



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 14

Número 2

Febrero del 2003

Estres, hipercortisolismo y receptores corticoesteroides en la depresión: implicaciones en el tratamiento

Introducción

El componente neuroendócrino clave en la respuesta al estrés es el sistema hipotalámico-hipofisiario-adrenocortical (HPA). Las fuentes del estrés convergen en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) donde se sintetiza la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) que induce la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH); ésta a su vez activa la síntesis y liberación de corticoesteroides, especialmente el cortisol. En pacientes con depresión se ha observado hipercortisolismo y existen pruebas de que el sistema HPA, está involucrado en la depresión.

Estudios clínicos

En los primeros estudios se utilizó la prueba de supresión de la dexametasona (DST) con el objeto de evaluar a pacientes con depresión. Los estudios longitudinales en pacientes tratados con antidepresivos (AD), demostraron que en los casos en los que la acción supresora de la dexametasona se veía disminuida, la resolución de la psicopatología depresiva iba precedida por una respuesta adecuada a la prueba de supresión. Estas observaciones sugirieron que el desarrollo de un desarreglo del HPA precede a la sintomatología depresiva, en vez de ser una consecuencia de la misma. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad de la DST, esta prueba se combinó con la administración de CRH y se observó que en pacientes con depresión, la función de los receptores de corticoesteroides se encuentra alterada ya sea por causa genética o adquirida. Esta alteración produce un aumento en la secreción de CRH y otros secretagogos de ACTH.

Estudios preclínicos

Los estudios en ratas y monos apoyaron la idea de que el CRH es el coordinador principal de la respuesta al estrés. En ratas, por vía intracerebroventricular, el CRH indujo varios rasgos de comportamiento, relacionados con la ansiedad. Recientemente, ha sido posible estudiar los efectos de la disminución de la neurotransmisión de CRH, mediante la administración de oligonucleótidos antisentido correspondientes al inicio de la

región codificadora del RNAm de CRH. La aplicación de este tipo de terapia génica en ratas estresadas, produjo una disminución en la biosíntesis de CRH y condujo a la reducción de comportamientos relacionados con la ansiedad. La comparación entre los efectos sobre comportamiento, que obtuvieron las sondas antisentido dirigidas contra el RNAm del receptor CRH1 o CRH2, sugieren que los receptores CRH1 (rCRH1), están más involucrados con la ansiedad y probablemente con la depresión. Los ratones transgénicos que sobreexpresan CRH, muestran alteraciones emocionales y son usados como modelos genéticos de conducta ansiosa, mientras que los ratones mutantes deficientes en rCRH1, muestran ser menos ansiosos que los normales, al igual que los ratones que fueron sometidos a *knock out* del gen de rCRH1.

Acción antidepresiva

El elemento protéico de respuesta que une al AMP cíclico (CREB), es una proteína constitutiva de las membranas celulares. En su forma fosforilada el CREB se une a una secuencia presente en la región promotora del CRH, llamada elemento de respuesta del AMPc (CRE). Esta unión desencadena la activación de genes que contienen una secuencia CRE en su región promotora. Por ejemplo, al administrar un antidepresivo, que bloquea la recaptura de norepinefrina y que, por lo tanto, incrementa su biodisponibilidad en los adnorreceptores postsinápticos; se produce una activación del AMPc y de la actividad de la proteincinasa A, con una variedad de cambios en la expresión genética, que incluye a los genes regulados por CREB. Sin embargo a largo plazo, existe una desensibilización de los adnorreceptores, con la consecuente disminución de la expresión de CRH. En pacientes con remisión del cuadro depresivo se ha encontrado una disminución de la hiperactividad del HPA y una disminución en la concentración de CRH en el líquido cefalorraquídeo. Ambos

