

# Trastornos Psiquiátricos y Consumo de Cannabis

**Dra. Romina Capellino**  
Especialista en Psiquiatría y Medicina Legal  
Mgter. en Psiconeurofarmacología



Marzo 2018

# Marihuana problema de Salud Publica

- ▶ Consumo creciente de marihuana a nivel mundial
- ▶ Argentina creció el consumo en los últimos años
- ▶ Comienzo antes de los 15 años
- ▶ 80 % experimentaron alguna vez continua consumiendo (ocasional o frecuente)
- ▶ Uso diario se incrementó en un 50 % (comp. 2009)

*SEDRONAR 2016*

ADICCION es una enfermedad del cerebro que cursa con evolución crónica y recidivante, que se caracteriza por la búsqueda y el consumo de sustancias a pesar de sus consecuencias nocivas (Di Chiara 1988)

# OMS

“El cannabis es la droga ilícita mas usada a nivel mundial”

En 2013 se estimó que 181,8 millones de personas entre 15 y 64 años usaron cannabis con propósitos no médicos

## Posibles orígenes



Asia Central



Montañas del Himalaya

## Tres subespecies



Cannabis sativa

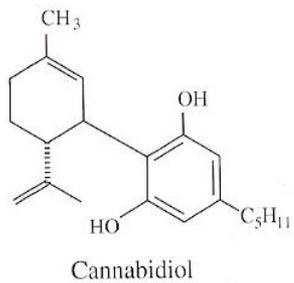


Cannabis indica

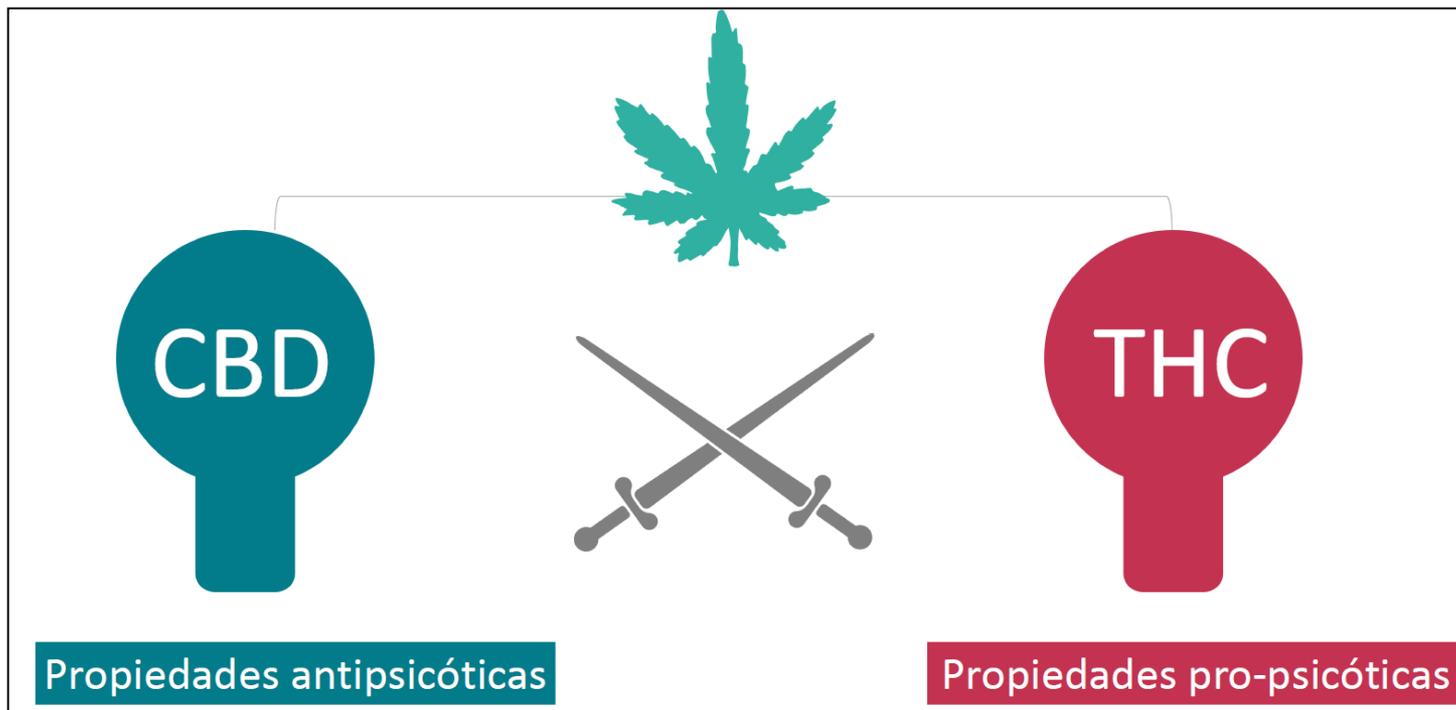
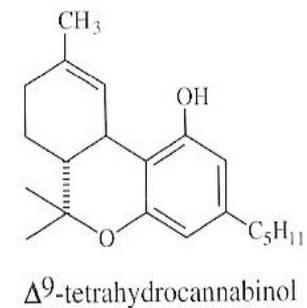


