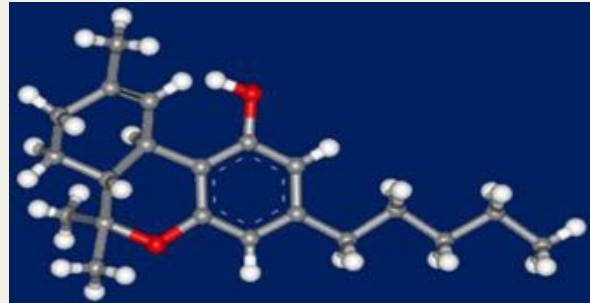


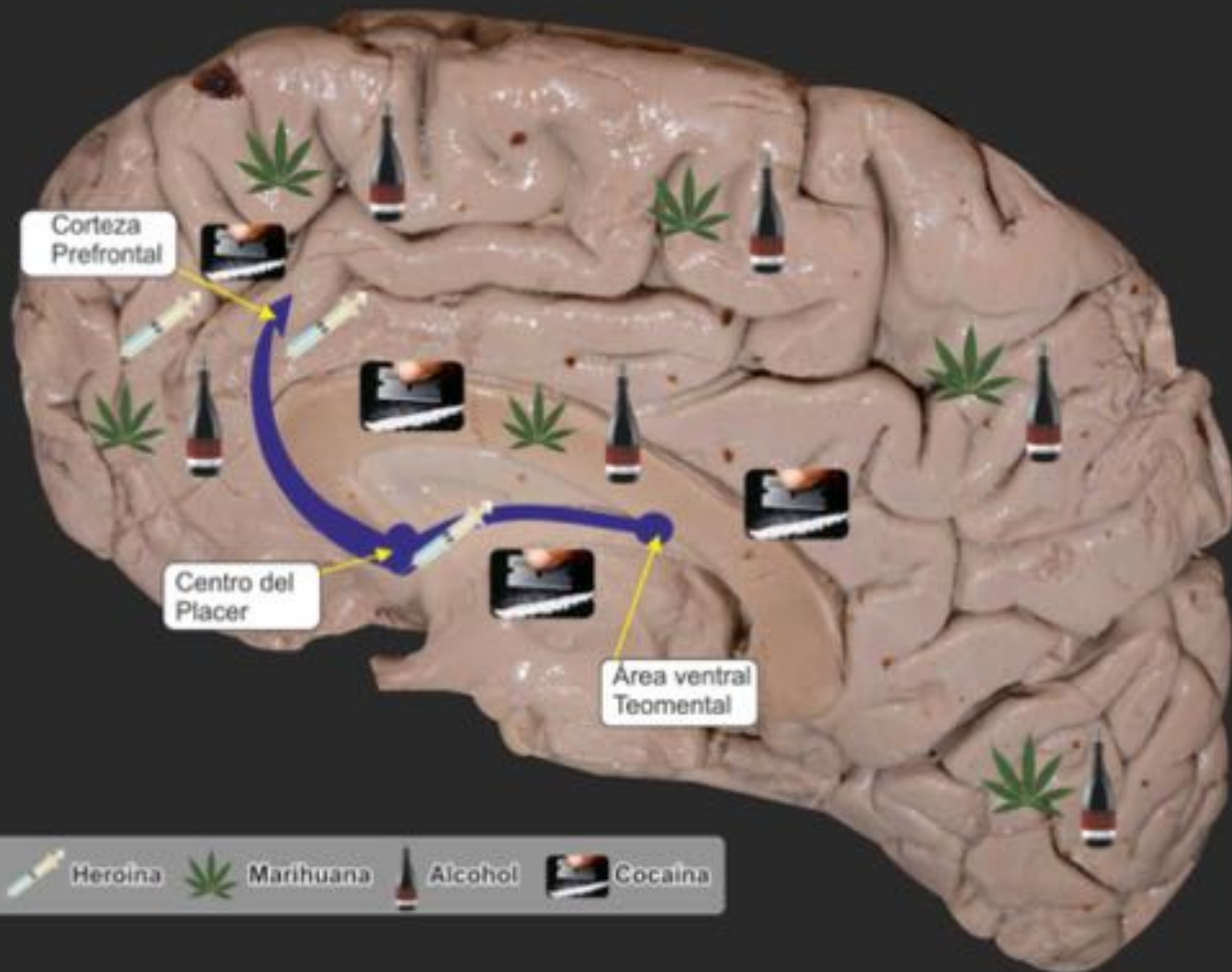
# **EL CANNABIS, ENTRE EL USO MEDICINAL Y EL ABUSO PERJUDICIAL**



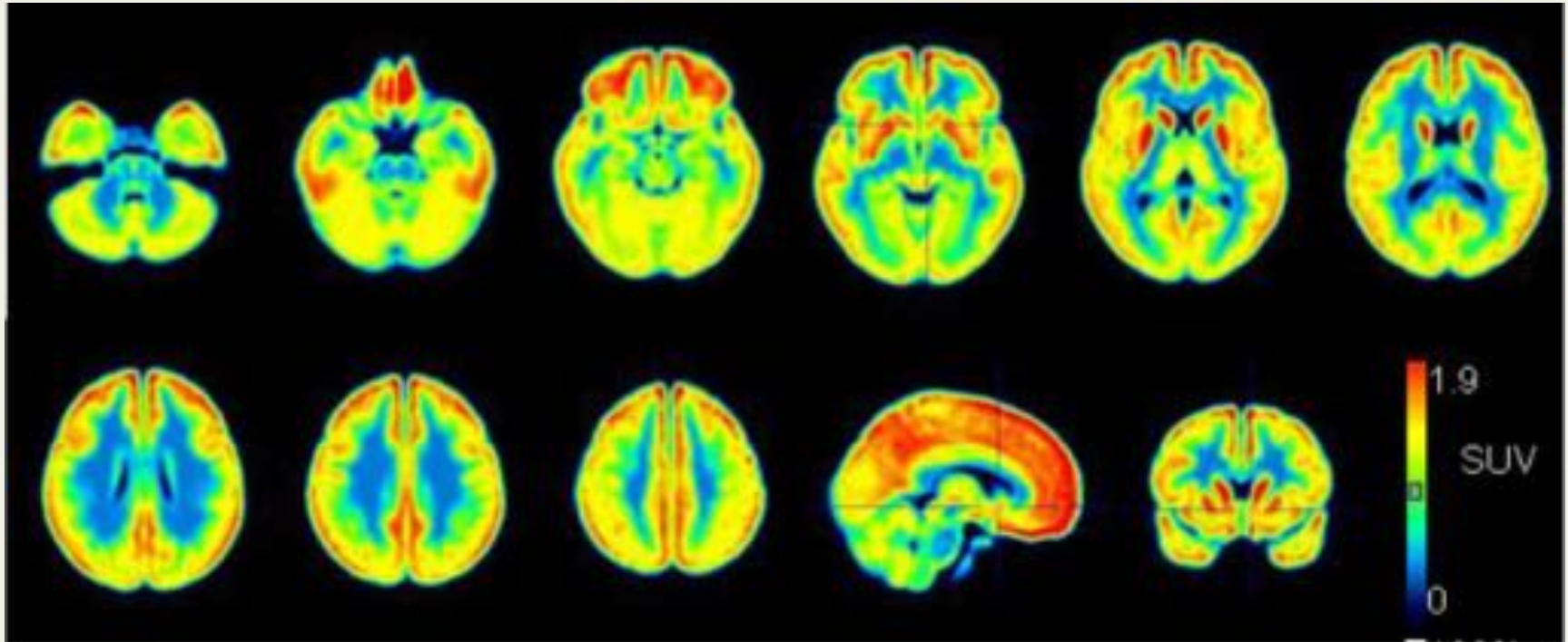
**DELIA C HERNÁNDEZ MD, MSC  
UNIVERSIDAD DEL VALLE/UNIVERSIDAD LIBRE CALI  