Contenido

Estres, hipercortisolismo y receptores corticoesteroides en la depresión: implicaciones en el tratamiento	7
Síndrome de Capgras (SC)	8
Una hipótesis de género: "el muro de cristal" en la carrera laboral	10
Una base molecular de las propiedades terapéuticas y psicoactivas de la cannabis (Δ9-tetrahidrocannabinol). Primera parte	11

hallazgos son congruentes con el concepto de que hay un mecanismo que disminuye la expresión del gen CRH. El mecanismo molecular por medio del cual los receptores CRH1 son modulados por los antidepresivos, está aún en estudio. Otros reguladores de la expresión genética, son los receptores de corticoesteroides: receptor de mineralocorticoides (MR) y receptor de glucocorticoides (GR) y se cree que la función de este último es esencial para la respuesta a los antidepresivos. Los efectos de los AD en dichos receptores se han estudiado con diferentes paradigmas, por ejemplo, evaluando la respuesta de los ratones transgénicos a la moclobenida con alteración en la función de GR, en la que se observa una normalización de la conducta y del nivel neuroendócrino con el fármaco. Debido a que la supresión de la función de GR y MR, da por resultado hiperactividad del HPA, los mecanismos del CREB y los receptores a corticoesteroides, parecen ser complementarios. Con respecto a la suposición de que los antagonistas de GR son útiles en el tratamiento de la depresión, existen escasos estudios con metyrapona. Ante la pregunta de si es posible acortar el tiempo de inicio de la acción farmacológica de los AD, mediante el bloqueo de los rCRH1, aún no existe una respuesta y se requieren estudios clínicos para conocer el efecto de los antagonistas del rCRH1, como terapia coadyuvante o monoterapia, en casos de depresión. Una ventaja que podrían ofrecer es que éstos parecen actuar solamente bajo condiciones de estrés elevado.

Conclusión

Se encontró que todos los datos preclínicos y clínicos fueron congruentes con la visión de que la hiperactividad de HPA está relacionada causalmente con la depresión y con los mecanismos de acción de los antidepresivos. Debido a que se encontró que la CRH es la fuerza motriz en esta cascada, pareciera ser útil la elaboración de fármacos que antagonicen su acción. Hay que hacer notar, sin embargo, que tal validación clínica de un concepto neuroendócrino, debería autoliberarse de las fronteras de las entidades nosológicas. Parece más apropiado el observar la condición de la hiperactividad del HPA a través de todas las condiciones clínicas en las cuales son prevalentes los signos y síntomas neuroendócrinos. Entonces sí, se podrían diseñar las diferentes terapias basadas en estas anomalías neurobiológicas.

(Ricardo Iván Nanni Alvarado)

Bibliografía

HOLSBOER F: Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implicatons for therapy. *Elsevier Science*, 62:77-91, 2001.

Síndrome de Capgras (SC)

Un poco de historia

Este síndrome fue descrito por el psiquiatra francés Jean Marie Joseph Capgras (1873-1950), en 1923, en el artículo titulado *L'illusion des sosies dans un délire systématisé chronique* que fue publicado junto con J Reboul-Lachaux en el *Bulletin de la Société Clinique de Médecine Mentale*, 1923; 11:6-16. Se definió por primera vez como *Illusion des sosies* (la ilusión de los dobles). Allí se presentaba el caso de una mujer de 53 años, que denominaba *sosies* (dobles) a personas que creía que se hacían pasar por sus

familiares. La palabra francesa *sosies*, curiosamente hace alusión a Sosia quien era sirviente de Anfitrión, en la obra de Molière llamada Anfitrión, basada a su vez en la anterior del dramaturgo romano Plauto, llamada también Anfitrión, que representa el viejo mito griego en el que Zeus se hace pasar por Anfitrión para seducir a Alcumena, su esposa, en tanto que Mercurio toma la apariencia de Sosia. De esta manera Alcumena concibe gemelos: Hércules, hijo de Zeus e Ificles, hijo de Anfitrión. El Síndrome de Capgras (SC) en realidad fue definido por primera vez como patología psiquiátrica, por Kahlbaum, en 1866, y Mangnan en 1893, Janet en 1903, Kraepelin en 1921 y Bessiére en 1913 hicieron observaciones similares. El síndrome de Capgras ya había sido descrito en la novela de Feodor Mikhailovitch Dostoyevsky, titulada Los Poseídos, cuyo autor, afectado de epilepsia del lóbulo temporal, también había hecho referencia al síndrome de los dobles subjetivos en la novela El doble, publicada en 1887. Edgar Allan Poe en su obra titulada William Wilson, publicada en 1839, también se hace alusión al SC.

