función cerebral.

1.2. El sistema cannabinoide endógeno

En 1988 se describió el receptor cannabinoide a nivel cerebral, denominado CB₁ (Devane y cols., 1988), se clonó en el ser humano (Gerard y cols., 1991) y se identificó como perteneciente a la superfamilia de receptores de neurotransmisores acoplados a la proteína G, con siete dominios transmembranaarios. Además se aisló e identificó otro receptor cannabinoide a nivel periférico: CB₂ (Munro y cols., 1993), también perteneciente a la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. Los receptores CB₂, con una homología global con los CB₁ del 44% (68% en las regiones transmembrana), se expresan en gran cantidad en linfocitos B y nK, lo que sugiere que este subtipo de receptores media la acción inmunosupresora y antiinflamatoria de los cannabinoides. Aunque recientemente se ha descrito una mayor distribución a nivel cerebral del receptor CB₂ (Gong y cols., 2006), podemos considerar que el principal receptor cannabinoide cerebral es el CB₁, a diferencia de otros sistemas de neurotransmisores que actúan sobre varios receptores.

Las proteínas CB₁ se expresan preferentemente sobre poblaciones neuronales del cerebro de mamíferos, donde modulan la liberación de distintos neurotransmisores. Los receptores cannabinoides CB₁ se encuentran en una alta densidad en las neuronas del cerebelo y de los ganglios basales. Esto explica las acciones tras su estimulación aguda: ataxia, inmovilidad y catalepsia. Además existe una alta densidad en hipocampo y amígdala. En el resto de las áreas, como neocorteza, colículo superior y habénula existen una cantidad moderada de estos receptores.

La existencia de ligandos cannabinoides endógenos fue descubierta en 1992 por Devane y cols. Los primeros ligandos cannabinoides endógenos aislados fueron la *anandamida* (AEA, derivado del ácido araquidónico) y el *2-araquidonilglicerol* (2-AG). Ambos poseen estructura lipídica, y a diferencia de otros

neurotransmisores que se almacenan en citosol y son liberados tras potenciales de acción, la anandamida y el 2-AG se producen a demanda tras la estimulación del receptor a partir de la fragmentación de lípidos precursores de la membrana, siendo liberados de manera inmediata.

1.3. Hay cambios de la densidad de receptores CB₁ en la esquizofrenia

Tres grupos independientes han medido la densidad de receptores CB₁ en el cerebro de esquizofrénicos postmortem. Dean y su equipo (2001) encontraron un aumento de la densidad CB₁ en la corteza prefrontal dorsolateral, por medio de autorradiografía y marcaje in situ con el radioligando [³H]CP-55940, un agonista cannabinoide no selectivo. La corteza prefrontal forma parte del circuito mesocorticolímbico y se relaciona con procesos atencionales y cognitivos, de modo que especulan que estos cambios de densidad podrían relacionarse con la esquizofrenia. En el año 2004, Zavitsanou y cols. emplearon [³H]SR141716A como radioligando, más selectivo que el [³H]CP-55940, y encontraron un incremento del 64% en la densidad de receptores CB₁ en la corteza cingulada anterior, otra área íntimamente relacionada con la corteza prefrontal y que participa en procesos cognitivos y emocionales. Diversos estudios científicos permiten afirmar que la corteza prefrontal participa en los síntomas negativos de la esquizofrenia, como anhedonia, pobreza de pensamiento, apatía, interacción social reducida y falta de motivación, de modo que todo apunta a que el sistema endocannabinoide a nivel prefrontal podría estar alterado en la esquizofrenia. Finalmente el grupo de Newell (2006) detectó un aumento de la densidad CB₁ en la corteza cingulada posterior, que se relaciona con la orientación motora, respuestas emocionales y con la auto-identificación (“self-awareness”), y esta involucrado también en la génesis de la esquizofrenia.

Se han criticado estos estudios por el bajo número de pacientes utilizados y la posible interferencia de la medicación antipsicótica, pero en conjunto indican que hay un defecto intrínseco o disregulación cannabinoide que podría afectar a otros sistemas neurotransmisores como el sistema dopamínico a nivel prefrontal. Por otra parte estos cambios endó-

genos podrían influir en una precipitación o exacerbación de la sintomatología psicótica tras el consumo exógeno de cannabis en personas susceptibles.