FUNDAR COLOMBIA**

**SEMANA PSICOACTIVA 2015  
SECRETARIA DE SALUD  
ACCION TECNICA SOCIAL**

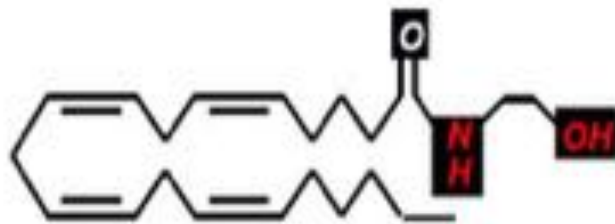
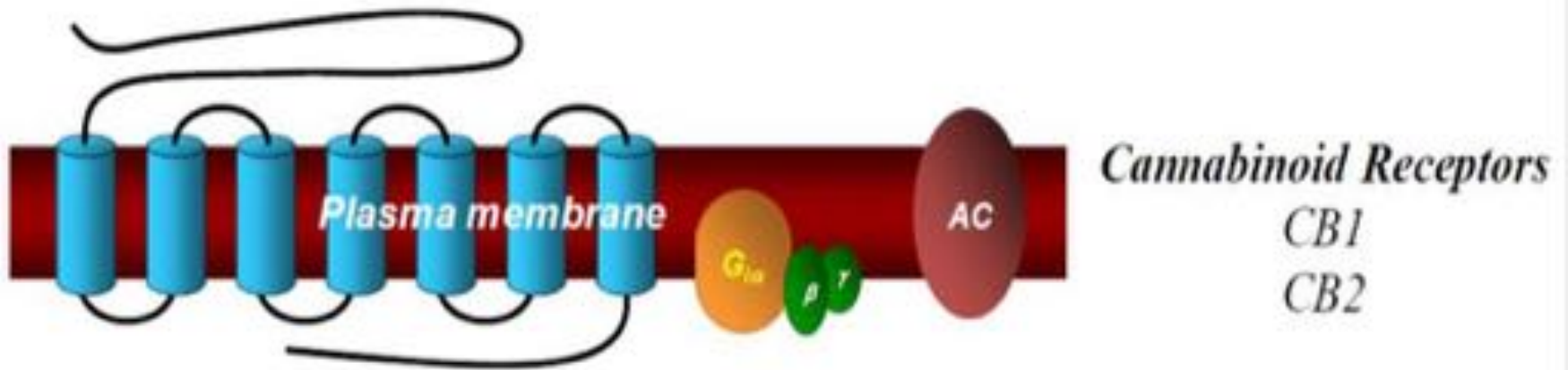
# CEREBRO Y SUSTANCIAS PSICOACTIVAS