En busca de una etiología

Según Capgras este fenómeno es una agnosia de identificación en la que el paciente se rehusa a admitir la verdadera personalidad de las personas cercanas. Para Capgras, el reconocimiento es una lucha entre familiaridad y extrañeza, y en este caso este último sentimiento es el que predomina, en tanto que los sentimientos no aceptados se desplazan a los dobles. Relacionaba este fenómeno con otro, similar a la desrealización y despersonalización. Se intentó explicar el fenómeno, tomando como ejemplo los textos de Dostoyevsky para mostrar que dicho síndrome es una forma de resolver la ambivalencia amor-odio hacia una misma persona, por medio de la proyección y la negación, y por lo tanto no es un trastorno sensorial sino de juicio afectivo. Freud formulaba que la idea de los dobles era un fenómeno regresivo al narcisismo en etapas tempranas, en las que el ego aún no tenía límites definidos. En las mujeres, opinaba, el narcisismo era diferente que en los hombres, lo que contribuía a que se presentara mayor frecuencia de dobles de uno mismo en las mujeres, lo que se reflejaba en una mayor prevalencia de mujeres con ideas delirantes de dobles. Posteriormente hubo diversas teorías que, con base en lo propuesto por Capgras, daban importancia a los aspectos relacionados con la sexualidad, a sensaciones desagradables y al proceso de individualización, separación del niño de la madre.

Desde la década de mil novecientos setenta se le dio mayor implicación a la causa médica a este síndrome después de que Gluckman, en 1968, presentó un caso de SC con evidencia radiológica de atrofia cerebral. En 1973 dos autores presentaron otro caso de SC posterior al daño cerebral severo, en un sujeto de 20 años sin antecedentes psiquiátricos. En 1977, se sugirió que la prosopagnosia (incapacidad de no reconocer los rostros) se debía a un daño cerebral y especuló en el sentido de que las regiones occipito-temporales derechas estaban implicadas. Se ha intentado atribuir el origen del SC a la prosopagnosia, pero en los sujetos afectados por esta alteración se desarrolla la incapacidad de reconocer los rostros, como consecuencia de un daño cerebral y la prosopagnosia no se aprecia en los sujetos con síndrome de Capgras ya que ellos no tienen alterada la percepción de los rostros sino la apercpección de éstos que ya implica el darles un significado afectivo. Más recientemente se ha dado importancia a las funciones del hemisferio derecho o a la intercomunicación de éste con el hemisferio izquierdo, ya que el hemisferio derecho se encarga de la percepción espacial de los rostros (Ellis 1994). Se han encontrado múltiples alteraciones del EEG en pacientes con delirios de no identificación y se ha

intentado asociar el SC con los fenómenos de despersonalización y de desrealización, frecuentemente mencionados por pacientes con alteraciones paroxísticas, estos fenómenos muchas veces son asociados con el SC, pero que pareciera deberse más a una comorbilidad que a otra causa. De otra forma estos síntomas serían lo común en los pacientes con SC y viceversa. También se ha propuesto que el SC es una confabulación y no un delirio o una ilusión. En estudios de 106 casos con SC, realizados por Kimura, los pacientes con SC acusan un mayor porcentaje de familiares de primer grado que padecen trastornos mentales, porcentaje que es incluso mayor que en los pacientes con esquizofrenia. Posteriormente, se han documentado múltiples hallazgos de daño neurológico en las áreas encargadas de la capacidad de la memoria para reconocer rostros. De 25 a 40% de los pacientes, sufre alguna alteración neurológica como demencia, epilepsia, migraña, enfermedad de Parkinson y alteraciones neurovasculares; sobre todo en el hemisferio cerebral derecho, y lo anterior también se relaciona con algunos problemas médicos como síndrome nefrótico, mixedema y pseudohipoparatiroidismo. Hasta un 12% de los pacientes con Alzheimer falla al no identificar los rostros de las personas. El SC se ha asociado también con intoxicaciones por litio, entre otras sustancias.

Estos últimos datos nos inclinan más a dar una explicación neurológica al SC. La teoría que explica de manera más aceptable el fenómeno es la que postula que las alteraciones se dan sobre todo en las áreas parieto-temporales del hemisferio derecho, que se relacionan con la imagen corporal, que están desconectadas de la amígdala y por lo tanto del sistema límbico, sin que haya daño en estas áreas, a diferencia de lo que ocurre en la prosopagnosia. De esta forma, el sujeto identifica la imagen pero es incapaz de asociarla con experiencias emocionales, por lo tanto, el resultado es la mala interpretación de un objeto claramente identificado, pero mal reconocido.