Cannabis ruderalis

Modificación de la proporción de alcaloides en la planta

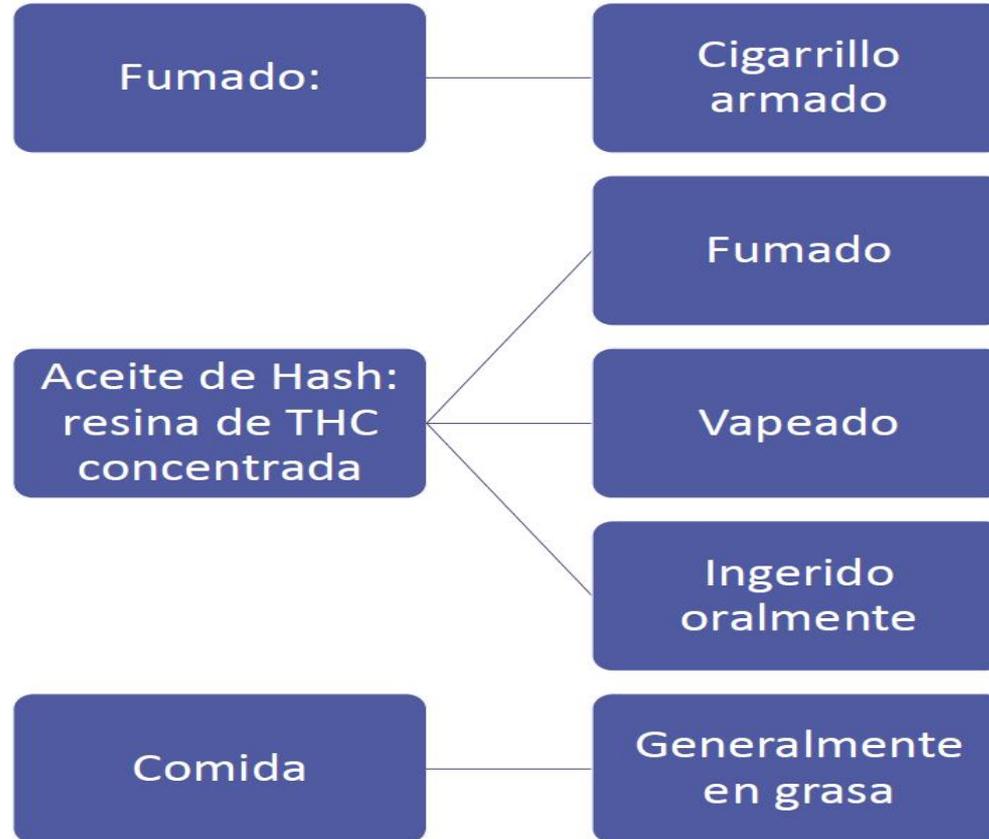


# Principales cannabinoides



Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. J Clin Psychiatry. 1995 Oct;56(10):485-6

# Formas de consumo



# Tiempo de acción



## Cannabis fumado

- Los efectos aparecen después de unos minutos
- Duran 2-3 horas



## Cannabis ingerido

- Los efectos pueden aparecer después de 2 horas
- Duran hasta 8 horas

Grotenhermen, F. (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*. [Online] 42 (4), 327–360. [online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>



Los cannabinoides son muy solubles en grasa



Los niveles plasmáticos bajan rápidamente



Eliminación lenta de THC durante varios días



- Detección de THC en exámenes de orina por hasta 6 semanas
  - Sólo si el uso diario es muy intenso

# Prevalencia (DSM-5)

- ▶ 3,4 % ( 12 y 17 años)
- ▶ 1,5 % ( mayores de 18 años)
- ▶ Las tasas son mayores en varones
- ▶ Las tasas disminuyen con la edad: 4,4% (18 y 29 años) 0,01 % (+ de 65 años)
- ▶ Diferencias raciales y étnicas moderadas
- ▶ Trastorno por uso drogas 10%, 29 % alcohol

# Impacto del cannabis

El consumo de cannabis reduce el cociente intelectual hasta en 8 puntos

Deteriora la función cognitiva a largo plazo

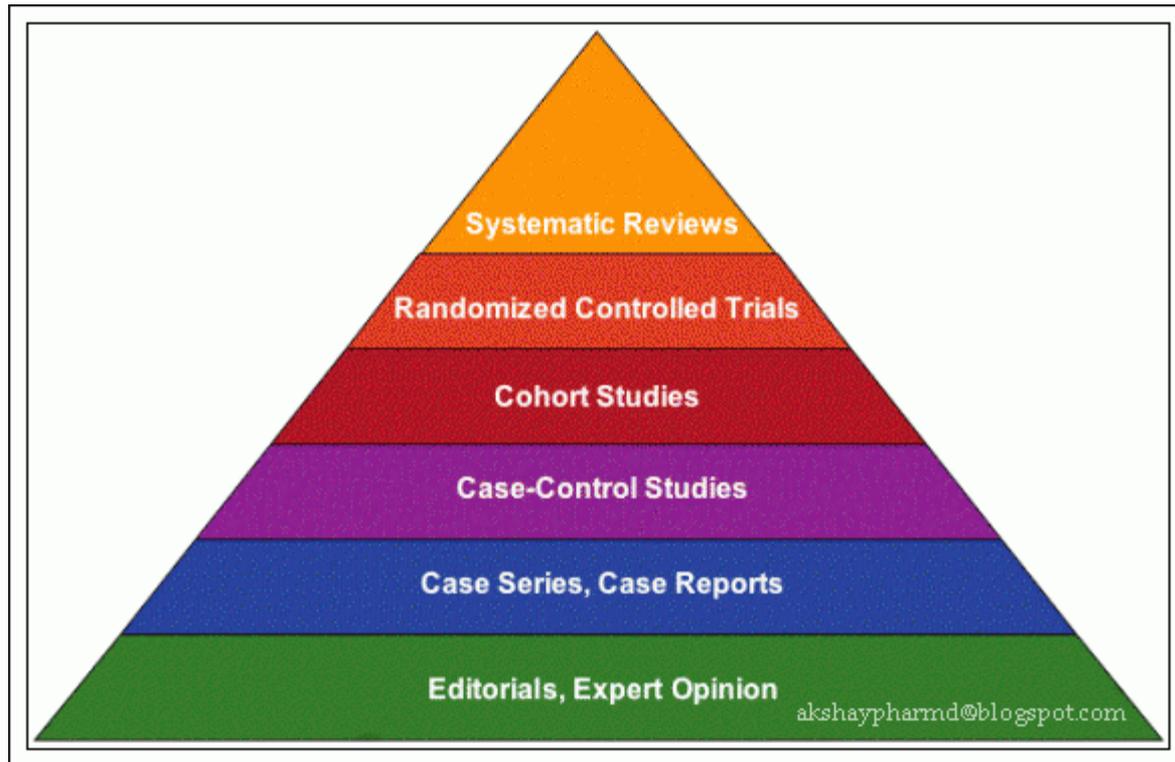
Predispone a Esquizofrenia y T. psicóticos

