

Cannabis y Funciones Mentales Superiores

Evaluación Neuropsicológica

Juan A. Ollari

Médico Neurólogo

Docente Autorizado de Neurología, Facultad de Medicina – UBA

Jefe del Servicio de Neurología del Hospital de Salud Mental “José T. Borda”

Jefe del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) del Hospital Británico de Buenos Aires

La planta

Las variedades

- La planta de cannabis forma parte del género *Cannabis*, familia *Cannabaceae*, orden *Urticales* (Kuddus, 2013)
- Existen dos géneros aceptados de *Cannabaceae*: *Cannabis* y *Humulus* (lúpulo, “hops”)
 - Las cepas (*strains*) de cannabis son variedades, ya sea puras o híbridas, de las variedades naturales *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*
 - Se diferencian farmacológicamente por su contenido en alcaloides, particularmente el *tetrahidrocannabinol* (*THC*), el *cannabinol* (*CBN*) y el *cannabidiol* (*CBD*), entre otros
 - El perfil genético y el nivel de expresión relativo de las enzimas responsables de su síntesis (genotipo), i.e., *THCA sintetasa* y *CBDA sintetasa*, determina la composición química de una planta particular (quimiotipo)

Las variedades

- La proporción de THC en la marihuana y resinas era del 1 al 6% en la década de 1960
- En la década de 1980 se desarrollaron variedades de plantas con concentraciones de hasta 16 a 20%, como en la “*Sinsemilla*” o “*Skunk*” cosechada de flores hembra no polinizadas (*Niesink, 2015*)
- Nuevas formas de aceite de resina contienen hasta un 60% de THC (*King, 2014*)
- Las formas sintéticas, “*Spice*” o “*K2*”, a diferencia de las formas naturales de THC -que son agonistas parciales del receptor CB₁-, tienen agonismo completo sobre el receptor incrementando drásticamente los efectos adversos (*Winstock, 2013*)

Terminología

- *Cannabis* es un término amplio que puede ser empleado para describir productos orgánicos (e.g., cannabinoides, marihuana, cáñamo) derivados de la planta *Cannabis sativa*
 - “*Marihuana*”, típicamente se refiere a las hojas desecadas, flores, tallos y semillas de *Cannabis sativa*; algunos de los componentes químicos de esta planta, los cannabinoides, son psicoactivos, incluyendo el tetrahidrocannabinol (THC)
 - “*Hashish*” o “*hachís*” se refiere a la resina obtenida de plantas femeninas no polinizadas, mientras que el “*aceite de hashish*” (“*hashish oil*”) o “*aceite de cannabis*” (“*cannabis oil*”) es un concentrado de cannabinoides extraídos con solventes de la planta cruda o de la resina
 - Las plantas de cannabis con muy bajos niveles de THC (no más de 0.3%) no son consideradas marihuana sino *cáñamo industrial* (“*industrial hemp*”) (Small, 2015)

Quimiotipos

- Las plantas de Cannabis típicamente exhiben uno de los tres quimiotipos principales basados en las concentraciones absolutas y relativas de Δ^9 -THCA y CBDA, lo que permite distinguir entre los tipos
 - Δ^9 -THC o tipo droga
 - Tipo intermedio
 - Tipo CBD cultivado por sus fibras (cáñamo industrial) o semilla (aceite) en el cual el contenido de Δ^9 -THC no excede el 0.3% del peso seco (*Chandra, 2013*)

Quimiotipo	Δ^9 -THC	CBD	Proporción CBD: Δ^9 -THC
Tipo THC	0.5–15%	0.01–0.16%	<0.02
Tipo Híbrido	0.5–5%	0.9–7.3%	0.6–4
Tipo CBD	0.05–0.7%	1.0–13.6%	>5

Farmacología

Absorción

- La cantidad de THC que se absorbe y la velocidad de la absorción dependen de la vía de administración
- Por inhalación de humo (en cigarrillos, pipas de agua o vaporizadores), la absorción es rápida y la cantidad absorbida depende de la forma cómo se fume; puede variar entre un 10 y un 50%
 - Un 30% del THC se pierde durante la combustión y entre un 10 y un 20% queda en la colilla, en el humo no inhalado o se metaboliza en el pulmón
 - El CBD y el CBN tienen una biodisponibilidad por vía inhalada del 40%