# RECEPTORES CANABINOIDES



# CANNABINOIDES EN EL CEREBRO

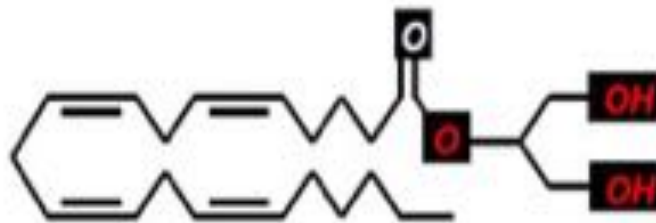


**Anandamide**

## *Endogenous Cannabinoid Ligands*

*Anandamide*

*2-Arachidonoylglycerol*

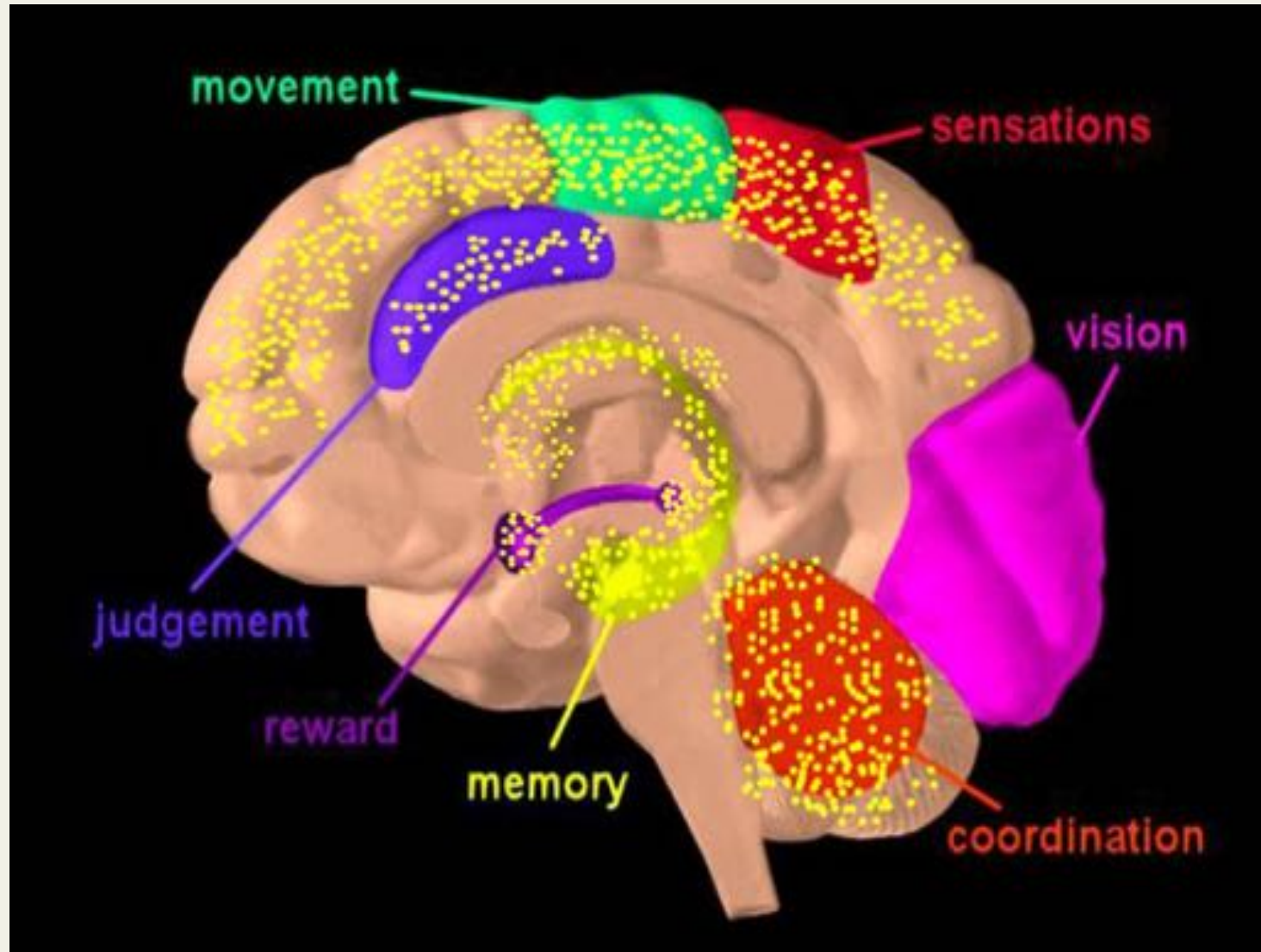


**2-Arachidonoylglycerol (2-AG)**



## Cannabinoid Receptors Are Located Throughout the Brain and Regulate:

- ❖ Desarrollo cerebral
- ❖ Memoria y cognición
- ❖ Motivación
- ❖ Animo
- ❖ Conducta alimentaria
- ❖ Recompensa
- ❖ Apetito
- ❖ Función inmunológica
- ❖ Reproducción
- ❖ Coordinación Motora
- ❖ Regulación del dolor y analgesia



# EFFECTOS INMEDIATOS EN EL CEREBRO

El Tetrahidrocannabinol (THC), un ingrediente clave en la marihuana, se une a los receptores cannabinoides en el cuerpo. Varias áreas del cerebro tienen una alta densidad de estos receptores, lo que explica los diferentes efectos de la droga.

## 1. CORTEZA CEREBRAL

Altera la consciencia, deteriora la memoria distorsiona la percepción; causa delirios y alucinaciones ocasionales.

## 2. HIPOTÁLAMO

Incrementa el apetito.

## 3. TALLO CEREBRAL

Alivia las náuseas, provoca taquicardia y somnolencia, disminuye la presión sanguínea. Reduce el dolor y la espasticidad (tensión muscular).