Jean Marie Joseph Capgras (1873-1950)

Epidemiología

El SC es muy raro, pero es el síndrome más frecuentemente mal identificado. Su prevalencia es de hasta 15% en los pacientes con esquizofrenia, probablemente de hasta 0.3% en los pacientes de la práctica privada. En 1983, en una revisión por computadora de los casos publicados internacionalmente en diferentes revistas, se encontraron 133 casos publicados. La edad media de inicio es de 43 años (se han documentado casos, no obstante, desde niños de 8 años hasta ancianos). Se presenta más en las mujeres que en los hombres (2/10); con 51% de familiares de primer grado con trastornos mentales, y se nota una mayor predisposición hereditaria en las mujeres. Se estima que en la práctica privada hay de 0.3% a 0.75% de pacientes con este síndrome.

Clasificación

El SC está considerado dentro de los trastornos psicóticos ya que comparte con éstos la incapacidad para distinguir la realidad de la fantasía, misma que existe dentro de un juicio de realidad alterado y con creación de una nueva realidad para el individuo. Dentro de los trastornos psicóticos, es considerado un delirio ya que consiste en una creencia falsa que se encuentra basada en una inferencia también falsa o errónea, de la realidad externa. La principal característica del delirio es que la creencia es irreductible ante la lógica, mediante el razonamiento. El DSM-IV R reconoce como trastornos delirantes los siguientes:

Trastorno delirante erotomaniaco. Situación en la que existe la creencia de que otra persona está enamorada del sujeto.

Trastorno delirante de grandiosidad. Persiste la idea de que la persona posee exagerado valor o características superiores o especiales.

Trastorno delirante celotípico. En éste, persiste la idea de que el compañero sexual es infiel.

Trastorno delirante de tipo persecutorio. La persona está convencida de que es perseguida o vigilada.

Trastorno delirante somático. Existe la creencia infundada o exagerada de que se tiene algún defecto físico o se sufre de una enfermedad médica terrible.

Trastorno delirante mixto. Se conjuntan en un mismo paciente más de uno de los tipos de delirio anteriormente mencionados y, finalmente.

Trastorno no especificado. Que incluye a los llamados delirios de mala identificación (DMI). Consiste en atribuir a las personas, cosas o situaciones, identidades diferentes, o en desconocer su verdadera identidad. Dentro de estos últimos, los más discutidos son: el síndrome de Capgras; el síndrome de Fregoli descrito en 1927 por Courbon y Fraill (epónimo del actor europeo que cambiaba su disfraz rápidamente en el escenario) que consiste en que el paciente atribuye identidades familiares a gente desconocida; el síndrome de intermetamorfosis identificado por Courbon y Tusques en 1932, en el que la persona cree que quienes le rodean cambian de identidad entre ellos y el delirio de los dobles subjetivos, precisado por Christoudolou en 1978, que se presenta asociado frecuentemente con el SC, y en el que el paciente cree que tiene dobles psicológicos exactos.

Sintomatología

El SC raramente se presenta solo, y casi siempre se desarrolla en el contexto de otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas; sobre todo, se asocia frecuentemente con otros síntomas psicóticos. Hasta 40% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar algún síntoma de los DMI. Kimura en 1986 en una revisión de 106 casos publicados internacionalmente, encontró que 72 (67.9%) fueron diagnosticados como esquizofrenia, 16 (15.1%) como psicosis afectiva, 9 (8.5%) como psicosis orgánica, 4 (3.8%) como psicosis esquizoafectiva y 5 quedaron sin diagnóstico. Usualmente este síndrome se desarrolla tarde en el curso de la enfermedad y consiste en la idea delirante de que las personas muy cercanas han sido reemplazadas por dobles exactos que son impostores. En raras ocasiones se han documentado casos en que se involucre a objetos o animales. En este trastorno se hallan intactas otras funciones, que podría esperarse que estuvieran afectadas, como la lucidez mental, la memoria y la percepción visual. Conforme avanza el curso de la enfermedad, otras personas se pueden ver involucradas en el delirio. El paciente detecta mínimas diferencias entre el impostor y el original, la textura de la piel, la forma de la nariz, la manera de peinarse, etc. Otros delirios relacionados con éste, entre ellos el de Cotard, el de Licantropía, la erotomanía y algunos más, de mala identificación.