Impacto afectivo

**¿Existe evidencia científica?**

*<http://www.drugscience.org.uk/blog/2015>*

# Evidencia entre uso de cannabis y patología mental



*Rey Joseph M, Tennant Christopher C. Cannabis and mental health: More evidence establishes clear link between use of cannabis and psychiatric illness. BMJ 2002; 325 :1183 <http://akshaypharmd.blogspot.co.uk/2012/03evidence-based-medicine-research.html>*

# ¿Es causa o consecuencia?



<http://www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/problemsdisorders/cannabis.aspx>

<http://www.drugscience.org.uk/blog/2015/09/08/heres-why-we-hear-so-many-false-claims-about-cannabis/>

<http://cannabisclinicians.org/effects-of-cbd-and-thc/>

# Trastornos inducidos por Cannabis DSM-5

Trastorno por consumo de cannabis

Trastorno Psicótico

Esquizofrenia

Trastorno de Ansiedad

Trastorno del Sueño

Delirium

Trastorno neurocognitivo

Depresión?

Síndrome de Abstinencia

Se eliminó problemas legales repetidos (DSM IV)

# Comorbilidad (DSM-5) vs Patología Dual?

- ▶ T. Tabaco (53%)
- ▶ Trastorno por consumo de alcohol (50%)
- ▶ T. Personalidad antisocial (30%)
- ▶ T. Ansiedad (24 %)
- ▶ T. P. Obsesivo ( 19 %)
- ▶ T. P. Paranoide (18 %)
- ▶ T. Bipolar I (13%)
- ▶ T. Depresivo mayor (11%)
- ▶ Esquizofrenia y T. Psicóticos? (*Shalini Singh 2017*)
- ▶ TLP?

# Trastorno por consumo de cannabis

Propensión a la adicción!?

THC adictivo  
(evidencia en estudios de animales)

10% consumidores cumplen criterios

El sistema endocannabinoide juega un papel importante

Tolerancia  
Abstinencia

Lopez-Quintero, C., Cobos, J. P. de los, Hasin, D. S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B. F., & Blanco, C. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug & Alcohol Dependence*, 115(1), 120–130.

# Anosognosia

Falta de conciencia de enfermedad

## Minimizan sintomatología

Atribuyen a:

- insomnio
- trastornos anímicos
- ansiedad
- otras sustancias

## Consumen para

- olvidarse de los problemas
- relajarse
- socializar
- afrontar insomnio, ansiedad, depresión, etc

# “Sensación de bienestar...”

## Efectos agudos

Sensibilidad de todos los sentidos

El tiempo pasa más lentamente

Mareos

Relajación

Euforia

Sentimientos de mayor introspección

Risa

Mayor conciencia emocional

# Semiología



# Síndrome de Abstinencia

Síndrome de abstinencia de cannabis



Se asemeja a la abstinencia de nicotina



Craving y agitación psicomotora

- Aumenta a los 3-4 días
- Disminuye a los 14 días

Si el paciente puede manejar la abstinencia durante 2-3 semanas



Craving disminuye

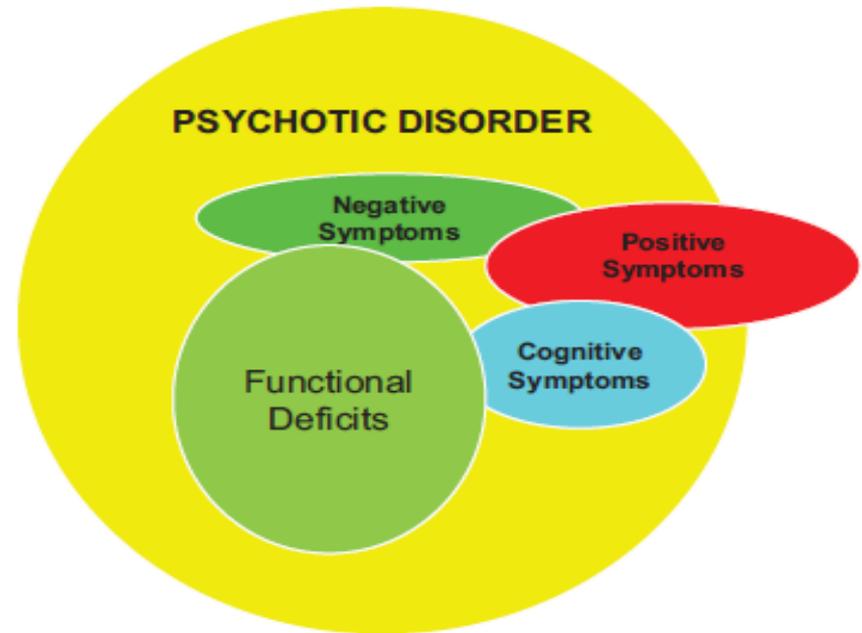


Muchos pacientes que mantienen la abstinencia pueden lograr una recuperación significativa

Hughes, J. R., Naud, S., Budney, A. J., Fingar, J. R., & Callas, P. W. (2016). Attempts to Stop or Reduce Daily Cannabis Use: An Intensive Natural History Study. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 30(3), 389–397.