## 4. HIPOCAMPO

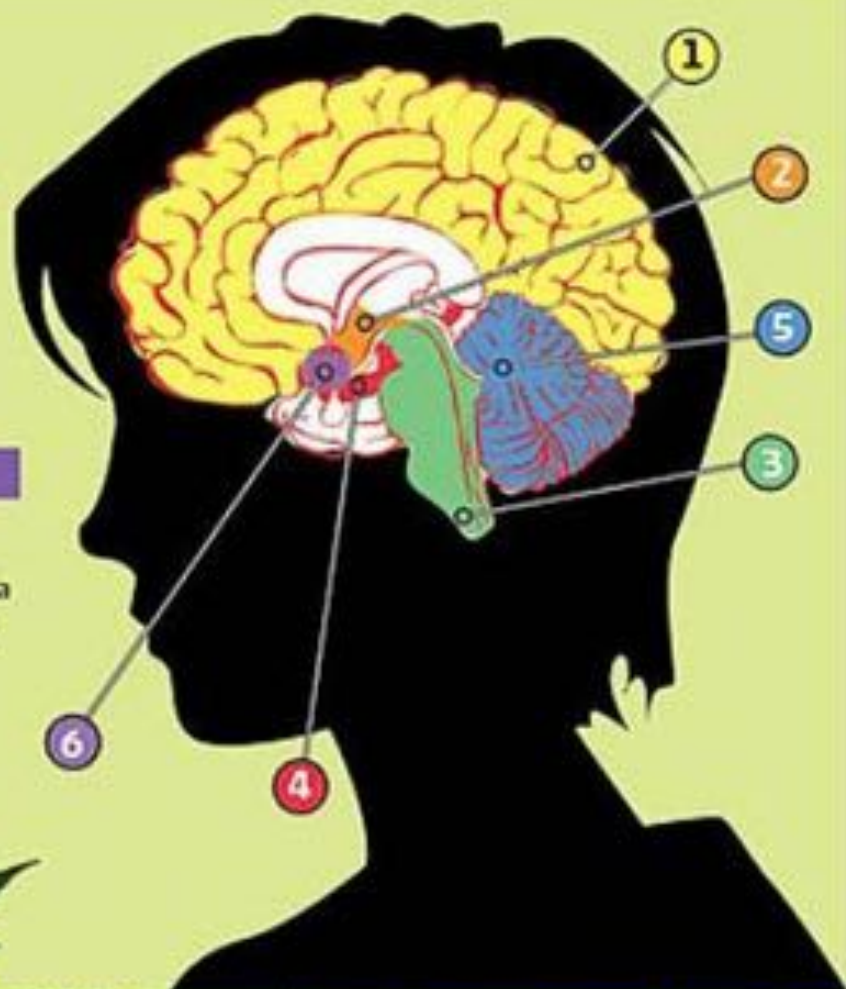
Deteriora la memoria.

## 5. CEREBELO

Reduce la espasticidad, deteriora la coordinación.

## 6. AMÍGDALA

Ansiedad y pánico en algunos casos, en otros reduce la ansiedad bloquea los recuerdos traumáticos; disminuye la hostilidad.



### PREVALENCIA DE CONSUMO EN MÉXICO

**12-17 AÑOS** 1.3%

**18-34 AÑOS** 1.9%

**34-65 AÑOS** 1.2%

### PROBABILIDADES DE ADICCIÓN

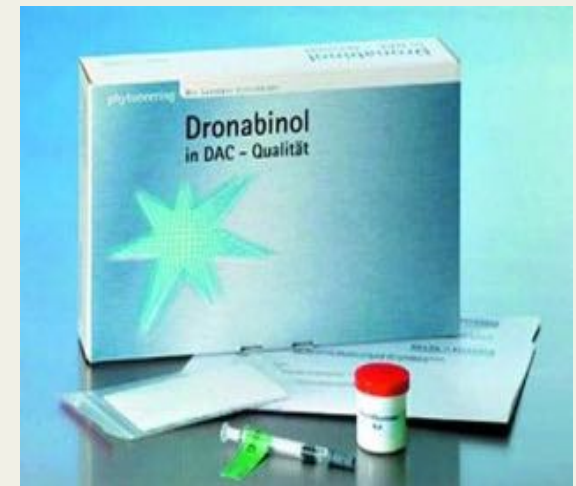
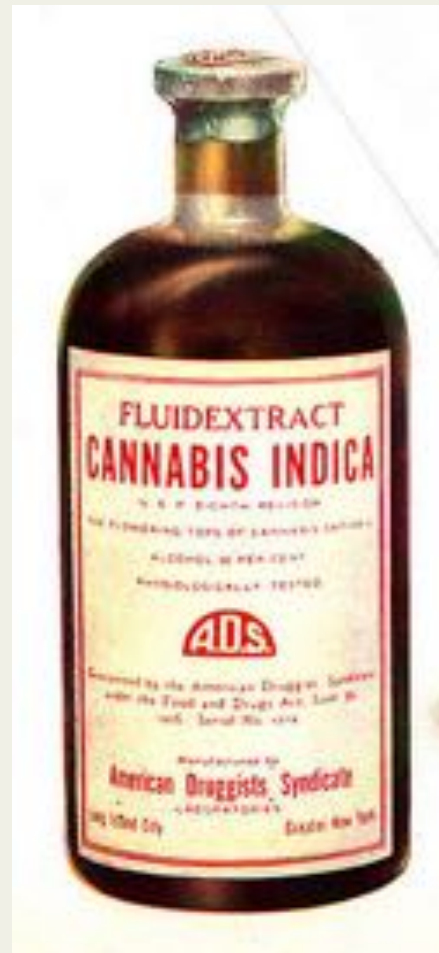
**9%** entre la población en general

**16%** entre adolescentes

El sistema cannabinoide cerebral o endocannabinoide, tiene un papel muy importante en los procesos de neurodesarrollo que ocurren durante la adolescencia, en la regulación del balance entre la actividad neuronal excitatoria e inhibitoria, controlan la excitotoxicidad inducida por glutamato, se cree que es el principal mecanismo por el cual los cannabinoide endógenos tienen efectos neuroprotectores. Marsicano et al (2003)



# USOS MEDICINALES DE LOS CANABINOIDES





## **CONDICIONES CLINICAS QUE PUEDEN SER ALIVIADAS POR EL TRATAMIENTO CON MARIHUANA U OTROS CANABINOIDES.**

Medicinas basadas en canabinoides tales como nabilone, dronabinol y sativex han sido aprobadas para indicaciones clínicas incluidas dolor, anorexia, espasticidad y para las náuseas inducidas por la quimioterapia. El Epidiolex recientemente fue autorizada para manejar el síndrome de dravet (enfermedad huérfana).