Consumo oral

- Por vía oral, la absorción del THC es lenta, irregular y variable entre los individuos
 - Su biodisponibilidad puede variar entre un 5 y un 10%, debido a que es destruido parcialmente por el jugo gástrico y a que es sometido a metabolización hepática de primer paso
 - Los efectos se inician entre 1/2 y 2 hs después de su ingesta y duran de 2 a 6 hs
 - Las concentraciones plasmáticas de THC que se alcanzan después de la administración por vía oral se pueden modificar con la presencia de alimentos, sobre todo los lípidos, que aumentan su absorción hasta un 90-95%

Relación dosis/efecto

- En general, se acepta que (*Grotenhermen, 2001; Sellers, 2013*)
 - 2.5 mg de THC es la dosis umbral para pacientes sin tolerancia previa para cannabis
 - 5 mg es una dosis moderada
 - 10 mg es una dosis elevada que puede ser problemática para pacientes noveles
 - ≥ 15 mg de una sola vez conlleva riesgo de efectos adversos psiquiátricos
- Concentraciones significativas de THC (7 a 18 ng/mL) son halladas luego de una sola inhalación o “hit” de un cigarrillo de marihuana

Efectos adversos

Intoxicación aguda

- Durante la intoxicación aguda el consumidor puede ver su *sociabilidad y sensibilidad incrementadas* ante ciertos estímulos (e.g., colores, música), la *percepción del tiempo* puede estar *alterada* y el *apetito por alimentos dulces o grasos exacerbado* (“stoned”) (Curran, 2016)
 - Algunos refieren sentirse *relajados* o experimentar estados placenteros de “rush” o “buzz” luego de fumar cannabis (Agrawal, 2014)
 - Estos efectos subjetivos se suelen asociar con *menor memoria de corto plazo, boca seca, alteraciones perceptivas y en las habilidades motoras*
 - Cuando se alcanzan niveles sanguíneos muy elevados de Δ^9 -THC la persona puede padecer *ataques de pánico, ideación delirante paranoide y alucinaciones* (Li, 2014)

Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide

- La marihuana es conocida por sus propiedades antieméticas, sin embargo puede provocar efectos paradójales en SNC y tracto gastrointestinal por *'downregulation'* de receptores CB₁ cerebrales y sobrestimulación de receptores CB₁ intestinales que podrían enlentecer el vaciamiento gástrico
 - Los receptores CB₁ cerebrales se localizan cerca del centro termorregulador del hipotálamo, llevando potencialmente a su desregulación, la cual se alivia con duchas o baños calientes
(Figuroa-Rivera IM, 2015)

Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide

- Descrito en 2004, el CHS (*cannabinoid hyperemesis syndrome*) es una entidad poco reconocida que afecta a consumidores de marihuana crónicos frecuentes (*Allen JH, 2004*)
 - Los criterios diagnósticos del CHS incluyen (*Wallace D, 2007*)
 - Náuseas y vómitos severos cíclicos
 - Baños de agua caliente frecuentes para aliviar los síntomas
 - Eliminación de los síntomas con la cesación del consumo de cannabis
 - Dolor abdominal epigástrico o periumbilical
 - Uso diario de cannabis

Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide

- La característica patognomónica del CHS es la utilidad de los baños o duchas con agua caliente para mitigar los síntomas de náuseas y vómitos experimentados por los consumidores regulares de cannabis (*Patterson DA, 2010*)
- Las descripciones clásicas refieren que pacientes con CHS pueden pasar varias horas diarias bajo duchas calientes para aliviar sus síntomas

Adicción

- Los individuos que se inician en el consumo de cannabis tienen 9 veces mayor riesgo de volverse “adictos” que de desarrollar psicosis en algún momento de su vida
- Adicción: trastorno adquirido, crónico, recurrente, que se caracteriza por una poderosa motivación para reincidir continuamente en una actividad a pesar de sus consecuencias negativas persistentes (Curran, 2016)

Adicción

- El riesgo estimado de volverse adicto al cannabis luego de exposición continua a lo largo de la vida es del 8,9%, considerablemente menor que para cocaína (20,9%), alcohol (22,7%) o tabaco (67,5%) (*López Quintero, 2011*)
- A pesar de ello, la consulta para tratamiento de la adicción a cannabis es sustancial y se halla en crecimiento en EE.UU., Canadá, Europa y Oceanía (*United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report – UNODC, 2015*)
 - En Europa responde por la más alta prevalencia de consultas de primera vez en servicios de tratamiento de adicciones que cualquier otra droga ilícita (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report – EMCDDA, 2015*)