# Trastorno Psicótico

- ▶ ¿Primario?
- ▶ ¿Secundario? delirios persecutorios, ansiedad, despersonalización, desrealización, miedo



*D'Souza 2016*

# Uso de cannabis y riesgo de psicosis



Psicosis aguda transitoria



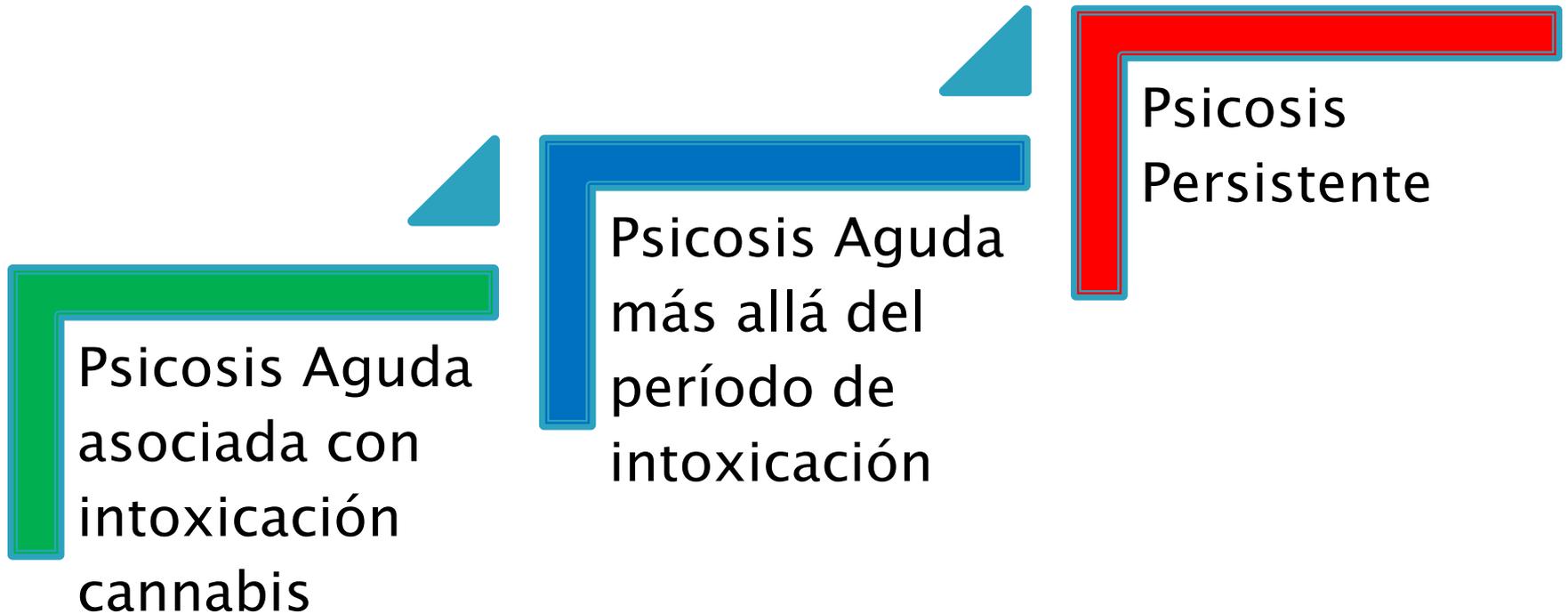
Fenómeno reconocido por muchos años

Jacques-Joseph Moreau Du Tours



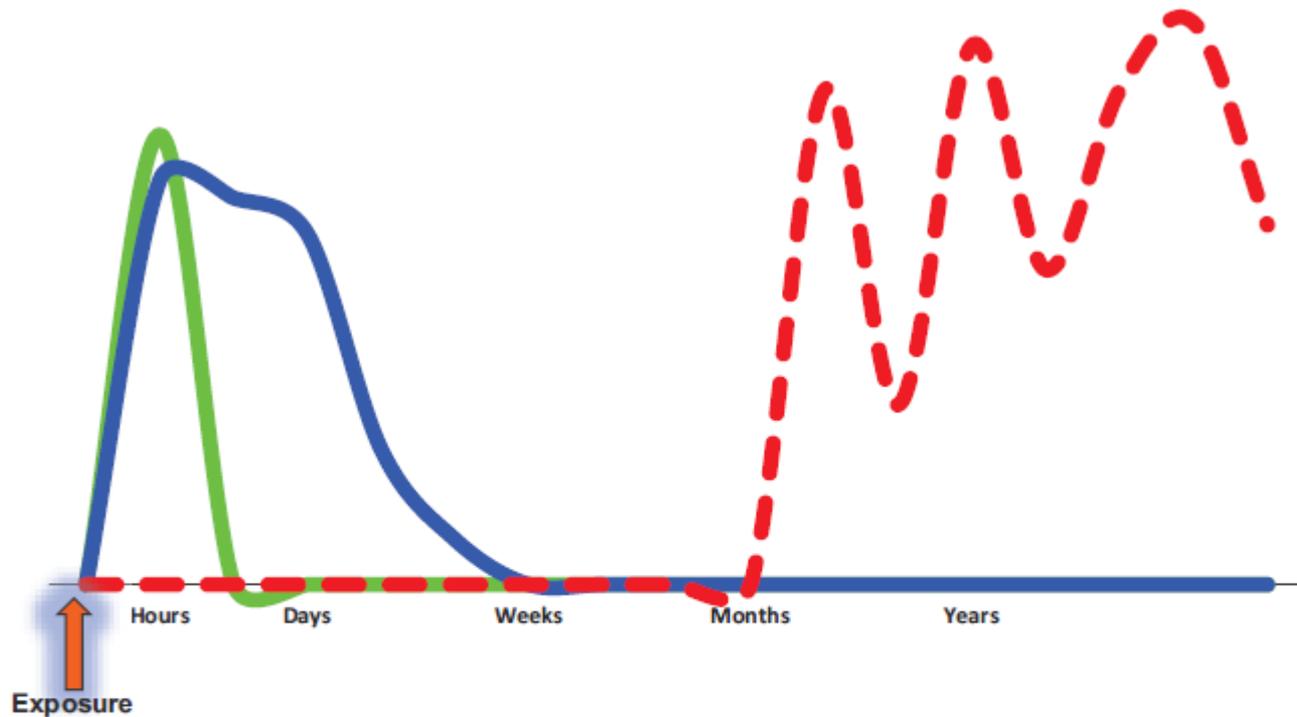
"El hachís le da a quien se somete a su influencia el poder de estudiar en sí mismo los trastornos mentales que caracterizan la locura, o al menos las modificaciones intelectuales que son el comienzo de todas las formas de enfermedad mental".