## **Glaucoma (aumento de la presión intraocular)**

Puede ser útil pero hay otros tratamientos más efectivos. El THC, cannabinal y nabilone pero no el canbidiol han mostrado que pueden disminuir la presión intraocular en ratones. Se requieren mas estudios para establecer cuales moléculas de las que modulan el sistema endocanabinoide pueden no solamente reducir la presión intraocular sino también proporcionar un papel neuroprotector.

## **Nausea**

El primer uso terapéutico del THC y otros canabinoides fue el tratamiento de las náuseas y el vómito. El THC tiene buen efecto antiemético en pacientes tratados con quimioterapia pero es más efectivo para tratar las náuseas.

## **Ausencia de apetito en el VIH/SIDA y Syndrome de wasting**

Reportes indican que el consumo de cannabis puede mejorar el apetito y por ende aumentar el peso y mejorar el ánimo y calidad de vida de estos pacientes, sin embargo no hay estudios rigurosos o evidencias a largo plazo del efecto sostenido del cannabis para reducir la morbilidad y mortalidad con un aceptable perfil de seguridad. Los datos de los pocos estudios que exploran este potencial terapéutico no son concluyentes.

## **DOLOR CRONICO**

La marihuana ha sido usada por siglos para aliviar el dolor. Los estudios han mostrado que los canabinoides actúan en los receptores cerebrales CB1 y en los receptores periféricos CB2 que tienen un papel importante en la modulación de las respuestas al dolor. Esto es consistente con los estudios que reportan que la marihuana es útil en el dolor neuropático aún a niveles tan bajos como 1,29% de THC. Ambos, marihuana y dronabinol son formulaciones farmacéuticas para disminuir el dolor pero el dronabinol puede llevar a reducciones en la sensibilidad al mismo y disminuir la eficacia del mismo.



## **INFLAMACION**

Los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios debido a su habilidad para inducir apoptosis, inhibir la proliferación celular y suprimir la producción de citoquinas. El canabidiol ha generado particular interés en estos efectos por su ausencia de efectos psicoactivos y en modelos animales se muestra como una opción promisoría para el manejo de la artritis reumatoidea y para enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tales como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn's.

## **ESCLEROSIS MULTIPLE**

The American Academy of Neurology (AAN) evaluó la evidencia clínica publicada y concluyó que el extracto oral de cannabis es efectivo para tratar la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y los espasmos dolorosos de origen central y que probablemente podría ser inefectiva para tratar el temblor o las disquinesias inducidas por la levodopa en la enfermedad de Parkinson; se desconoce su eficacia para la enfermedad de Huntington, los tics o las distonias.

El nabiximols (sativex, GW Pharmaceuticals), un spray oromucosal libera una mezcla de THC y canabidiol.

1. La presencia de receptores CB1 en las células oligodendrogliales sugiere que el consumo puede impactar adversamente su vida y función

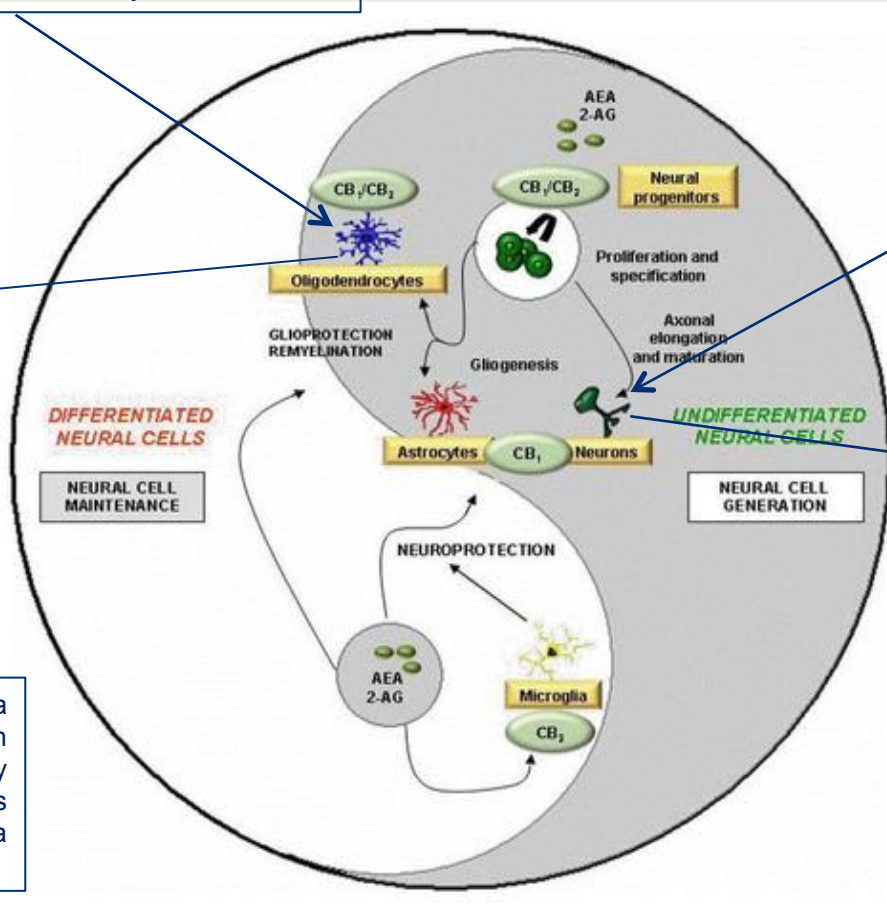
1. La exposición a cannabis interfiere en la transmisión de glutamato, importante en el pensamiento sináptico

