



## Cambios Neurocognitivos por Uso de Cannabis y Riesgo de un Primer Episodio Psicótico

**Dra. Elsee Carolina Durón\***

**Dr. Carlos Sosa Mendoza\*\***

\*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

\*\* Médico Especialista en Psiquiatría, Docente del Postgrado de Psiquiatría de Honduras y Asistencial en Instituto Hondureño para la Prevención del Alcoholismo, Drogadicción y Fármacodependencia.

**Resumen:** Las preparaciones de Cannabis se obtienen de la planta india del cáñamo, Se ha empleado en China, India y Oriente Medio desde hace aproximadamente 8,000 años. Es la droga ilegal consumida más frecuentemente a nivel mundial. Es una droga con efectos adversos psiquiátricos, incluyendo aumento del riesgo de cuadros psicóticos. Es una de las drogas de mayor consumo entre pacientes con trastornos mentales graves que afecta negativamente la evolución de los mismos. El uso de esta sustancia ha sido asociada a alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas.

**Palabras claves:** cannabis, cambios cognitivos, psicosis

**SUMMARY:** Cannabis preparations are obtained from the Indian hemp plant. It has been used in China, India or the Middle East for about 8,000 years. It is the most frequently consumed illegal drug in the world. Is a drug with adverse psychiatric side effects, including a higher risk of psychotic symptoms. It is also one of the most consumed drugs among patients with serious mental disorders that affect negatively their evolution. The use of this substance has been associated with impairment in cognition, behaviour and mood.

**Keywords:** cannabis, cognitive changes, psychosis.

### **Introducción:**

Culturas orientales del subcontinente Indio recurrían al cannabis como fuente de felicidad (vijohia) y vida (ananda), los budas al bangha lo utilizaban como instrumento de meditación, en Babilonia y Egipto se utilizó al cáñamo como medicina o medio de placer.

Después de la I Guerra Mundial Estados Unidos lideró los primeros pasos del prohibicionismo, que defendió en las Convenciones de Ginebra de 1931 y 1936 y posteriormente con el Marihuana Tax Act de 1937. Limitó el uso médico y la investigación científica con el cannabis, y derivó en unos años de

ausencia de avances científicos en el estudio de esta sustancia.

Los años 60 proporcionan la base científica de la investigación posterior en el campo del cannabis. En 1964 Gaoni & Mechoulam aíslan el 9-Tetrahidrocannabinol (THC), principal principio activo de la marihuana. Devane et al y Gerard et al identifican y clonan (respectivamente) la diana de dicha sustancia, el receptor CB1 del Sistema Endocanabinoide. Munro et al. de 1993 caracterizan el segundo receptor CB2.<sup>1</sup>

Desde hace tiempo se sabe que existe una estrecha y compleja relación entre los trastornos

psiquiátricos y el uso indebido de sustancias. Un trastorno psiquiátrico puede ser un factor que conduce a un uso indebido de sustancias, mientras que abuso de sustancias pueden causar o exacerbar una enfermedad mental.<sup>2</sup>

El trastorno bipolar y los trastornos del espectro bipolar (TBP) son, a nivel mundial, la sexta causa principal de discapacidad, 20 a 50% de los sujetos con trastorno bipolar (BD) presenta alguna forma de discapacidad relacionada con el uso de cannabis.<sup>2</sup>

Es bien sabido que la marihuana es la droga ilegal más consumida en el mundo y esto no es una excepción en el continente americano. Según datos de UNODC (2010), a nivel mundial existen entre 129 y 191 millones de personas, de entre 15 y 64 años, que han consumido esta droga en algún momento durante el último año.<sup>3</sup>

Según el informe sobre el consumo de drogas en las Américas 2011 los países con la prevalencia más baja de consumo de marihuana en el último año, entre estudiantes secundarios, son Perú (1,9%), **Honduras (1%)**, República Dominicana (1%), República Bolivariana de Venezuela (0,9%) y Haití (0,7%).<sup>4</sup>