1.4. Los niveles de cannabinoides endógenos están alterados en el LCR de esquizofrénicos

Leweke y cols encontraron en 1999 niveles elevados de anandamida en el LCR de esquizofrénicos, lo que relacionaron de algún modo con el cuadro. Estos resultados se corroboraron más tarde por Giuffrida y cols. (2004), pero observaron que el tratamiento antipsicótico típico pero no atípico reducía dicho exceso de AEA. Según sus resultados sugirieron que la hiperactividad anandamidérgica no es psicotogénica sino que está dirigida a contrarrestar los efectos de la hiperdopaminergia. ¿Por qué? Porque los antipsicóticos típicos antagonizan los receptores de dopamina tipo D₂, mientras que los atípicos tienen un espectro receptorial más amplio, destacando su actividad sobre receptores de serotonina tipos 2A y 2C. A nivel experimental se sabe que la estimulación D₂ aumenta la liberación de anandamida que a su vez contrarresta la acción dopaminérgica de un modo retroactivo, por lo que una disminución de AEA tras el consumo de antipsicóticos atípicos estaría indicando que la hiperanandamidérgica es un mecanismo compensador antidopaminérgico. De hecho existe una clara correlación negativa entre los síntomas psicóticos y los niveles de anandamida (Giuffrida y cols., 2004).

Aunque la anandamida parece no tener propiedades psicotogénicas, actualmente se cree que el aumento de 2-AG, el otro cannabinoide endógeno, sí está relacionado con la psicosis, pues el exceso de este cannabinoide disregula la actividad de glutamato -como se detallará más tarde- y podría ser un hecho importante en la génesis de la esquizofrenia. En LCR de esquizofrénicos se ha detectado un aumento de este cannabinoide, aparte del de la anandamida.

1.5. Genética cannabinoide y predisposición a la esquizofrenia

Existen alteraciones genéticas que parecen predisponer a padecer psicosis tras el consumo de cannabis. Así el gen de la enzima catecol-O-metil-transferasa (COMT), que participa en la

degradación de la dopamina, presenta un polimorfismo funcional (Val158Met) con dos variantes posibles (G y A) que dan lugar a un cambio de aminoácido en la proteína (valina o metionina respectivamente). Los individuos homocigotos para la variante G (genotipo Val/Val) o bien los heterocigotos Val/Met tienen más probabilidades de presentar síntomas psicóticos cuando consumen cannabis que cuando no lo consumen (Caspi y cols., 2005). Estas dos isoformas de la enzima COMT degradan más rápidamente la dopamina que la de los individuos homocigotos Met, y este hecho podría relacionarse con una mayor vulnerabilidad psicótica al cannabis, pues la disregulación dopaminérgica se relaciona con la génesis de la esquizofrenia, como se comentará posteriormente.

El gen CNR1 que codifica el receptor CB₁ también se ha implicado en la predisposición a padecer esquizofrenia. Este gen presenta polimorfismos y entre ellos destaca la repetición del triplete AAT en la región 3' del exón codificador. Pues bien, Ujike y cols. (2002) encontraron que un subtipo de esquizofrenia, la hebefrénica, se asocia a una repetición de 9 veces del triplete AAT, mientras que una repetición de 17 veces parece conferir protección para dicho subtipo de esquizofrenia. La esquizofrenia hebefrénica se caracteriza por una profunda desorganización cognitiva con intensos síntomas negativos, y la psicosis asociada al consumo de cannabis se caracteriza por el "síndrome amotivacional", que se asemeja a los signos negativos de la esquizofrenia. Por tanto, parece ser que el gen CNR1 y por ende la expresión molecular del receptor CB₁ podría relacionarse directamente con una especial vulnerabilidad psicótica, de modo que la acción psicotogénica del cannabis podría exacerbarse en individuos con susceptibilidad genética en el gen CNR1.

1.6. La acción cannabinoide sobre el sistema dopaminérgico es compleja pero se integra en la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia

Los síntomas esquizofrénicos se atribuyen, entre otros mecanismos, a un estado hiperdopaminérgico en el sistema mesolímbico junto a un estado hipodopaminérgico a nivel prefrontal. (Grace, 1991; Moore y cols., 1999). De hecho el sistema dopaminérgico está alterado en esquizofrénicos,