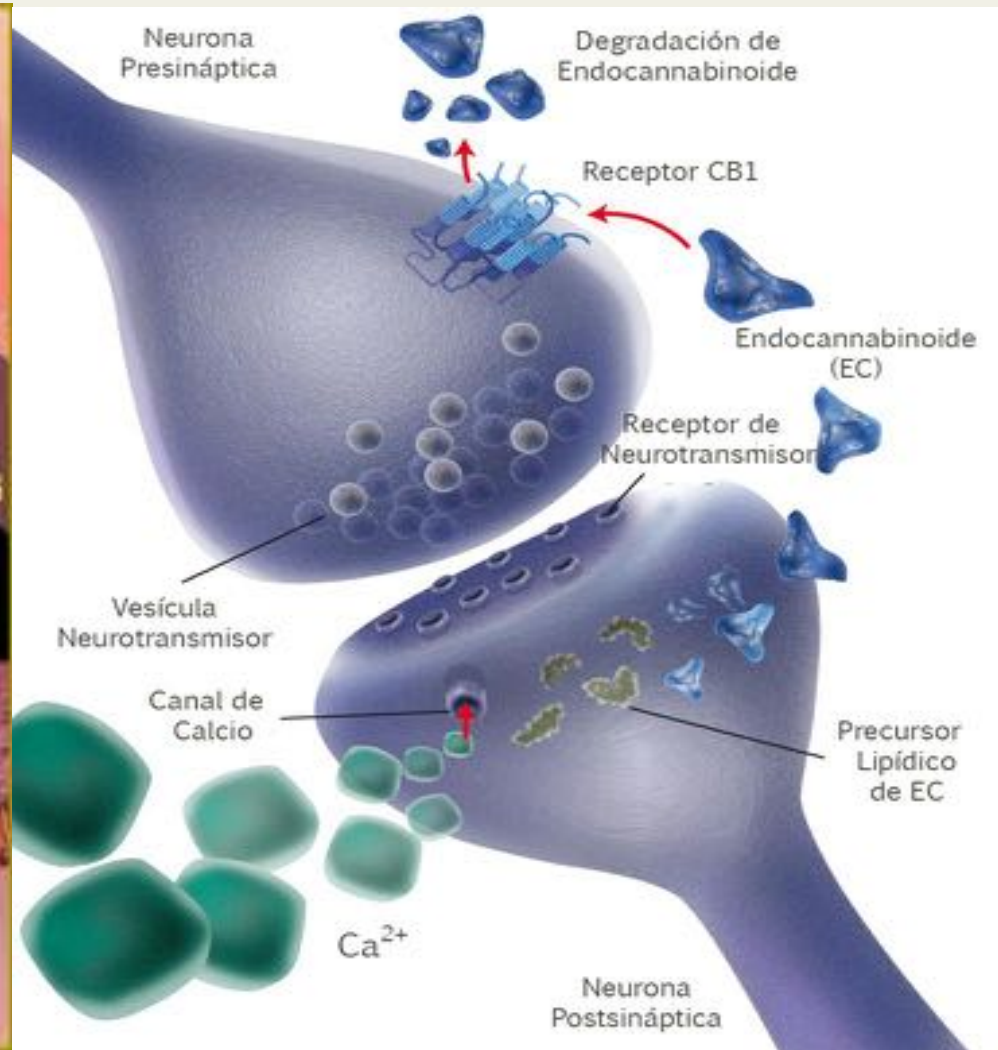
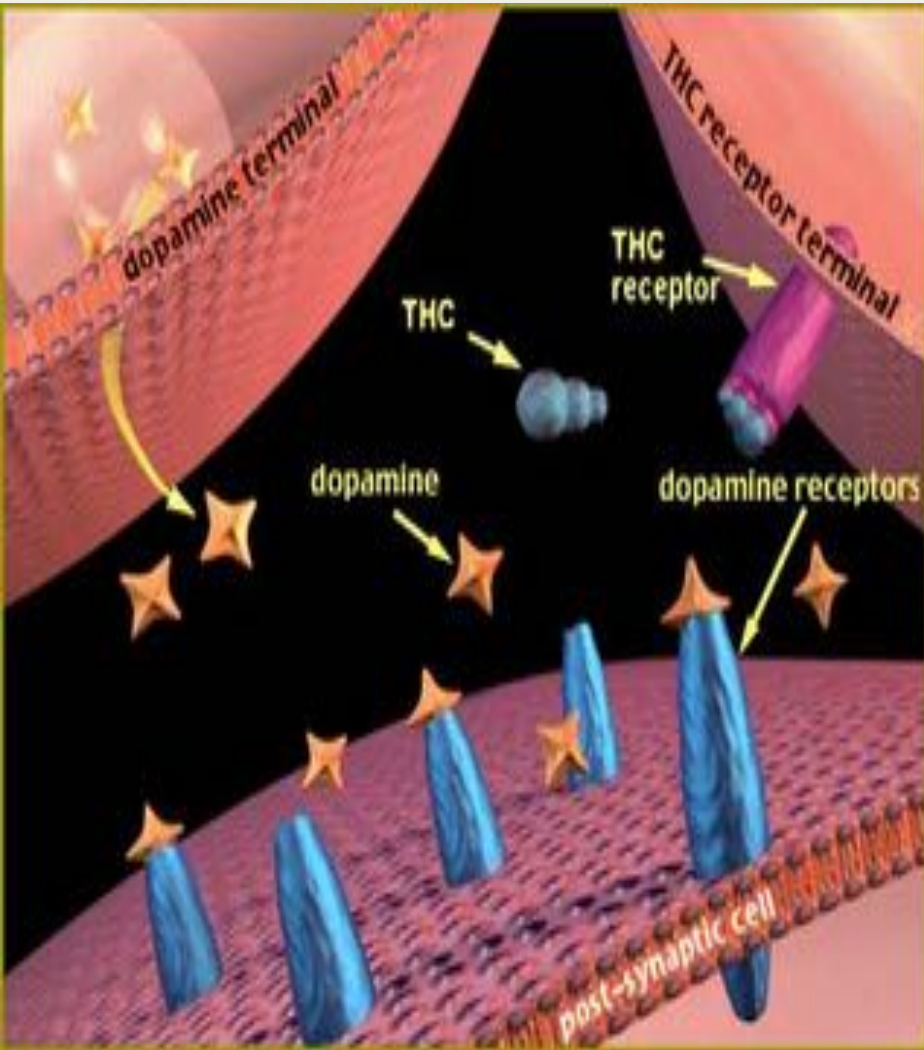
2. Durante la adolescencia la apoptosis de células madre oligodendrocitos puede llevar a disminuir la mielinización y alterar la trayectoria y desarrollo de la sustancia blanca