# Psicosis por Cannabis



*D´Souza 2016*

# Relación entre Cannabis y Psicosis



	Onset of Psychosis in relation to Exposure		Duration of Psychosis			Resolution of Psychosis	
	Immediate	Delayed	Hours	Days	Weeks	Spontaneous Recovery	Requires intervention
1	+		+			+	
2	+			+			+
3		+		+	+		+



## Psicosis cannabinoide aguda

Paranoide o maníaca

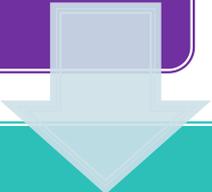
Menos común: características hebefrénicas

- Posturas
- Gestos extraños

Introspección: muy deteriorada

D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(8):1558-72.

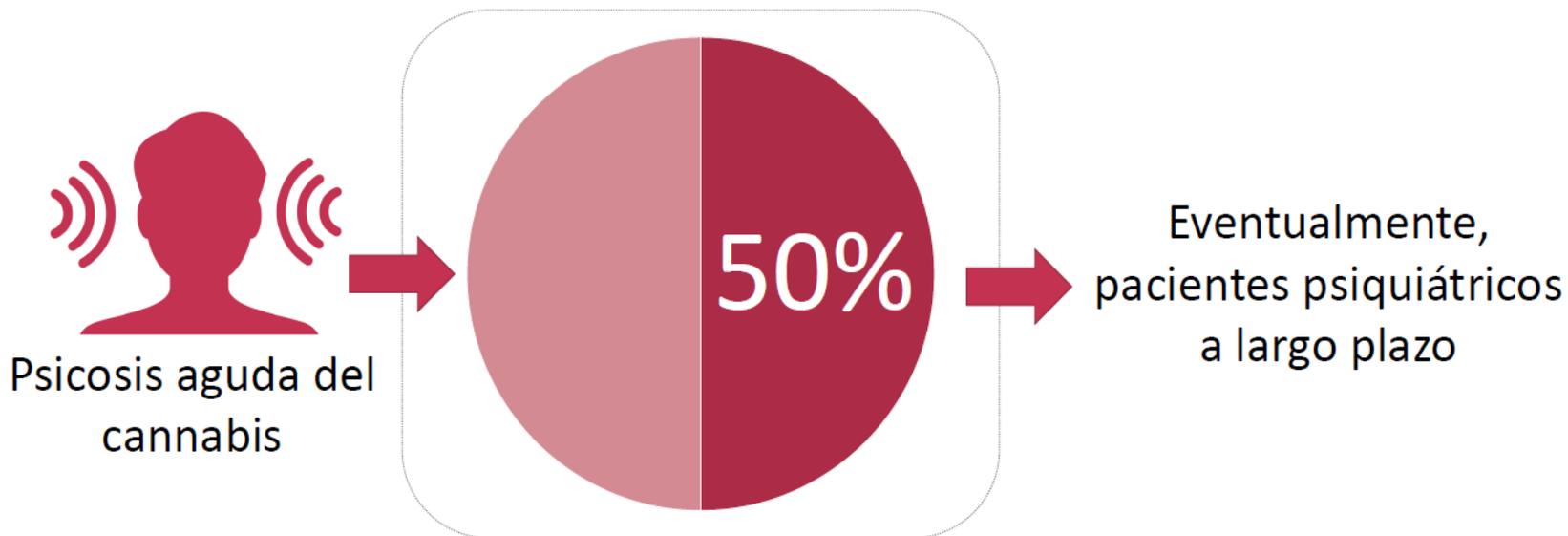
Influencia del Cannabis en aparición del primer episodio psicótico



Factor de riesgo: T. Psicótico. Esquizofrenia



Mayor riesgo: Consumo diario intenso de comienzo en la adolescencia. THC de alta potencia



Niemi-Pynttari, J. A., Sund, R., Putkonen, H., Vorma, H., Wahlbeck, K., & Pirkola, S. P. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(1), e94-99.

Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jørgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 187, 510–515.