Tratamiento y pronóstico

Un paciente con SC debe de ser considerado potencialmente como sujeto de enfermedad orgánica cerebral y deberá someterse a una evaluación clínica y de laboratorio completa, con énfasis en la neuropsicología. El SC es indicador, también, de una enfermedad más severa, crónica y resistente al tratamiento, por

la posible presencia de déficit estructural. Se debe tener en cuenta en su tratamiento, el uso de anticomerciales, como tratamiento adjunto. Los antipsicóticos deben complementar dicho tratamiento, sobre todo cuando existan alteraciones preceptuales u otros síntomas propios de la esquizofrenia. La pimozida ha dado algunos resultados favorables. Generalmente los casos de SC son crónicos y resistentes al tratamiento y existe la posibilidad de respuestas violentas por parte del paciente.

(Juan José Cervantes Navarrete)

Bibliografía

- CHRISTODOULOU GN: *The Delusional Misidentification Syndromes*. Bibliotheca Psychiatrica, 1986.
- SPIER S: Capgras syndrome and the delusions of misidentification. *Psychiatric Annals*, 22:279-285, 1992.
- ELLIS HD: The role of the right hemisphere in the Capgras delusion. *Psychopathology*, 27:167-185, 1994.
- EDELSTYN NM: A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14:48-59, 1999.

Una hipótesis de género: “el muro de cristal” en la carrera laboral

■ Algunas estudiosas de la sociología han descrito recientemente el concepto de “muro de cristal”, que se refieren al trabajo femenino y que se usa particularmente en los países anglosajones.

En estudios sobre estados depresivos presentes en algunas mujeres de mediana edad, se ha intentado relacionar la noción de “muro de cristal” con ciertas hipótesis psicoanalíticas y de género que ayudan a comprender ciertos rasgos del malestar manifestado por este grupo de mujeres.

Se denomina muro de cristal a una barrera invisible que al interceptar la carrera laboral de las mujeres, es difícil de traspasar y les impide seguir avanzando.

Este concepto se emplea en el análisis de la carrera laboral de las mujeres que obtuvieron altas calificaciones en el trabajo gracias a su formación educativa de nivel superior. Sin embargo su experiencia laboral indicaba que en determinado momento de sus carreras se encontraron ante esa barrera invisible o “muro de cristal”, que dio origen al estancamiento en su trabajo.

Algunos de los rasgos que la cultura ha construido para configurar “el muro de cristal” se basan en:

a) Las responsabilidades domésticas

Por lo general, la mayoría de los espacios laborales está diseñada para un universo de trabajo masculino e incluye horarios habitualmente incompatibles con las actividades de las mujeres, por ejemplo turnos vespertinos o nocturnos. Las mujeres definidas como tradicionales en su desempeño laboral, han reconocido los límites impuestos por el “muro de cristal” y en su intento de superar esas limitaciones han llegado a padecer estrés laboral.

El mundo del trabajo masculino se caracteriza por un máximo de racionalidad y por un frío manejo de las emociones (distancia afectiva, indiferencia, etc.).

Las mujeres clasificadas como tradicionales, consideran inaceptable cambiar su modo clásico de vinculación (ternura,

cariño, odio, etc.) y prefieren conservarlo que seguir avanzando en su carrera.

Este grupo, que es mayoritario, padece las tensiones y conflictos que se generan al intentar compatibilizar los dos tipos de vinculación.

Las mujeres consideradas como innovadoras suelen identificarse con el modo de vinculación masculino y establecen una dicotomía entre sus vínculos en el ámbito doméstico y el ámbito laboral.

b) El nivel de exigencias

Este grupo generacional ha encontrado que para demostrar su valía en dicho ámbito laboral, se le exige el doble de eficiencia que al de sus pares masculinos. Esto constituye un ejercicio de discriminación laboral en perjuicio de las mujeres.

c) Los estereotipos sociales acerca de las mujeres y el poder

Algunos estereotipos se formulan de la siguiente manera: “las mujeres temen ocupar posiciones de poder”, “a las mujeres no les interesa ocupar puestos de responsabilidad”. Estos estereotipos sociales inciden en la carrera laboral de tal manera que hacen ineligibles a las mujeres para puestos que requieren autoridad y ejercicio de poder.