donde se detecta una regulación al alza de receptores D_2 en el estriado (Hirvonen y *cols.*, 2005), y una regulación a la baja del transportador de dopamina en la corteza prefrontal (Sekine y *cols.*, 2003). No cabe la menor duda de que la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se ve fuertemente apoyada por el hecho de que los antipsicóticos efectivos son bloqueadores de receptores de dopamina, principalmente del tipo D_2 . Los endocannabinoides podrían disregular la actividad dopaminérgica mesolímbica participando en el estado psicótico (Gardner y Vorel, 1998), pues el sistema cannabinoide endógeno es un sistema homeostático que regula la liberación de dopamina (Rodríguez de Fonseca y *cols.*, 1998). Se ha comprobado que la administración exógena de cannabinoides incrementa la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral o ATV, núcleo de origen de la vía mesolímbica (French y *cols.*, 1997), lo que se asocia a un aumento de la liberación de dopamina en los centros diana mesolímbicos, principalmente a nivel del núcleo accumbens (Gardner y *cols.*, 1988). Este hecho aparenta ser contradictorio porque a nivel sináptico la estimulación de los receptores CB_1 reduce la liberación de dopamina (Beltramo y *cols.*, 2000; Wilson y Nicoll, 2002), pero la administración sistémica de agonistas CB_1 incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens porque en el ATV los receptores CB_1 están en neuronas inhibitorias GABA y ocasionan un descenso de la inhibición GABA sobre las neuronas de dopamina, dando lugar a un incremento neto de la actividad dopaminérgica en esta región cerebral (véase figura 1.1).

Se podría especular que una disregulación endocannabinoide en el ATV podría subyacer a la génesis de la esquizofrenia, o que la estimulación sostenida de receptores CB_1 (por ejemplo tras un abuso prolongado de Δ -9-THC) podría ser psicotogénica por medio de una desensibilización de los receptores CB_1 en dianas límbicas, incremento de la liberación de dopamina a nivel límbico, y disregulación de los sistemas dopaminérgicos cerebrales (Pertwee, 2005).

¿Qué se entiende por desensibilización CB_1 ? A nivel molecular, tanto la activación del receptor D_2 como del CB_1 da lugar a una disminución de la enzima adenil ciclasa y por ende del AMPc en centros límbico-motores como el núcleo accumbens. Cuando la estimulación dopaminérgica está aumentada (como se

cree que sucede en la esquizofrenia) se produce por el contrario una sensibilización heteróloga, o sea, se estimula la adenil ciclasa, lo que explicaría el nivel elevado de AMPc encontrado en regiones estriatales y accumbicas de esquizofrénicos (Kerwin y Beats, 1990). La estimulación CB₁ anula la sensibilización heteróloga, pues el receptor CB₁ inhibe las acciones mediadas por D₂ (Jarrahian y cols., 2004), hecho que podría ayudar también a explicar el porqué de la hiperactividad anandamidérgica en la esquizofrenia. Sin embargo, un consumo continuado de Δ -9-THC exógeno produce desensibilización del sistema CB₁ y se anula la inhibición de la sensibilización heteróloga, resultando en un cuadro psicótico (o sea, el cannabis podría desencadenar un cuadro psicótico en personas vulnerables con disregulación dopaminérgica) o en un empeoramiento de la esquizofrenia ya establecida.

El cuadro de integración de la disregulación cannabinoide en la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia se completa con el hecho de que existe un aumento de densidad de receptores CB₁ en la corteza prefrontal de esquizofrénicos (Dean y cols., 2001), de tal modo que un incremento de cannabinoides endógenos a nivel prefrontal o bien el consumo continuado de cannabis originaría una disminución de la liberación de dopamina a este nivel (pues los receptores CB₁ se sitúan a nivel presináptico en las terminales prefrontales de dopamina e inhiben la liberación de la misma). Estos efectos neurofisiológicos nos ayudan a explicar la hipoactividad dopaminérgica prefrontal en la esquizofrenia.

Otro fenómeno de interés es que, en el estriado de esquizofrénicos no consumidores de cannabis, los niveles del transportador de dopamina (DAT) son similares a los controles, pero en cambio en el estriado de enfermos consumidores de cannabis hay una disminución de los niveles de DAT –lo que por otra parte concuerda con la actividad hiperdopaminérgica–. Esto indica que los agonistas cannabinoides como el Δ -9-THC podrían aumentar los niveles de DAT en los pacientes esquizofrénicos para contrarrestar la actividad hiperdopaminérgica (Dean y cols., 2003), lo que apoyaría que el cannabis juega un rol de “automedicación” en estos pacientes. Sin embargo el consumo continuado de cannabis en pacientes esquizofrénicos a largo plazo empeora más que alivia la sintomatología, sobre todo la negativa ¿Cómo se explica esto? Podría ser debido al desarrollo

de la desensibilización CB₁ antes mencionada, que disregula gravemente el sistema dopaminérgico. Recientemente se ha descrito también que el abuso de cannabis disminuye la hiperandamidergia cerebral en pacientes esquizofrénicos, lo que repercutiría en un menor papel “protector” de la AEA en estos enfermos, agravando el cuadro psicótico (Leweke y cols., 2007).