# Trastorno Psicótico–Esquizofrenia

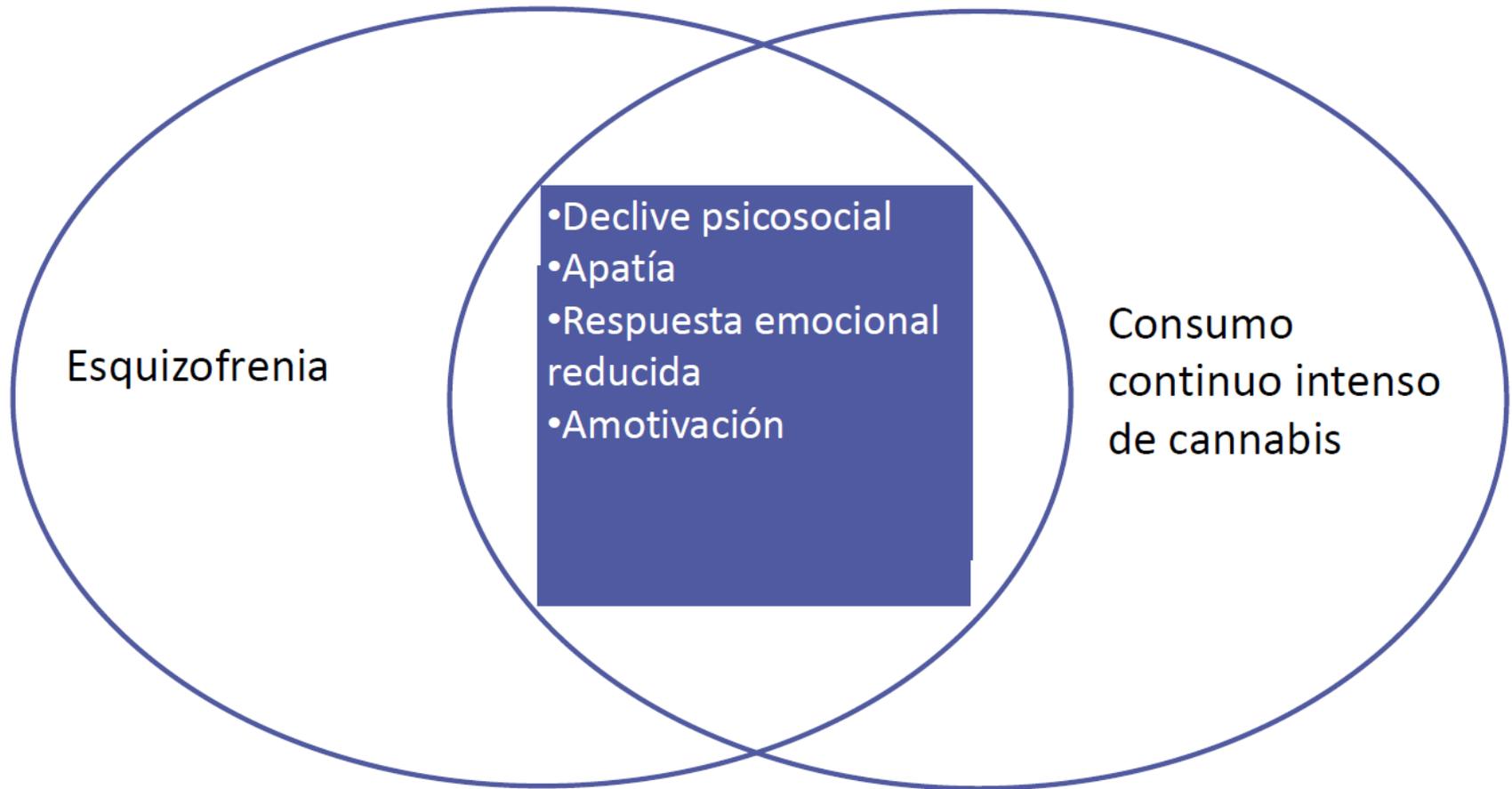
## Factores de riesgo

- ▶ Vulnerabilidad individual
- ▶ Antecedentes familiares
- ▶ Síntomas prodrómicos
- ▶ Exposición temprana



*Vadhan 2017; Verdoux 2005; Henquet 2005*

# Esquizofrenia y THC



# Riesgo de esquizofrenia

Estudio longitudinal



45.000

Hombres que fumaron cannabis hasta la edad del reclutamiento

Riesgo relativo de esquizofrenia: 2

Hombres que fumaron al menos 50 veces durante el reclutamiento

Riesgo relativo de esquizofrenia: 6

Asociación no debida a otras sustancias psicoactivas

*Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 1987;2(8574):1483-6*

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325(7374):1199.

Como se puede explicar que la incidencia de Esquizofrenia se mantuvo estable? La influencia causal del cannabis ...es “probably not easily visible” (*Br. J. Psychiatry, Feb 2004* )

El cannabis podría representar entre el 8 y 14 % de los casos de Esquizofrenia (*Lancet 2007; Schizophr Bull 2005*)

1934–Lindemann y Malamud: Hachís exacerbaba síntomas en ptes con Esquizofrenia (*Am J Psychiatry 1934*)

2005 D´Souza estudio doble ciego confirmo: Esquizofrénicos son mas vulnerables a los efectos del THC



# Ansiedad- Trastorno de pánico

- Cannabis es ansiogénico
- Pobre respuesta a los tratamientos *(Alvano 2016)*

## Depresión

- Pocos estudios

# Depresión vs Sind. Amotivacional

Perdida del interés, apatía, pasividad, pérdida del deseo de trabajar o estudiar, pérdida de noción de productividad, déficit energía, irritabilidad, dificultad concentración, desinterés por higiene y aspecto personal (Schwartz 1987)

Estudios: 67% de consumidores desarrollaron depresión (seguimiento 14-16 años) comparado con el 31 % de controles (*Bovasso 2001*)

Craving esta reforzado por síntomas depresivos

Buscan alivio sintomático

Vivencias depresivas de ruina, autorreproche marcado, sensación de vacío

Riesgo suicida

# THC no es inocuo

Cannabis modifica los mecanismos normales del sueño. Altera la fase REM (*Schierenbeck 2008*)

Síntomas del espectro obsesivo compulsivo!?

Trastornos de la conducta alimentaria: atracones !?

Exposición prenatal!!? Trastornos del neurodesarrollo (*Biol Psychiatry 2016*)

Relación cannabis fumado por mujeres embarazadas y el nacimiento de hijos con menor peso (NAS, 2017)

# Adolescencia y THC

Comienzo temprano, peor pronóstico

Patrón de uso diario: mayor riesgo de trastornos psiquiátricos

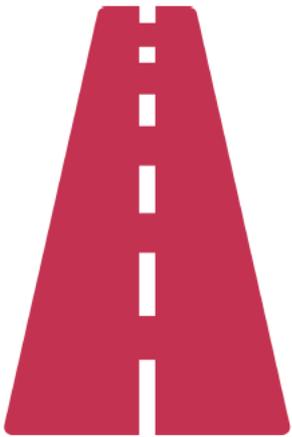
Uso de cannabis desde la adolescencia: deterioro cognitivo a largo plazo

Hasta 8 veces comorbilidad con TDAH

Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(40):E2657-64.

The Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2018

# Deterioro cognitivo



## Cannabis y conducción

- Capacidad de conducir deteriorada
- El tiempo de reacción, el juicio, la coordinación motora son más pobres
- Distorsión de la percepción del tiempo y la distancia

Hartman, R. L., & Huestis, M. A. (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clinical Chemistry*, 59(3), 478–492)



# Impacto en los accidentes de tránsito

Cannabis

Aumento del riesgo: 2–3 veces

Alcohol

Aumento del riesgo: 6–15 veces

Hartman, R. L., & Huestis, M. A. (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clinical Chemistry*, 59(3), 478–492)

# “Cannabis medicinal”



Dronabinol (Marinol) y nabilona (Cesamet) están aprobados por la FDA para:

- Anorexia asociada con pérdida de peso en pacientes con SIDA
- Náuseas y vómitos en pacientes con cáncer que no han respondido a tratamientos convencionales



Sativex está disponible en muchos países fuera de los EE.UU.