Las mujeres “tradicionales” parecen refugiarse más en estas afirmaciones; las mujeres innovadoras, en cambio, admiten sus conflictos y tratan de enfrentarlos empleando recursos variados, cuando ocupan tales puestos de trabajo.

d) La percepción que tienen de sí mismas las propias mujeres

La falta de modelos femeninos con los cuales identificarse lleva a estas mujeres a cierto grado de travestismo, es decir, a vestir ropas que las asemejan al universo masculino, preferentemente camisas y faldas largas, y a llevar maletín o portafolios, e incluso a presentar cambios en el timbre de voz. Las mujeres que desean ocupar estos puestos deben afrontar más riesgos, por ejemplo el acoso sexual, y soportar un mayor escrutinio de su vida privada. Asimismo, se les perdonan menos equivocaciones.

e) El principio del logro

Otro factor que incide es el “principio del logro” que prevalece al medir la valía de los miembros de una empresa u organización tradicionalmente masculina, donde compiten hombres y mujeres por igual. Sin embargo, sucede que, desde el principio, se suele evaluar a las mujeres como si su potencial fuera más bajo para determinados puestos en el trabajo y por lo tanto quienes las emplean consideran que su valía es menor. Como resultado de este proceso, incluso las mujeres profesionalmente calificadas se ven orientadas de forma sistemática hacia ramas ocupacionales menos atractivas, poco creativas y generalmente peor pagadas.

f) Los ideales juveniles

Otro factor que opera lo constituyen los ideales sociales y familiares que prevalecían en la época en que las interesadas cursaron su carrera laboral: “Asegúrese de que hace lo correcto”, y reforzando esta afirmación, la ética femenina. Sin embargo, en este fin de milenio el mandato social es distinto: “Asegúrese de ganar rápidamente mucho dinero” mandato que entra en contradicción con los ideales juveniles.

La puesta en crisis de los ideales de generación y de género, en el caso de las mujeres caracterizadas como innovadoras, opera como motor que pone en marcha nuevos criterios de inserción laboral; pero para las mujeres agrupadas como tradicionales, constituye uno de los aspectos más poderosos

en la configuración del “muro de cristal”, como factor depresógeno.

En estas últimas, la puesta en crisis de sus ideales generacionales y genéricos, no deja otra solución posible que la detención pulsional.

(Rosa Isela Valencia Neri)

Bibliografía

BURIN M: Género y psicoanálisis: subjetividades femeninas vulnerables. Paidós, pág. 78-86, Buenos Aires, 1996.

Una base molecular de las propiedades terapéuticas y psicoactivas de la cannabis ($\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol)

Primera parte

Introducción

En últimas fechas se ha discutido mucho sobre el uso de los cannabinoides psicoactivos de la marihuana (THC) con fines médicos, particularmente con respecto al tratamiento de trastornos neurológicos (esclerosis múltiple), glaucoma y dolor. De particular importancia son las teorías en desarrollo sobre transducción de señales en la membrana y la evidencia emergente de que la marihuana interfiere con una regulación básica de la función celular en un nivel molecular con consecuencias no previstas.

Cannabinoides

La marihuana es un producto de la planta *Cannabis sativa* que contiene unas 60 moléculas terpenoides conocidas como cannabinoides. El cannabidiol (CBD), por ejemplo, inactiva ciertas isoenzimas del citocromo P-450, lo cual a su vez altera la cantidad relativa de metabolitos psicoactivos producidos a partir del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (CBN). De hecho puede verse que la marihuana procedente de fuentes no controladas podría producir efectos farmacológicos inconsistentes. Más aún, la alta liposolubilidad del THC produce una larga vida media y resulta en una acumulación sustancial en los tejidos corporales con uso crónico.

La interacción de los cannabinoides con la bicapa lipídica de la membrana

Lawrence y Hill demostraron en 1975 que en concentraciones micromolares, el THC incrementa el trastorno molecular del liposoma, con una intensidad insuficiente para producir anestesia. Leuschner informó que este efecto de desorden del THC efectivamente ocurría *in vivo*: había un equilibrio entre la concentración de la droga en los eritrocitos y el plasma. Los cannabinoides no psicoactivos producen un efecto opuesto, disminuyendo el desorden en la membrana y uno esperaría que el CBN y CBD antagonizarían en parte los efectos del THC *in vivo*, lo cual se ha documentado en observaciones experimentales.

Efecto de los cannabinoides sobre los receptores de neurotransmisores

El THC no interactúa directamente con los sitios activos de los receptores, pero ocasiona una modificación alostérica de los mismos, lo que a su vez modifica la respuesta a otros agonistas y antagonistas. Después de la administración del THC, los efectos de la exposición subsecuente de los receptores a los agonistas acetilcolina, opioides y NMDA se encuentran disminuidos, mientras que los efectos del THC sobre las catecolaminas y el GABA son bifásicos.