Adicción

- El “*síndrome de abstinencia*” del cannabis -junto con la “*dependencia*” un aspecto obligatorio para definir adicción- está bien delimitado y afecta aproximadamente al 50% de los consumidores diarios luego de la cesación del consumo
 - Típicamente se inicia a las 24-48 hs de la cesación del consumo, alcanza el pico sintomático entre los 2 y 6 días y remite a los 7 – 14 días (*Budney, 2004*)
 - Los síntomas más prominentes incluyen anhelo o ansia (*craving*), trastornos del sueño, pesadillas, ira, irritabilidad, disforia y náuseas (*Alisop, 2011*)

Cannabis y Cognición

- Cannabis *no puede ser considerada una droga segura*
- Dependiendo de la frecuencia de uso, la edad de comienzo, la potencia del cannabis usado y la sensibilidad individual, el uso recreativo de cannabis puede provocar *trastornos cognitivos y conductuales permanentes* (Niesink, 2013)

Cannabis y Cognición

- El inicio del consumo en edad temprana tiende a asociarse con mayores diferencias en la función cerebral en la vida adulta (*Batalla, 2013; Filbey, 2015*)
 - El THC afecta el funcionamiento del hipocampo, produciendo deterioro mnésico transitorio en voluntarios sanos (*Solowij, 1988*)
 - En consumidores crónicos se han hallado alteraciones cognitivas más persistentes no existiendo consenso sobre la recuperación (total vs. parcial) al interrumpir el consumo (*Solowij, 1988*)

Cannabis y Cognición

- El consumo intensivo de largo plazo, iniciado antes de los 17 años se asoció con menores puntajes de CI verbal que cuando se inició después de los 17 años (*Pope, 2003; Meier, 2013*)
- El consumo de cannabis antes de los 17 años se asocia con menor rendimiento académico (*Silins, 2014*)

Cannabis y Cognición

- Las secuelas negativas atribuidas al uso regular y prolongado de cannabis incluyen *alteraciones en la morfología y función cerebral*, alteraciones cognitivas (particularmente déficits en atención, memoria y funciones ejecutivas), riesgo de psicosis y pobres logros psicosociales

Cannabis y Cognición

- Los cambios en la morfología y la conectividad son evidentes en estructuras con elevado número de receptores cannabinoides (e.g., hipocampo, córtex prefrontal, cerebelo) y pueden mediar los déficits cognitivos observados en los usuarios de cannabis (*Broyd SJ, et al. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition – A Systematic Review. Biological Psychiatry. 2016;79:557–567*)

Cannabis y Cognición – Memoria

- En el primer estudio de IRM multimodal [estructural, difusión y espectroscopía] (*Yücel, 2016*) que evaluó el efecto de la exposición prolongada a THC y CBD o abstinencia en la integridad del hipocampo en consumidores actuales o antiguos de cannabis respectivamente se confirmó que el volumen del hipocampo está reducido en consumidores crónicos y que esta atrofia puede recuperarse luego de abstinencia prolongada
- Tanto el volumen del hipocampo (estructura) como su neuroquímica (función) se hallan reducidos en mayor grado en consumidores expuestos a THC sin CBD

Cannabis y Cognición – Memoria

- En contraste, consumidores actuales de cannabis conteniendo CBD, al igual que consumidores crónicos, no muestran diferencias estructurales o neuroquímicas comparados con controles
- Estos hallazgos son consistentes con la sugerencia de que CBD puede tener efectos neuroprotectores, ya sea por su rol en la plasticidad sináptica y / o mecanismos de neurogénesis *(Espósito, 2011)*

Cannabis y Psicosis

- Los experimentos de *Jacques-Joseph Moreau (1845)* sobre sí mismo, sus alumnos y sus pacientes demostraron que el THC puede favorecer el desarrollo de reacciones psicóticas agudas y aún esquizofrenia en la edad adulta, sobre todo cuando el consumo fue frecuente en la juventud (*Andréasson, 1987; Arseneault, 2002; Fergusson, 2005; Casadio, 2011; van Amsterdam, 2015*)
- Individuos con rasgos paranoides de personalidad tienen mayor riesgo de presentar psicosis inducida por el consumo de marihuana (*Potter, 2008; Morrison, 2009*)