Hasta el momento nuestro país no cuenta con estudios a nivel nacional,

pero sí tenemos algunas investigaciones parciales localizadas en comunidades determinadas, principalmente en poblaciones cautivas de alto riesgo, como hospitales, hogares de infantes y cárceles, así como en colegios de secundaria y algunas en grupos poblacionales abiertos. En 1991 se realizó un estudio con niños y jóvenes en situación de calle de Tegucigalpa, San Pedro Sula y La Ceiba, principales ciudades del país, encontrando que hasta un 50.7% ha usado alcohol y otras drogas, consumiendo en su mayoría pegamento de contacto y marihuana.<sup>5</sup>

El consumo de cannabis con fines médicos es legal con receta médica en 15 estados, y muchos estados están en la proceso de la despenalización del consumo de marihuana en Estados Unidos. Más de 97,5 millones de estadounidenses mayores de 12 años han usado de manera ilícito marihuana. Sin embargo, existe evidencia significativa de que es perjudicial para algunas personas, 1 de cada 10 usuarios desarrolla dependencia de cannabis. Además, el 16% de todas las admisiones a tratamiento por abuso de sustancias en los Estados Unidos fueron por trastornos relacionados con el cannabis. Se estima que más de 4 millones de estadounidenses cumplen con criterios para diagnóstico Manual Diagnóstico y Estadístico de

Trastornos Mentales-IV para el diagnóstico de la dependencia de cannabis. Es así, que la comprensión de los efectos del cannabis sobre las funciones ejecutivas es de extendida relevancia clínica.<sup>3</sup>

### **Cannabis**

La Cannabis sativa es una planta que contiene más de 400 componentes químicos, de las cuales se conocen al menos 60 cannabinoides que son únicos de la especie. Los tres cannabinoides más importantes, por sus efectos psicoactivos, son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y el cannabinalol.

El THC y los demás cannabinoides se unen a unos receptores llamados cannabinoides (CB1 y CB2). Estos receptores se encuentran en la membrana de algunas células y están acoplados a la proteína G como sistema de transducción. El receptor CB1 está presente fundamentalmente en el sistema nervioso central y en menor densidad en sistema nervioso periférico mientras que el receptor CB2, de localización fundamentalmente periférica, se encuentra principalmente en células del sistema inmunológico. Los receptores cannabinoides están ampliamente distribuidos en el cerebro.<sup>6</sup>

Delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) es el principal constituyente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa* y se cree

que es el principal responsable de los efectos cognitivos y el potencial adictivo de cannabis fumado. La intoxicación por THC ha demostrado que altera la función cognitiva en un número de niveles, desde la coordinación motora básica hasta tareas más complejas, tales como la capacidad de planificar, organizar, resolver problemas, tomar decisiones, recordar, el control de las emociones y el comportamiento. Las funciones cognitivas de nivel superior, denominada las funciones ejecutivas son de vital importancia para las respuestas primordiales y la inhibición de estas se vuelve automática con el abuso continuado de la sustancia.<sup>12</sup>

THC es soluble en grasa y, por tanto, fácil de almacenar y liberados en el torrente sanguíneo. Por esta razón tiene una vida media larga y pueden ser detectados en la orina en cualquier momento del 1 día a más de un mes después. Los efectos psicoactivos del cannabis se experimentan inmediatamente después de fumar, con los niveles máximos de intoxicación se producen después de aproximadamente 30 minutos y con una duración de varias horas.<sup>8</sup>

El THC es una molécula muy lipofílica por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) y la placentaria. El THC se acumula en la leche materna (8 veces más que en el plasma). Por esta

afinidad a los lípidos se une a la grasa corporal, lo que provoca una prolongación de sus efectos y de su acumulación en el organismo.

Algunos déficits ejecutivos relacionados con el cannabis mejoran después de la cesación del consumo de la sustancia pero la evidencia creciente sugiere que otros déficit persisten después de la interrupción y puede obstaculizar en el individuo la capacidad de hacer el mejor uso de las terapias de conducta y de ponerlo en mayor riesgo de recaída el consumo de cannabis.

### ***Efectos sobre la cognición humana***

Fumar marihuana produce los niveles de THC en la sangre plasma que pueden ser detectados casi inmediatamente y que llegar a las concentraciones máximas en pocos minutos.