- THC + CBD
- Tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple



CBD

- Parece tener propiedades antipsicóticas
- Efectos anticonvulsivos



O'Connell, B. K., Gloss, D., & Devinsk, O. (2017). Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*.

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.

# Evidencia de uso terapéutico

- Dolor crónico
- Náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia
- Espasticidad relacionada con EM

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press.

# OMS, 2017

- ▶ “En estado puro, el cannabidiol no parece ser nocivo ni tener riesgo de abuso...”
- ▶ Extractos y tinturas de cannabis (Convención Única de las Naciones Unidas sobre estupefacientes, 1961)
- ▶ No recomienda el uso medicinal cannabidiol

<http://www.who.int/features/qa/cannabidiol/es/>

# Ley 27.350 (2017)

- ▶ Art 1° “La presente ley tiene por objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud”
- ▶ Programa Nacional para el estudio y la investigación del uso medicinal (Ministerio de Salud) CONICET, INTA y ANMAT

# THC Conclusiones

- ▶ Afecta negativamente el funcionamiento conductual y cognitivo con impacto en rendimiento escolar o laboral y la interacción social
- ▶ Riesgo físico: conducción de vehículos, práctica de deportes, uso de maquinarias, etc.
- ▶ Afecta: sistema CV, inmunológico, ocular, neuromuscular, reproductivo, respiratorio !?
- ▶ Humo contiene altos compuestos cancerígenos!?

# THC Conclusiones

- ▶ T. Psicótico
- ▶ Esquizofrenia
- ▶ Depresión
- ▶ Ansiedad
- ▶ Mayor riesgo en adolescentes
- ▶ Marihuana de mayor potencia
- ▶ Muchos alcaloides desconocidos!?
- ▶ Usos terapéuticos restringidos
- ▶ Naturalización del consumo
- ▶ Educación de la población

# MUCHAS GRACIAS



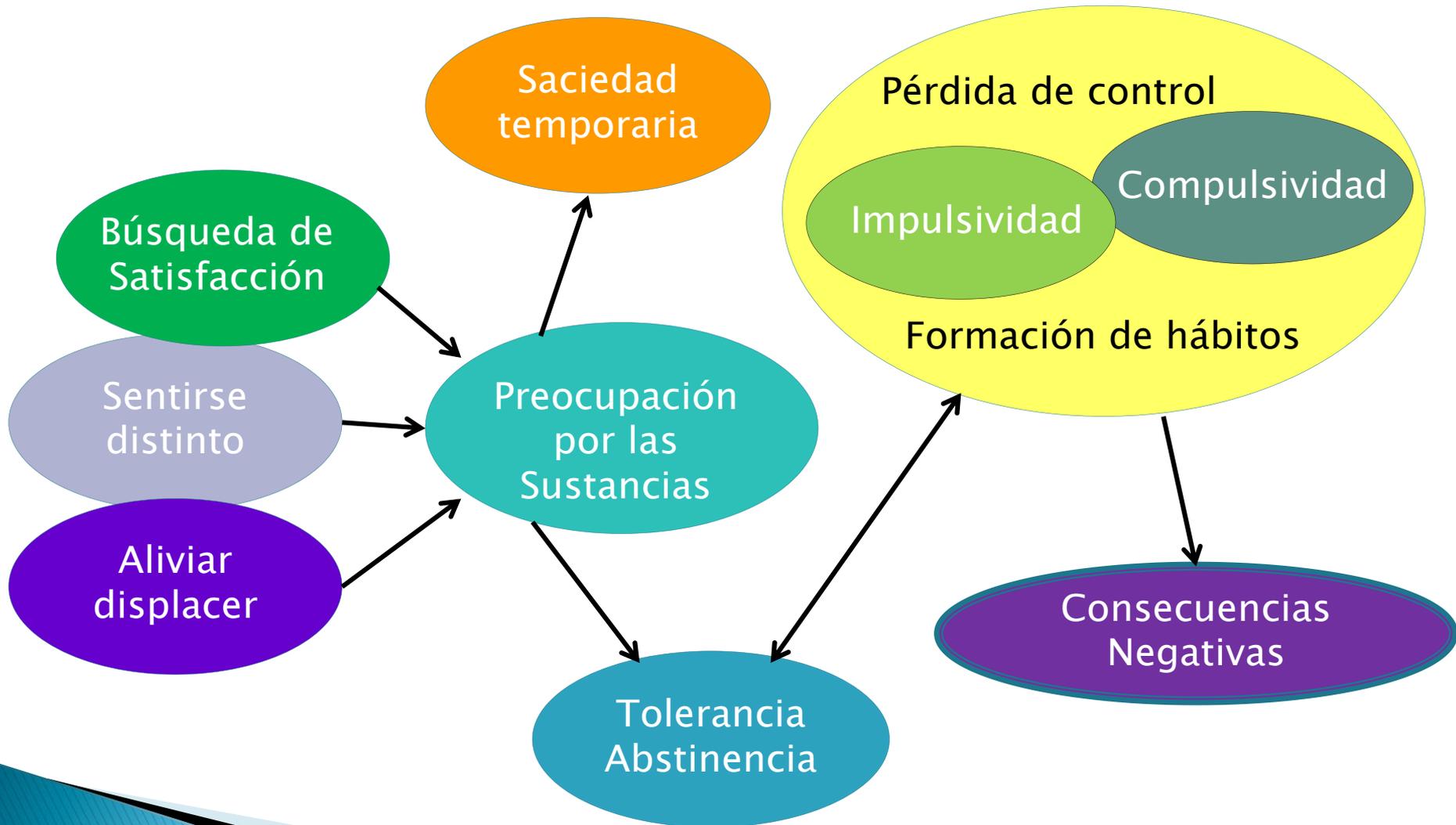
[www.neurociencias-aplicadas.org](http://www.neurociencias-aplicadas.org)



# CONCLUSIONES (2)

- ✓ Las funciones normales del sistema endocannabinoide serán modificadas por la administración exógena de fitocannabinoides, dependiendo de la composición de éstos, su potencia y rasgos de vulnerabilidad individual.
- ✓ Resulta absurdo seguir sosteniendo el uso de la marihuana con fines médicos; en cambio es muy probable la utilización de algunos cannabinoides en medicina (THC, CBD, CBG).