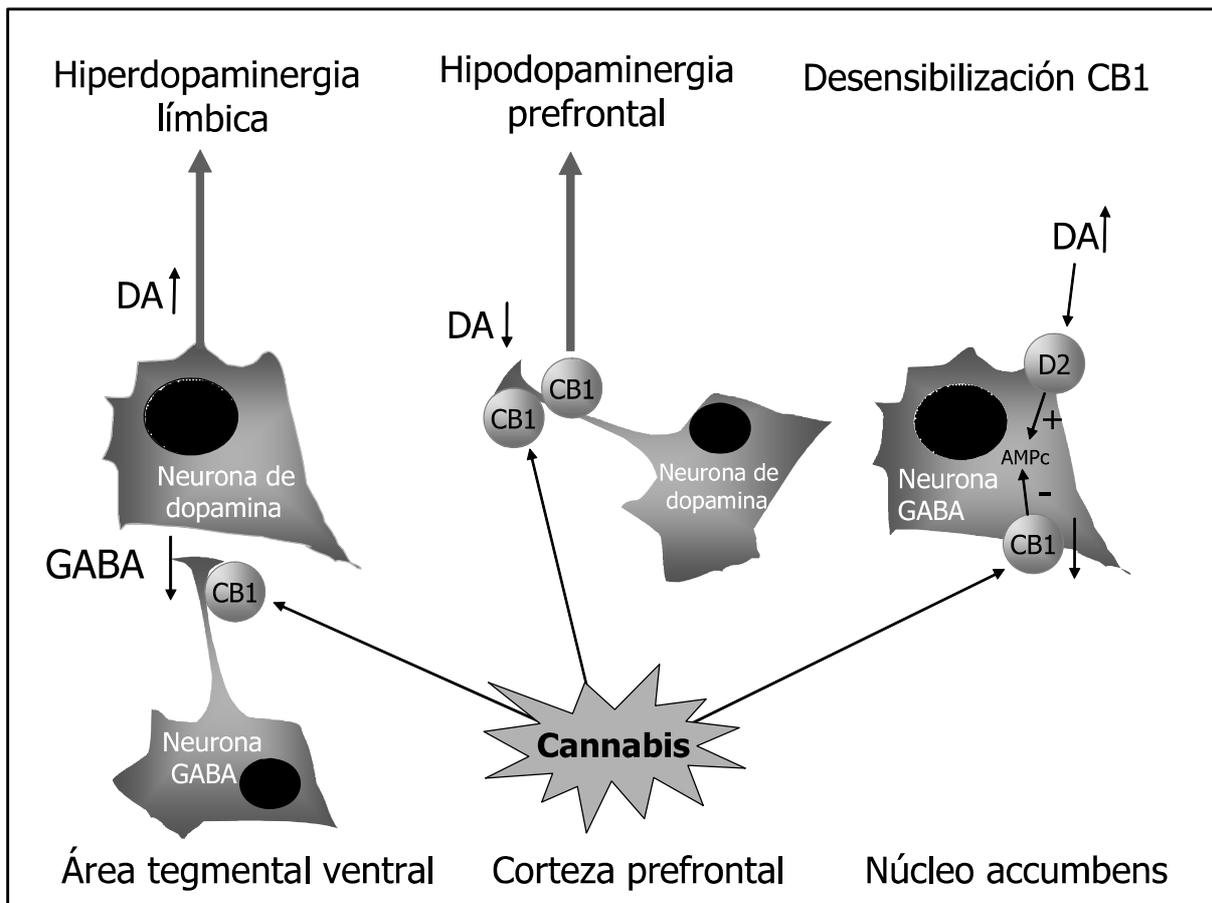


Figura 1.1. Neurofisiología del abuso de cannabis sobre el sistema dopaminérgico en la esquizofrenia. El abuso de cannabis incide sobre receptores CB₁, principalmente a través del Δ-9-THC, induce: (a) hiperactividad dopaminérgica límbica (actuando sobre neuronas GABA del área tegmental ventral), (b) hipoactividad dopaminérgica prefrontal (la densidad prefrontal de receptores CB₁ está aumentada en la esquizofrenia y se reduce la liberación de dopamina), y (c) desensibilización receptores CB₁ (en el núcleo accumbens por ejemplo) lo que anula el antagonismo CB₁ sobre los receptores D₂ respecto al control del AMPc neuronal, que se regula al alza agravando el cuadro psicótico. Abrev.: DA, dopamina; GABA, ácido gamma-aminobutírico; CB₁, receptor cannabinoide tipo 1; D₂, receptor de dopamina tipo 2.