2. Las alteraciones en el podamiento sináptico durante la adolescencia pueden afectar el desarrollo de las áreas cerebrales que se están madurando, especialmente la corteza prefrontal

3. Las alteraciones en la materia blanca pueden generar deterioro cognitivo y emocional en los consumidores fuertes a largo plazo

3. La desinhibición de las funciones prefrontales puede producir déficits cognitivos que se ven en los usuarios fuertes de cannabis y puede aumentar síntomas psicóticos





Una sola dosis de THC 0,0286mg/kg incrementa los niveles séricos del factor neurotrófico (BDNF), crucial en plasticidad sináptica y que ha sido asociado con reducciones en ansiedad y depresión (D'souza 2009), por el contrario en consumidores de bajas cantidades se encontraron disminuciones séricas del BDNF.



- Los cannabinoides exógenos (marihuana) alteran la transmisión de glutamato el cual es importante en la regulación de procesos de maduración cerebral, incluyendo la poda sináptica, vital en la organización cerebral de los adolescentes.
- La exposición a cannabinoides exógenos puede interferir con las funciones habituales del sistema endocannabinoide de mediar esa transmisión por glutamato, llevando a alteraciones en el desarrollo. Freund et al (2003).

- En estudios longitudinales se ha encontrado que el riesgo de desarrollar dependencia se da en 1 de 10 usuarios regulares, en 1 de 6 de usuarios que han iniciado el consumo en la adolescencia y puede llegar a ser del 50% en quienes la usan diariamente. Ander Pol et al (2013).

## **Efectos de los cannabinoides exógenos**

El uso crónico de cannabinoides se ha asociado a un amplio rango de procesos cognitivos que incluyen deterioro en la memoria de trabajo a corto plazo (codificación, consolidación y evocación de información verbal y no verbal), y compromiso en funciones de aprendizaje y funciones ejecutivas. D souza et al (2009).

- El deterioro en el desempeño también ha sido evidenciado en tareas que evalúan procesos de atención sostenida, selectiva y enfocada así como de atención dividida. Los estudios han encontrado déficit en un amplio rango de funciones ejecutivas, que persisten después del consumo agudo. Solowij and Battisti (2008) así como alteraciones en los procesos de toma de decisiones. O'leary et al (2007).



Si bien, los endocannabinoides tienen propiedades neuroprotectoras, múltiples estudios han demostrado que el uso de cannabinoides se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos que incluyen síntomas psicóticos y deterioro neurocognitivo, Van Winkel et al (2014), Kuepper (2014), Malone et al (2014).

Las personas jóvenes con un primer episodio de psicosis que suspenden el uso de cannabis, tienen un mejor desenlace clínico que quienes persisten en su uso, caracterizado por menos síntomas psicóticos y mejor funcionamiento social. Mullin K et al (2012), Kuepper R et al (2011).

Existen evidencias que apuntan a que el uso fuerte de cannabis está relacionado con alteraciones estructurales en regiones temporales mediales (parte del lóbulo temporal, importante en procesos de memoria y otras funciones ejecutivas). Anormalidades en la región medial temporal, prefrontal (la corteza ubicada por delante del lóbulo frontal, muy importante en procesos de control de impulsos, toma de decisiones, planificación de la conducta y del comportamiento social y personalidad).

También se han encontrado reducciones en el volumen hipocampal (forma parte del denominado cerebro primitivo, con funciones importantes en memoria y percepción espacial) y en regiones parahipocampales. El uso fuerte de cannabis se ha asociado con el deterioro en la integridad estructural de la sustancia blanca (parte del cerebro constituida por fibras nerviosas cubiertas de mielina, importantes en la transmisión de señales), incluidas regiones frontales y cuerpo calloso (haz de fibras que conecta los dos hemisferios cerebrales), Zalesky et al (2012), Gruber et al (2014).