# Estadíos de Desarrollo de la Adicción



# Cannabinoides

$\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC)

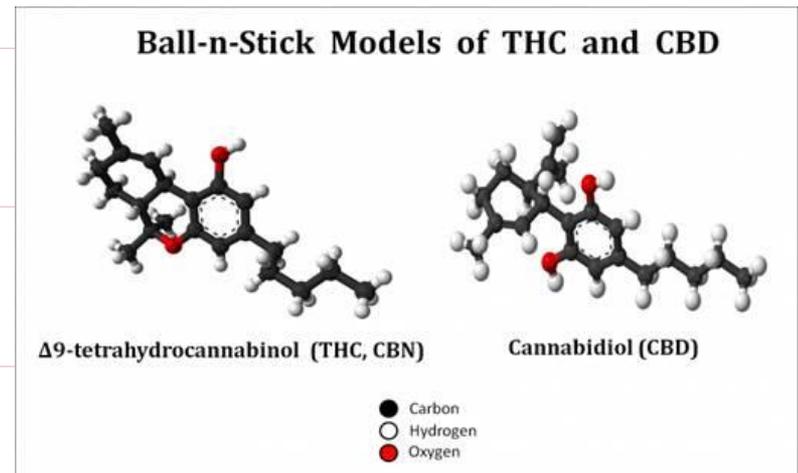
$\Delta$ 9-tetrahydrocannabivarina (THCV)

Cannabidiol (CBD)

Cannabinol (CBN)

Cannabigerol (CBG)

Cannabicromeno (CBC)



Clarke R. & Watson D. (2007) Cannabis and natural cannabis medicines, in ElSohly MA (ed.) Marijuana and the cannabinoids. Totowa, New Jersey: Humana press Inc. pp. 1-15.

# Costos?????

- Trastorno por uso de sustancias es un importante **problema de Salud Pública**
- USA \$ 246 mil millones por año
- Argentina ?

*JAMA Psychiatry. 2016;73:39-47.  
JAMA Psychiatry. 2015 AUG; 72(8): 757-66*

# Tratamiento del trastorno por uso de cannabis



Escasa base de evidencia



Terapias psicológicas

- Pueden ser efectivas para el individuo
- Falta de evidencia convincente



Relación terapéutica

- Enfoque en la motivación

# Farmacoterapia

Muy pocos estudios: pequeño número de participantes

## THC oral

- Puede reducir la abstinencia
- ¿Pacientes psicóticos?



## CBD

- Dependencia de cannabis sin complicaciones



Prud'homme, M., Cata, R., & Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9, 33–38.

# EL EQUILIBRIO DEL CANNABIS: THC vs. Cannabidiol

## THC

- ✓ Disminución de atención, memoria y aprendizaje
- ✓ Alucinaciones e ideación paranoide

- Estrés hídrico
- Estrés lumínico
- Fitohormonas

## CBD

- ✓ Acción ansiolítica, antipsicótica, anticonvulsivante y neuroprotectora
- ✓ Sin efectos adversos sobre cognición



# Cannabidiol (CBD)

- ✓ Mecanismo de acción diferente a THC (no actúa en CB1 ni CB2)
- ✓ Agonista de receptores a glicina (acción antiinflamatoria y neuroprotectora)
- ✓ Agonista de receptores a adenosina A2 (acción procognitiva y mejoría de deterioro motor)
- ✓ Incrementa niveles de BDNF (mecanismo desconocido)
- ✓ Agonista 5-HT1A (acción ansiolítica y antidepresiva)
- ✓ Agonista TRPV1 (receptor iónico) (nocicepción y dolor)
- ✓ Potente inhibidor del crecimiento de células tumorales
- ✓ Antagonista R-GPR55 (acción anticonvulsivante?)

## Antipsicóticos

Pueden mitigar los efectos del THC

Sinsemilla y cannabinoides sintéticos pueden debilitar al AP

Interrumpir antipsicóticos:

- Causa común de recaída

## Uso de cannabinoides potentes

Los antipsicóticos tienen efectos protectores

Los antipsicóticos de acción prolongada se utilizan para crisis psicóticas repetidas y riesgo de daño

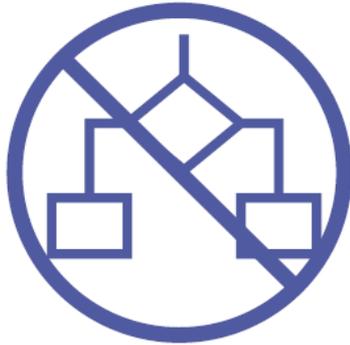


Retraimiento, apatía, desorganización,  
enlentecimiento cognitivo



Énfasis: rehabilitación

Morrison, P. D., & Stone, J. M. (2011). Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol elicits schizophrenia-like negative symptoms which are distinct from sedation. *Human Psychopharmacology*, 26(1), 77–80.



No hay algoritmos  
disponibles



El tratamiento debe ser  
personalizado

- Arte de la medicina



INSTITUTO DE  
PSICOFARMACOLOGÍA



El cannabis fumado tiene un inicio de acción más rápido y un efecto más corto que el cannabis ingerido.



El consumo de cannabis desde la adolescencia puede estar asociado con deterioro cognitivo a largo plazo.



El uso de cannabis afecta la capacidad de conducción alterando el tiempo de reacción, el juicio y la coordinación motora y distorsionando la percepción del tiempo y la distancia.



## Pacientes con primer episodio psicótico vs. controles sanos

Cannabis de alta potencia: 5 veces más probabilidades de sufrir un trastorno psicótico

Uso de hachís: no relacionado con un mayor riesgo de psicosis

- Menor contenido de THC, presencia de CBD

Sinsemilla

- Mayor riesgo de trastorno psicótico