Cannabis y Psicosis

- El cannabis tradicional contiene cannabinoles en cantidades equivalentes al THC lo cual contrarresta los efectos psicotomiméticos de este último *(Englund, 2013)*
- Con las variedades potenciadas se observó un riesgo 5 veces mayor de presentar un trastorno psicótico
- Los consumidores en quienes se detecta THC y cannabinoles en el cabello presentan menos síntomas psicóticos que aquellos en quienes solo se detecta THC

Lo poco conocido

Medicación Oral

- La disponibilidad de *cannabinoides ingeridos por vía oral* ha sido asociada con elevada prevalencia de *intoxicación accidental pediátrica* (Wang, 2014)
- Los fluidos gástricos no enzimáticos pueden convertir CBD en los componentes psicoactivos Δ^9 -THC y Δ^8 -THC lo que sugiere que la vía de administración oral puede incrementar los efectos adversos psicotomiméticos del CBD medicinal
 - Esto podría explicar por qué algunos niños que consumen CBD contra la epilepsia tienen la típica experiencia de los efectos secundarios del THC (Merrick, 2016)

Nuestra experiencia

Neuropsicología

- Si bien la dispersión es elevada, en general hallamos que existe una correlación inversa entre
 - Intensidad de consumo reciente y rendimiento en
 - Trail-Making Test - B (*Halsted-Reitan Battery in: Lezak MD, 1995; Army Individual Test Battery 1944; War Department, ed. Manual of Directions and Scoring. Washington, DC: Adjutant General's Office, 1944*)
 - Rey-Osterrieth Complex Figure (*Rey A, 1941; Osterrieth P-A, 1944*)
 - Wisconsin Card Sorting Test (*Berg EA, Grant DA, 1948*)
 - Iowa Gambling Task (*Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW, 1994*)
 - Stroop Color-Word Interference Test (*Stroop JR, 1935*)
 - Se debe tener en cuenta la influencia del nivel de instrucción (reserva cognitiva) en algunas de las pruebas

Neuropsicología

- TMT-B
 - Atención sostenida
 - Rastreo visual
 - Memoria de Trabajo
 - Velocidad psicomotora

Neuropsicología

- ROCF
 - Atención selectiva visual
 - Percepción visuoespacial
 - Memoria de Trabajo visual
 - Praxia visuoconstructiva
 - Planificación y organización

Neuropsicología

- WCST
 - Generación de conceptos abstractos
 - Mantenimiento y/o cambio de estrategia
 - Monitorización de resultados
 - Flexibilidad cognitiva

Neuropsicología

- IGT
 - Toma de decisiones
 - Pensamiento anticipatorio
 - Monitorización de conducta
 - Evaluación / corrección de errores
 - Aprendizaje probabilístico

Neuropsicología

- Stroop
 - Atención selectiva visual
 - Flexibilidad cognitiva
 - Liberación de interferencia

Medicamentos cannabinoídes

Sintéticos

- El dronabinol, nombre genérico de Δ^9 -THC (*Marinol*[®]) indicado para contrarrestar las *náuseas* y *vómitos* asociados con la quimioterapia (por agonismo indirecto sobre autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en el núcleo del raphe dorsal) y para estimular el *apetito* en pacientes con SIDA afectados por el síndrome de emaciación o debilitante (“*wasting syndrome*”)
- La nabilona (*Cesamet*[®]), un análogo sintético de Δ^9 -THC, prescrito con indicaciones similares se ingieren por vía oral presentando un lento comienzo de acción

Sintéticos

- El nabiximols (*Sativex*[®]) es un extracto alcohólico de cannabis compuesto por Δ^9 -THC y CBD en una relación 1:1 que se administra como aerosol oromucoso y está indicado para aliviar sintomáticamente el *dolor neuropático* y la *espasticidad* de la esclerosis múltiple y como analgésico complementario en el tratamiento de pacientes con cáncer
- El aceite concentrado de cannabidiol (*Epidiolex*[®]), conteniendo CBD >98%, es un medicamento para las crisis epilépticas refractarias severas en los síndromes huérfanos de comienzo temprano incluyendo el *síndrome de Dravet*, el *síndrome de Lennox-Gastaut*, el complejo de la *Esclerosis Tuberosa* y los *Espasmos Infantiles*