Interacción del THC con receptores específicos

El THC posee propiedades psicoactivas estereoespecíficas, las cuales ejercen en concentraciones nanomolares.

El receptor CB1 ha sido identificado como un regulador nucleotídico ligado a proteína (G) con 7 dominios transmembranales (7TM). Sus concentraciones mayores se encuentran en el globo pálido, la sustancia negra, la corteza cerebral, el estriado y las capas moleculares del cerebelo y el hipocampo.

Un segundo receptor, CB2, es igualmente un receptor ligado a proteína (G) con 7TM y con un 44% de homología con el receptor CB1.

Correlatos funcionales de la unión del THC a sus receptores y las alteraciones de la señalización

En el cerebro, la unión del THC a sus receptores se asocia con marcados cambios sensorio-perceptuales. La correlación de las alteraciones auto-reportadas con marcadores funcionales utilizados para estimar las percepciones visuales, auditivas y somatosensoriales, indicó que, de hecho, la intoxicación con cannabis induce una ilusión de percepción visual caracterizada por una inversión de la profundidad binocular que también puede observarse en personas no medicadas que padecen esquizofrenia. También se asocia con una respuesta P-300 alterada ante potenciales auditivos evocados, una disfunción que puede persistir semanas después de la administración del THC. Asimismo se ha observado distorsión de la percepción somatosensorial y, en fumadores crónicos, disminución de la percepción térmica. Estas alteraciones perceptuales podrían estar asociadas con la persistente unión del THC al receptor CB1, en áreas donde las percepciones sensoriales son transducidas.

La unión del THC a los receptores periféricos CB2 induce alteraciones de la señalización en el sistema inmunológico y los órganos reproductores. La unión a los receptores CB2 en linfocitos y macrófagos deteriora su función señalizadora. En los espermatozoides y los óvulos interfiere con la reacción acrosómica, la fertilización y la implantación del huevo. Estas alteraciones podrían explicar las observaciones experimentales que han indicado que se aprecia espermatogénesis disminuida, motilidad espermática disminuida e incremento de las formas anormales de espermatozoides en roedores y humanos expuestos al humo de la marihuana o el THC.

Ligandos endógenos del receptor cannabinoide derivados de la membrana

El descubrimiento de receptores con afinidad con el THC sugirió la existencia de ligandos endógenos para estos receptores. El primer compuesto endógeno descubierto fue un eicosanoide, N-araquidoniletanolamida (AEA), también llamada “anandamida”, nombre derivado del sánscrito, “ananda”, que significa gozo o alegría extrema. La AEA tiene menor afinidad con el 7TM que

el THC, una duración de acción mucho más corta y es rápidamente metabolizada como la mayoría de las moléculas segundos mensajeros y de señalización. No se almacena en células, pero se acumula en el cerebro tras hipoxia o muerte celular. Como en el caso del THC, se ha observado que la AEA también fluidifica la membrana y se esperaría que jugara algún papel en la regulación de las funciones de esta última. Se ha postulado que podría ser un vasorrelajante derivado del endotelio de acción prolongada, conocido como factor hiperpolarizante, derivado del endotelio (EDHF por sus siglas en inglés), independiente del óxido nítrico (NO).

Un segundo ligando de los receptores CB-1 y CB-2 se ha identificado como 2-araquidonilglicerol (2-AG). Su afinidad con los receptores cannabinoides se asemeja a la de la AEA.

Efecto de los cannabinoides psicoactivos sobre las enzimas de fosfolípidos, biosíntesis del ácido araquidónico y la señalización molecular de la membrana

Los cannabinoides psicoactivos y algunos de los metabolitos ácidos no psicoactivos liberan ácido araquidónico de la fosfatidilcolina en una manera dependiente de la dosis. En contraste con la estimulación de la producción de prostaglandinas producida por la liberación del ácido araquidónico estimulada por el THC, se produce un efecto inhibitorio debido al metabolito no psicoactivo ácido THC-11-oico, que suprime la actividad de la ciclooxigenasa.