1.7. Acción cannabinoide sobre el sistema glutamatérgico: disregulación 2-araquidonilglicerol/anandamida como nueva hipótesis psicotogénica

La teoría NMDA de la esquizofrenia nos dice que una disminución de la actividad glutamatérgica en zonas límbicas y corticales subyace a la sintomatología de la esquizofrenia, y que una reducida actividad de los receptores NMDA de glutamato es central en tal desorden. Esto concuerda con el hecho que antagonistas de receptores NMDA como la fenciclidina (PCP) o la ketamina induzcan síntomas psicóticos (Javitt y Zuckin, 1991), actuando como drogas “alucinógenas”. En lo que respecta al sistema endocannabinoide, el 2-AG (y en mucha menor medida la AEA que actúa más sobre la liberación de dopamina y GABA) modula la liberación de glutamato actuando sobre receptores CB₁ presinápticos, reduciéndola (Katona y cols., 2006). Se postula que, de modo semejante a como la hacen otros agonistas cannabinoideos, el 2-AG reduciría la liberación de glutamato en regiones cerebrales involucradas en la esquizofrenia como el hipocampo (Fujiwara y Egashira, 2004), la corteza prefrontal (Auclair y cols., 2000), el núcleo accumbens (Robbe y cols., 2001) y la amígdala (Azad y cols., 2003). Además, la hipoactividad glutamatérgica en la corteza prefrontal podría influir sobre la hipofunción dopaminérgica detectada en esta estructura en la esquizofrenia, pues una menor liberación de glutamato prefrontal se acompaña de una menor liberación de dopamina, mediada por los complejos receptoriales NMDA/D₁ de las terminales de dopamina prefrontales (véase figura 1.2).

El 2-AG actúa sobre receptores CB₁, lo que explica que el SR141716A anule los efectos disruptivos del filtrado sensorial de los antagonistas NMDA o los efectos “psicóticos” del Δ -9-THC agudo en modelos animales (Fujiwara y Egashira, 2004). A nivel estriatal se sabe que la liberación de glutamato estimula la producción de 2-AG a través de receptores mGLUR5 postsinápticos, lo que a su vez suprime la liberación de glutamato a través de un mecanismo retroactivo (Katona y cols., 2006). El 2-AG jugaría por tanto un papel fisiológico distinto a la anandamida en los trastornos psicóticos, y siempre conviene recordar que la concentración de 2-AG es 1000 veces superior a la de AEA en el cerebro (Bortolato y cols., 2006). Estos hechos permiten postular

una nueva hipótesis cannabinoide sobre la esquizofrenia basada en una disregulación 2-AG/AEA, que podría ser psicotogénica dependiendo en qué sentido tiene lugar, lo cual se podría relacionar a su vez con la susceptibilidad individual a la psicosis.