Los principales efectos subjetivos son sensación de bienestar y euforia, relajación, risa fácil, locuacidad, sensación de lentitud en el paso del tiempo, cambios leves en la percepción de los colores, sonidos, tacto, pero casi nunca alucinaciones. Poco después aparece sedación, somnolencia y sueño.

Aparece dificultad para llevar a cabo procesos mentales complejos, una disminución de la capacidad de juicio, una distorsión sensorial (sobre todo si

se consume por vía oral) y un deterioro de la actividad motora. Profundizando en los efectos sobre la memoria, la administración aguda de cannabis o de THC empeora la recuperación inmediata y retardada de la información proporcionada tras el consumo, aumentado especialmente los errores de intrusión. Los cannabinoides empeoran todas las etapas de la memoria incluyendo la codificación, consolidación y recuperación de información.<sup>7</sup>

Se ha discutido si estos cambios puedan persistir con el consumo crónico del cannabis se han postulado varias teorías que proponen que los cambios son consecuencia del consumo crónico acumulado o de un estado de intoxicación aguda persistente tras un consumo diario. Los estudios más consistentes han demostrado que las alteraciones neurocognitivas descritas normalizan progresivamente si los individuos dejan de consumir, mejorando con el paso de los días. Parece que la afectación observada puede revertir casi en su totalidad a las 4 semanas de cesar el consumo de cannabis. Hay estudios que relacionan la persistencia de algunas alteraciones con el consumo de cannabis temprano (antes de los 17 años).<sup>6</sup>

### **Neuroanatomía**

Los estudios de neuroimagen han permitido conocer las áreas cerebrales que resultan afectadas tras el uso de cannabis.<sup>7</sup>

- ✓ Durante la intoxicación aguda por cannabis se ha observado un incremento de la actividad cerebral en áreas frontales, límbicas (cingulado anterior, ínsula, hipocampo) y cerebelo. Además produce un incremento en el flujo cerebral regional en áreas prefrontales, especialmente la derecha y el cerebelo, las cuales presentan una densidad elevada de receptores cannabinoides.
- ✓ En la abstinencia se observa una disminución de la actividad en estas zonas.
- ✓ En consumidores crónicos, el metabolismo de glucosa se incrementa en la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal y estriado tras el consumo agudo de marihuana o de THC

### **Riesgo de Psicosis**

La relación entre el consumo de cannabis y la psicosis es uno de los temas de discusión más candentes en la actualidad debido a la elevada prevalencia del consumo de cannabis y a la gravedad clínica propia de la psicosis.<sup>12</sup>

El uso de cannabis puede causar cuadros de ansiedad y angustia, sobre todo tras el consumo de dosis elevadas en sujetos predispuestos.

Los consumidores de cannabis presentan reacciones psicóticas transitorias derivadas de los efectos directos del THC, con alucinaciones, ilusiones, confusión, amnesia, paranoia, hipomanía, o labilidad del estado de ánimo y que pueden presentarse en sujetos sin ninguna historia clínica previa, tras consumir grandes cantidades y remitiendo en unos días. Esta psicosis inducida por el cannabis no es fácilmente distinguible de la sintomatología esquizofrénica, aunque se ha caracterizado por una mayor conducta bizarra, violencia, pánico, más síntomas hipomaniacos y agitación, y menos alucinaciones auditivas, aplanamiento del afecto, incoherencia del habla e histeria.<sup>1, 13</sup>

En la mayoría de los casos la sintomatología desaparece progresivamente al bajar las concentraciones sanguíneas de THC, con una recuperación completa en horas o pocos días.

El punto clave está en la naturaleza de la asociación del consumo de cannabis y la aparición de psicosis. Algunos autores apuntan a que el consumo de cannabis precipita psicosis en sujetos vulnerables, mientras que otros estudios defienden que esta relación es debida

a factores de confusión no controlados o a que el cannabis es utilizado para automedicar los síntomas de la psicosis incipiente.