Se propone que una vía alterna del metabolismo del ácido araquidónico, la formación de la AEA, se encuentra relacionada con el sistema de señalización molecular de la célula. La interacción de receptores proteicos con ligandos lipídicos como la AEA regularía la señalización entre lípidos periféricos y receptores o enzimas de la membrana. Los lípidos que rodean las proteínas de la membrana transducirían las señales de la AEA hacia los receptores integrales de la membrana. El cambio en la configuración del receptor 7TM, causado por mediadores lipídicos, produciría cambios alostéricos de las proteínas, modulando o ajustando finamente la actividad de las proteínas unidas a la membrana, con lo que la AEA y el 2-AG serían moduladores indirectos de la membrana y la actividad enzimática. El THC, una molécula lipofílica, permearía la bicapa lipídica de la membrana y desordenaría su fluidez, activando la fosfolipasa unida a la membrana y la acetiltransferasa. Estas enzimas controlan la biosíntesis de moléculas señalizadoras, derivadas de los fosfolípidos de la membrana, como el ácido araquidónico y la cascada de los eicosanoides, lo que incluye además de las prostaglandinas, la AEA. Se sugiere que la AEA, el ligando lipídico natural intra-membrana del receptor de 7 dominios TM acoplado a proteína-G, es un switch molecular que controla la transducción de señales en la membrana. El THC alteraría alostéricamente las respuestas de los sitios de neurotransmisión y neuromodulación en los receptores relacionados con el receptor 7TM (opiáceos, NMDA, 5-HT, nicotínicos). El THC es el único cannabinoide natural que se une al mismo sitio que la AEA en el receptor 7TM y por el cual tiene una mayor afinidad. Se propone que el THC actuaría como un ligando subrogado de la AEA, alterando la función fisiológica del receptor 7TM. Este cambio en la forma del receptor 7TM sería impartido por "transmisión molecular" del THC a las proteínas. Este cambio en la configuración resultaría en una amplificación adiabática (un proceso adiabático se define como un proceso en el cual no hay provisión de calor hacia o rechazado desde el fluido) de la señal molecular transmitida por la molécula lipídica hacia las proteínas receptoras y sus sitios alostéricos.

Señalización de la membrana y transmisión molecular

Los términos transmisión de cableado (TC) y transmisión de volumen (TV) fueron introducidos para proveer una categorización sistemática de la comunicación intracelular en el cerebro. TC (voltaje) es una medida cuantificable, mientras que TV no lo es. TV se ha referido como mensajeros hormonales en el espacio extracelular cerebral y el líquido cefalorraquídeo. En la señalización intracelular de la bicapa de la membrana, también puede ocurrir TV y ser definido más claramente como transmisión molecular. La transmisión de una señal transportada por una molécula lipídica en el ambiente fluido de la bicapa lipídica inducirá un cambio en el volumen, el cual es impartido a través de transmisión molecular de la molécula lipídica señalizadora hacia el receptor proteico 7TM, y esto, a su vez, afectaría la configuración del receptor, amplificando de manera adiabática la señal original; las relaciones presión-volumen de las proteínas serían moduladas por el reciclaje del ligando lipídico fisiológico natural AEA. El THC disregula este mecanismo putativo de señalización de tres maneras: 1) alterando la organización fisicoquímica de las barreras de la membrana lipídica que permea, como una molécula señalizadora subrogada; 2) induciendo o promoviendo la síntesis de la AEA a través de la liberación del ácido araquidónico; 3) a través de la unión persistente a los receptores CB. La disregulación persistente de este sistema ubicuo de señalización se asocia de manera relacionada con tiempo y dosis con alteraciones medibles de la función del cerebro y cerebelo, alterando las percepciones visuales, auditivas y somatosensoriales, la coordinación, la memoria y la conciencia. Al unirse a los receptores cannabinoides centrales y periféricos y desplazando a sus ligandos naturales, el THC altera la regulación cardiovascular central y periférica induciendo taquicardia y vasodilatación.

Los autores sugieren que los receptores cannabinoides deberían ser renombrados para reflejar su función *in vivo*, más que por su unión a los ligandos cannabinoides exógenos, lo cual no representa su función fundamental.

(Armando Patrón)

Bibliografía

NAHAS G, HARVEY D, SUTIN K, TURNDORF H, CANCRO R: A molecular basis of the therapeutic and psychoactive properties of cannabis (Δ^9 -tetrahydrocannabinol). *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*, 26:721-730, 2002.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11.
Fax: 5655-04-11.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz
y Elizabeth Cisneros.