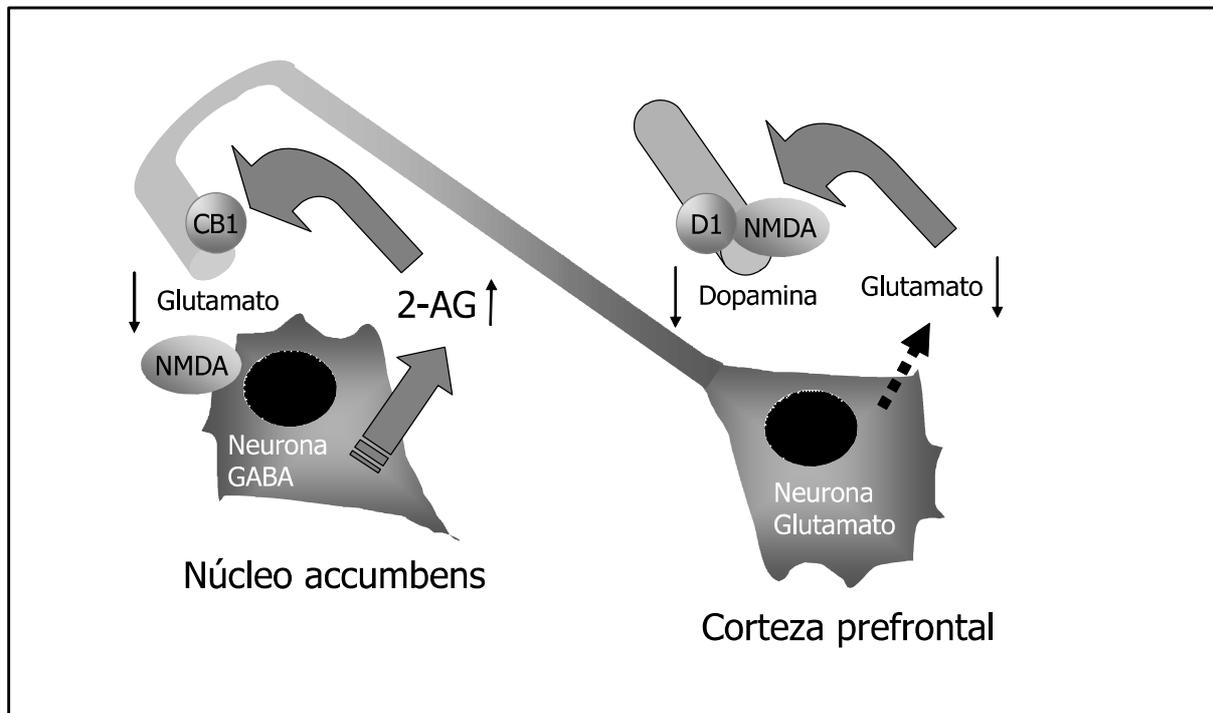


Figura 1.2. Hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia y acción psicotogénica del 2-araquidonilglicerol. En el cerebro esquizofrénico, las neuronas GABA del núcleo accumbens liberarían una mayor cantidad de endocannabinoides, sobre todo 2-araquidonilglicerol, el cual actúa retrógradamente sobre los receptores CB₁ de las terminales de glutamato procedentes de la corteza prefrontal. Ello conlleva una menor liberación de glutamato y menor actividad de receptores NMDA. Paralelamente, la menor liberación somática de 2-AG en las neuronas de la corteza prefrontal actuaría retrógradamente sobre la liberación de dopamina, reduciéndola (hipoactividad dopaminérgica prefrontal), a través de los complejos NMDA/D₁ presinápticos. Abrev.: GABA, ácido gamma-aminobutírico; CB₁, receptor cannabinoide tipo 1; D₁, receptor de dopamina tipo 1; NMDA, receptor N-metil-D-aspartato de glutamato.

En resumen, la acción cannabinoide mediada por 2-AG sobre el sistema glutamatérgico se integra bien en la hipótesis NMDA de la esquizofrenia pues reduce la actividad glutamatérgica prefrontal y otras regiones límbicas, y además nos permite obviar el papel de la AEA aumentada en el cerebro esquizofrénico que actualmente se considera más como mecanismo homeostático anti-psicótico que psicotogénico, como se

ha comentado. En la esquizofrenia podría existir una disregulación glutamatérgica relacionada con un exceso anormal de 2-AG en áreas límbicas y corticales. Este fenómeno también podría ser ocasionado por el uso prolongado de agonistas cannabinoides como el Δ -9-THC, principal principio activo del cannabis, aunque ello no está demostrado. Sin embargo los antagonistas cannabinoides podrían ser útiles para el bloqueo de la hipoactividad glutamatérgica, aunque estudios clínicos realizados hasta la fecha han sido negativos probablemente debido a la compleja interacción AEA/2-AG comentada que hace difícil predecir el resultado del bloqueo CB₁. En modelos animales se ha comprobado que los efectos “antipsicóticos” del antagonista cannabinoide SR141716A se deben a cambios glutamatérgicos en el núcleo accumbens, sin participación dopaminérgica (Soria y cols., 2005), confirmando la creciente importancia del glutamato en los efectos cannabinoides en regiones límbicas.

1.8. Estudios animales sobre el efecto psicotogénicos del cannabis y endocannabinoides en el filtrado sensorial

La disfunción en la función del filtrado sensorial es una de las características endógenas del paciente esquizofrénico. La inhibición por prepulso es un método que permite estudiar esta disfunción. Este método o PPI se basa en que la respuesta de sobresalto a un estímulo intenso se precede por otro estímulo de menor intensidad, en una ventana temporal de 30-500 ms, y de este modo la respuesta de sobresalto se ve normalmente “filtrada” por el preestímulo y es de menor intensidad de lo normal (Geyer y cols., 2001). Esta atenuación no ocurre en la esquizofrenia donde la respuesta de sobresalto no se ve alterada por el preestímulo, lo que se denomina disrupción del PPI. Es interesante que el PPI puede emplearse en animales. De hecho, en roedores el PPI se distorsiona por agonistas dopaminérgicos, agonistas serotoninérgicos que actúan sobre receptores 5-HT_{2A} así como por alucinógenos y psicotomiméticos (ver revisión en Geyer y cols., 2002). Esta disrupción del PPI se atenúa mediante antipsicóticos de un modo selectivo, lo que permite afirmar que el modelo es válido para el estudio de la “psicosis” animal así como del efecto de fármacos antipsicóticos (Ouagazzal y cols., 2001; Geyer y cols., 2001).