### **Neurobiología**

Se han descrito una serie de mecanismos biológicos que pueden explicar esta asociación. Los más probables implican los efectos del THC en la regulación de la dopamina en el cerebro. La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia propone que los síntomas psicóticos están causados, al menos en parte, por un aumento en la transmisión dopaminérgica por las terminales nerviosas que proyectan en el sistema límbico y en el neocortex. Hay evidencias de que la estimulación de los receptores cannabinoides por el THC pueden aumentar la liberación de dopamina.<sup>10, 13</sup>

Estudios en experimentación animal han observado que el tratamiento cannabinoide crónico durante la pubertad induce cambios conductuales y cognitivos que no se encuentran si la exposición ocurre en animales adultos. Estos hallazgos pueden estar en las bases neurobiológicas de los trastornos psicóticos, pudiendo determinar el riesgo de aparición de estos trastornos en los adultos. Otro mecanismo implicado puede ser la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo regular de

cannabis, en la que los sujetos se hacen progresivamente más vulnerables a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducida por la dopamina y progresan a síntomas psicóticos completos. En general se puede afirmar que los estudios neurobiológicos sobre los efectos del cannabis en el SNC sugieren claramente que esta sustancia afecta el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel clave en el desarrollo de los síntomas psicóticos.

Cuando se estudia la causalidad de esta asociación, la mayoría de los estudios sugieren que el consumo de cannabis lleva a la aparición de la psicosis, aunque otros han demostrado que sujetos potencialmente psicóticos tienen mayor probabilidad de consumir cannabis.<sup>13,16</sup>

Esta relación bidireccional entre factor de riesgo y enfermedad es frecuente en las enfermedades psiquiátricas como la psicosis. Independientemente de la dirección de la relación, la coexistencia de consumo de cannabis y psicosis aumenta la gravedad del cuadro clínico.<sup>14, 15</sup>

### **Estudios Genéticos**

Puesto que no todos los sujetos con psicosis han estado expuestos al cannabis y no todos los consumidores de cannabis desarrollan psicosis, el cannabis no

es una causa necesaria ni suficiente, sino que actúa sobre otros factores para tener una influencia causal sobre el riesgo de psicosis.<sup>9</sup>

Diversos estudios sugieren que el factor con el que el cannabis puede combinarse para ejercer la influencia causal es la vulnerabilidad genética del individuo para la psicosis. En este sentido, se dispone de diversas pruebas indirectas de este riesgo genético:

- ✓ Mayor frecuencia de esquizofrenia en los familiares de los pacientes con psicosis aguda que consumen cannabis, que en los que no lo consumen.
- ✓ Mayor frecuencia de experiencias psicóticas tras el consumo de cannabis en sujetos con propensión a la psicosis.
- ✓ y una mayor sensibilidad de los pacientes con esquizofrenia a las alteraciones cognitivas inducidas por el cannabis

El resultado de algunos estudios avalan esta predisposición genética. Así pues, con los datos disponibles se puede afirmar la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis se explica por un mecanismo de interacción genética- ambiente.

### **Conclusiones**

1.- El cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo y su

consumo está aumentando a lo largo de los últimos años con una tendencia creciente.

2.- El consumo de cannabis produce alteraciones a nivel del SNC y de otros órganos y sistemas, siendo éstas de peor pronóstico cuando el consumo es precoz.

3.- El uso diario y durante periodos prolongados de cannabis puede producir deficiencias en la memoria, la atención, la capacidad psicomotora y otros trastornos mentales.

4.-La intoxicación aguda por cannabis produce un incremento de la actividad cerebral en áreas frontales, límbicas (cingulado anterior, ínsula, hipocampo) y cerebelo.

5.- La estimulación de los receptores cannabinoides por el THC aumenta la transmisión dopaminérgica por las terminales nerviosas que proyectan en el sistema límbico y en el neocortex.

6.- El consumo de cannabis puede aumentar el riesgo de aparición de psicosis sobre todo en sujetos vulnerables.

### **Bibliografía**

1.- Sergio Fernández-Artamendi, José R. Fernández-Hermida, Roberto Secades-Villa, Paz García-Portilla” Cannabis y Salud Mental” Actas Esp Psiquiatr 2011; 39(3):180-90

# POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

- 2.- Christine Healey, Sarah Peters, Peter Kinderman, Cherie McCracken, Richard Morriss "Reasons for substance use in dual diagnosis bipolar disorder and substance use disorders: A qualitative study" *Journal of Affective Disorders* 113 (2009) 118–126.
3. - Arpana Agrawal, John I. Nurnberger Jr., Michael T. Lynskey, and The Bipolar Genome Stud "Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder" *Psychiatry Research* 185 (2011) 459–461
- 4.- Rebecca D. Crean, PhD, Natania A. Crane, BA, and Barbara J. Mason, PhD "An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions" *J Addict Med* • Volume 5, Number 1, March 2011
5. Inter-American Drug Abuse Control Commission Report on drug use in the Americas, 2011.
6. Dagoberto Espinoza Murra, Gertrudis Ramos Suazo, Enio Alvarenga "Consumo de Drogas en Honduras" *Rev Med Hond* 2001; 69:75-79
- 7.- Abanades S, Cabrero A, Fiz J, Farré M.: *Farmacología clínica del cannabis* 2005. "Aspectos cognitivos del consumo de cannabis" cap. 6 pag 93-105
8. - Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005; 187:510-15.
- 9.- Petter Andreas Ringen, Anja Vaskinn, Kjetil Sundet, John Engh, Halldara Jansdottir, Carmen Simonsen, Svein Friis, Stein Opjordsmoen, Ingrid Melle and Ole Andreassen "Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia" *Psychol Med* 2010 Aug; 40 (8) :1337-47
10. - S. Dragt<sup>1</sup>, D. H. Nieman, F. Schultze-Lutter, F. van der Meer, H. Becker, L. de Haan, P. M. Dingemans, M. Birchwood, P. Patterson, R. K. R. Salokangas, M. Heinimaa, A. Hein, G. Juckel<sup>7</sup>, H. Graf von Reventlow, P. French, H. Stevens, S. Ruhrmann, J. Klosterkötter, D. H. Linszen, on behalf of the EPOS group "Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis" *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 45–53
11. - K. Donoghue, R. Mazzoncini, J. Hart, J. Zanelli, C. Morgan, P. Dazzan, K. D. Morgan, R. M. Murray, P. B. Jones, G. A. Doody "The differential effect of illicit drug use on cognitive function in first-episode psychosis and healthy controls" *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 400–411

## POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

12. - Nicole Pesa, Nadia Solowij  
“Cognitive abnormalities and  
cannabis use” Brazilian Journal of  
Psychiatry, 32 (Suppl 1), 2010; S31-  
S40.
- 13.- Juan A. Gálvez-Buccollin, Ashley  
C. Proal, Veronica Tomaselli, Melissa  
Trachtenberg, Cristinel Coconcea,  
Jinsoo Chun ,Theo Manschreck  
,Jerry Fleming, Lynn E. Delisi  
“Association between age at onset of  
psychosis and age at onset of  
cannabis use in non-affective  
psychosis” Schizophrenia Research  
Vol 139, issue 1-3 , agosto de 2012,  
Pages 157-160
14. - M. Di Forti “Patients with first  
episode psychosis take more and  
stronger cannabis than controls”  
European Psychiatry Vol 24,  
Supplement 1, 2009, Pages S144
- 15.- Matthew Large, BSc(Med),  
MBBS, FRANZCP; Swapnil Sharma,  
MBBS, FRANZCP; Michael T.  
Compton, MD, MPH; Tim Slade, PhD;  
Olav Nielssen, MBBS, MCrim,  
FRANZC “Cannabis Use and Earlier  
Onset of Psychosis A Systematic  
Meta-analysis” Arch Gen Psychiatry.  
2011; 68(6)
- 16.- A. M. Authera, D. McLaughlina,  
R. E. Carrióna, P. Nagachandrana, C.  
U. Corrella and B. A. Cornblatt  
“Prospective study of cannabis use in  
adolescents at clinical high risk for  
psychosis: impact on conversion to  
psychosis and functional outcome”  
Psychological Medicine