Los estudios con cannabinoides y PPI en animales son contradictorios. Algunos autores han encontrado alteraciones en el PPI tras el empleo de agonistas cannabinoides CB₁, como WIN55,212-2, AM404 y CP55,940 (Mansbach y cols., 1996; Schneider y Koch, 2002), pero otros no (Stanley-Cary y cols., 2002; Bortolato y cols., 2006). En nuestro laboratorio el THC agudo, pero no crónico, produce alteraciones del PPI en ratones agrupados. Estos resultados contradictorios se podrían deber al empleo de animales aislados o criados en grupos o bien al uso de animales prepúberes o adultos, lo que apuntaría a una susceptibilidad individual según el tipo de crianza o edad de contacto con los cannabinoides. Así no hay efectos del THC crónico en ratas criadas en grupos pero sí en ratas aisladas desde el nacimiento (Malone y Taylor, 2006), y el WIN55,212-2 crónico sí provoca la disrupción del PPI en ratas prepúberes pero no en adultas, y además ello se revierte con haloperidol (Schneider y Koch, 2003). Los datos experimentales también apuntan a una interacción entre la neurotransmisión glutamatergica y el sistema endocannabinoide, con la posible participación del 2-AG. Ballmaier y cols., (2007) han observado que los antagonistas CB₁ SR141716A y AM251 se comportan como antipsicóticos atípicos en ratas y son capaces de revertir la alteración del PPI inducida por fenciclidina y dizolcipina, antagonistas NMDA. En nuestro laboratorio se ha observado que el empleo agudo y crónico del agonista cannabinoide indirecto AM404, que aumenta la disponibilidad de 2-AG (y AEA) en la biofase, es capaz de alterar el PPI en ratones (Fernández-Espejo y Galán-Rodríguez, 2004). Los resultados negativos con THC obtenidos en el laboratorio podrían también deberse a que el THC estimula receptores CB₁ de un modo ubicuo. En resumen, los datos experimentales indican que existe una vulnerabilidad individual que explicaría el contradictorio efecto “psicotogénico” de cannabinoides como el THC en roedores, y que una disregulación endocannabinoide del 2-AG y del sistema glutamatergico podrían estar involucrados.

1.9. Conclusiones

La relación entre cannabis y psicosis es motivo de controversia, y los estudios epidemiológicos parecen indicar que el cannabis es un factor de riesgo en personas con predisposición a la

psicosis esquizofrénica e influye sobre el curso de la esquizofrenia ya establecida. Hay que diferenciar el papel endógeno del sistema cannabinoide en la génesis de la esquizofrenia y el rol del cannabis exógeno en la misma. En la esquizofrenia se ha detectado un aumento de receptores cannabinoides CB₁ en áreas corticales prefrontales y cinguladas, un incremento de endocannabinoides en el LCR, y ciertas predisposiciones genéticas relacionadas con el gen cannabinoide CNR1, que indican que el sistema endocannabinoide podría estar disregulado en la esquizofrenia. Además los efectos neurofisiopatológicos de los endocannabinoides se integran bien en las hipótesis dopaminérgica y glutamatérgica de la esquizofrenia, resaltando el papel del 2-araquidonilglicerol como posible endocannabinoide psicotogénico. El abuso de cannabis podría alterar aún más el sistema endocannabinoide en la esquizofrenia ya establecida o bien facilitar cambios dopaminérgicos o glutamatérgicos que aumenten la susceptibilidad a padecer psicosis.

Bibliografía

- Auclair N, Otani S, Soubrie P, Crepel F (2000). Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurophysiol*; **83**:3287-3293.
- Azad SC, Eder M, Marsicano G, Lutz B, Zieglansberger W, Rammes G (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn Mem*; **10**:116-128.
- Ballmaier M, Bortolato M, Rizzetti C, Zoli M, Gessa G, Heinz A y cols. (2007) Cannabinoid receptor antagonists counteract sensorimotor gating deficits in the phencyclidine model of psychosis. *Neuropsychopharmacol*; **32**:2098-107.
- Beltramo M, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Calignano A, Gorriti MA, Grammatikopoulos G y cols (2000). Reversal of dopamine D₂ receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci*; **20**:3401-3407.
- Bortolato M, Campolongo P, Mangieri RA, Scattoni ML, Frau R, Trezza V y cols (2006). Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacol*; **31**:2652-2659.

- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H y cols (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry*; **57**:1117-1127.
- Dean B, Bradbury R, Copolov DL (2003). Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: Changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; **53**:585-592.
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D (2001). Studies on [³H]CP-55490 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*; **103**:9-15.
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS y Howlett AC (1988). Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*; **34**:605-613.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinge A, Mechoulam R (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*; **258**:1946-1949.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, y cols (2004). The psychomimetic effects of intravenous delta9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*; **29**:1558-1572.
- Fernández-Espejo E, Galán-Rodríguez B (2004). Sensorimotor gating in mice is disrupted after AM404, an anandamide reuptake and degradation inhibitor. *Psychopharmacology*; **175**:220-224.
- French ED, Dillon K, Wu X (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra. *NeuroReport*; **8**:649-652.
- Fujiwara M, Egashira N (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: abnormal behaviors associate with CB₁ cannabinoid receptor and development of therapeutic application. *J Pharmacol Sci*; **96**:326-366.
- Gardner EL, Paredes W, Smith D, Donner A, Milling C, Cohen D y cols (1988) Facilitation of brain stimulation reward by d9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*; **341**: 39-44.
- Gardner EL, Vorel RH (1998). Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol. Dis.*; **5**:502-533.
- Gerard C, Mollercau C, Vassart G, Parmentier M (1991). Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J.*; **279**:129-134.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of

- sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade of review. *Psychopharmacol*; **156**:117-154.
- Geyer MA, McIlwain KL, Paylor R (2002). Mouse genetic models for prepulse inhibition: an early review. *Molecular Psych*; **7**:1039-1053.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW y cols (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacol*; **29**:2108-2114.
- Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, Uhl GR (2006). Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res*; **1071**: 10-23.
- Grace AA (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*; **41**:1-24.
- Hirvonen J, Van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nagren K, Huttunen M y cols (2005). Increased caudate dopamine D₂ receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*; **62**(4):371-378.
- Jarrahan A, Watts VJ, Barker EL (2004). D₂ dopamine receptors modulate G α -subunit coupling of the CB₁ cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther*; **308**:880-886.
- Javitt DC, Zukin SR (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J Psychiatry*; **148**:1301-1308.
- Katona I, Uran GM, Wallace M, Ledent C, Jung KM, Piomelli D, Mackie K, Freund TF (2006). Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci*; **26**:5628-5637.
- Kerwin RW, Beats BC (1990). Increased forskolin binding in the left parahippocampal gyrus and CA1 region in post mortem schizophrenic brain determined by quantitative autoradiography. *Neurosci Lett*; **118**:164-168.
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport*; **10**:1665-1669.
- Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L y cols (2007). Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res*; **94**:29-36.
- Mansbach RS, Rovetti CC, Winston EN, Lowe JA (1996). Effects of the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology*; **124**:315-322.

- Moore H, West A, Grace AA (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiat*; **46**:40-55.
- Munro S, Thomas KL y Abu-Shaar M (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*; **365**:61-65.
- Newell KA, Deng C, Huang XF (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res*; **172**:550-560.
- Núñez-Domínguez LA, Gurpegui Fernández de Legaria M (2002). Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiat Scand*; **105**:151-157.
- O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE (2004). Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol*; **18**:502-508.
- Ouagazzal AM, Jenck F, Moreau JL (2001). Drug-induced potentiation of prepulse inhibition of acoustic startle in mice: a model for detecting antipsychotic activity? *Psychopharmacology*; **156**:273-283.
- Pertwee RG (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *The AAPS J.*; **7**:625- 654.
- Robbe D, Alonso G, Duchamp F, Bockaert J, Manzoni OJ (2001). Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci*; **21**:109-116.
- Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Martín-Calderón JL, Gorriti MA, Navarro M (1998). Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol Dis*; **5**:483-501.
- Schneider M, Koch M (2002). The cannabinoid agonist WIN 55,212-2 reduces sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Behav Pharmacol*; **13**:29-37.
- Schneider M, Koch M (2003). Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology*; **28**:1760-1769.
- Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K y cols (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiat*; **160**(9):1699-1701.

- Soria G, Mendizabal V, Touriño C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M y cols (2005). Lack of CB₁ cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacol*; **30**:1670-1680.
- Stanley-Cary CC, Harris C, Martin-Iverson MT (2002). Differing effects of the cannabinoid agonist CP55,940, in an alcohol or Tween 80 solvent, on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in the rat. *Behav Pharmacol*; **13**:15-28.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*; **99**:1333-1341.
- Thacore VR, Sukhla SRP (1976). Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*; **33**:383-386.
- Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M y cols (2002). CNR1, a central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry*; **7**:515-518.
- Verdoux H, Tournier M (2004). Cannabis use and risk of psychosis: an etiological link? *Epidemiol Psychiatr Soc*; **13**(2):113-119.
- Wilson RI, Nicoll RA (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*; **296**:678-682.
- Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF (2004). Selective antagonist [³H]SR141716A binding to cannabinoid CB₁ receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; **28**:355-360.