Un importante número de estudios ha demostrado que la posibilidad de desarrollar psicosis se ha asociado con un inicio temprano en el uso de cannabis, y una mayor sensibilidad a sus efectos adversos, Menquet et al (2008), sin embargo, es incierto cuando el uso de cannabis puede precipitar psicosis en individuos no vulnerables.

Pero.....Muchos estudios epidemiológicos y clínicos han fallado en controlar de manera adecuada los factores de confusión, tales como consumo de otras sustancias psicoactivas (SPA), características del mismo, comorbilidad con otros problemas mentales, variables socio demográficas y aspectos como la consideración de que el uso fuerte de cannabis pueda inducir un desorden psicótico que de otra manera no hubiera ocurrido. McLaren et al (2010).

Los estudios sugieren que el uso de cannabis puede ser más peligroso durante la adolescencia debido al compromiso crítico en el desarrollo del sistema endocannabinoide. Galve Roperth et al (2009), Downer and Campbell (2010) y al impacto disruptor que producirían los cannabinoides exógenos en este proceso, tales como alteraciones en el desarrollo de la sustancia blanca y las podas sinápticas (eliminación de estructuras neuronales innecesarias); dos procesos que son considerados fundamentales en el modelamiento del cerebro y reorganización cerebral.



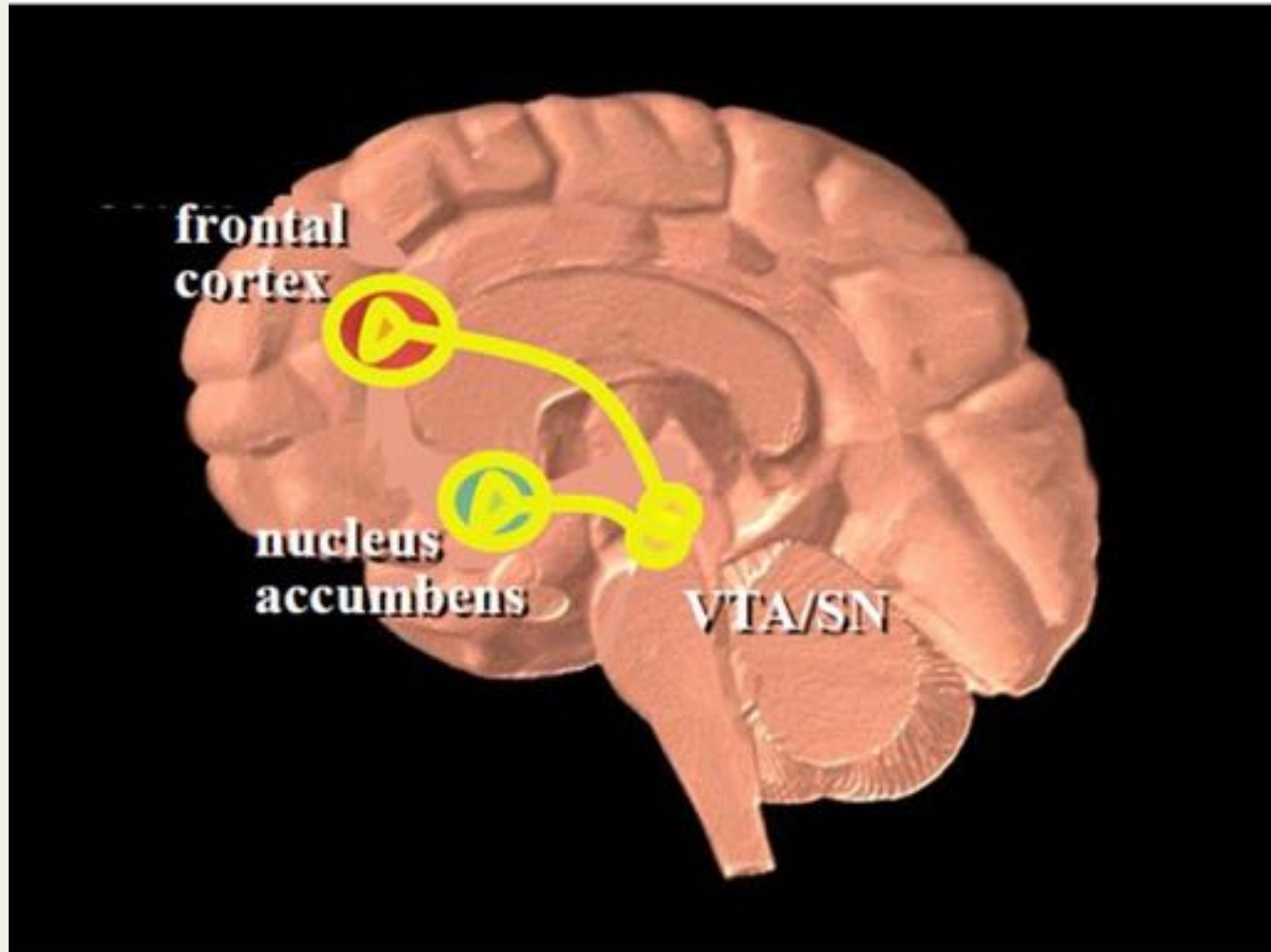
Estudios de imágenes estructurales revelan anomalías en el cerebro de los adolescentes consumidores:

Disminución del tamaño cerebral y de la materia gris cortical, Adelgazamiento de la corteza de la ínsula (parte del cerebro importante en la experiencia emocional y sensorial), Asimetría o disminución del volumen del hipocampo (memoria y percepción espacial)

Disminución del tamaño de la amígdala (importante en el procesamiento de reacciones emocionales como el miedo, entre otras).

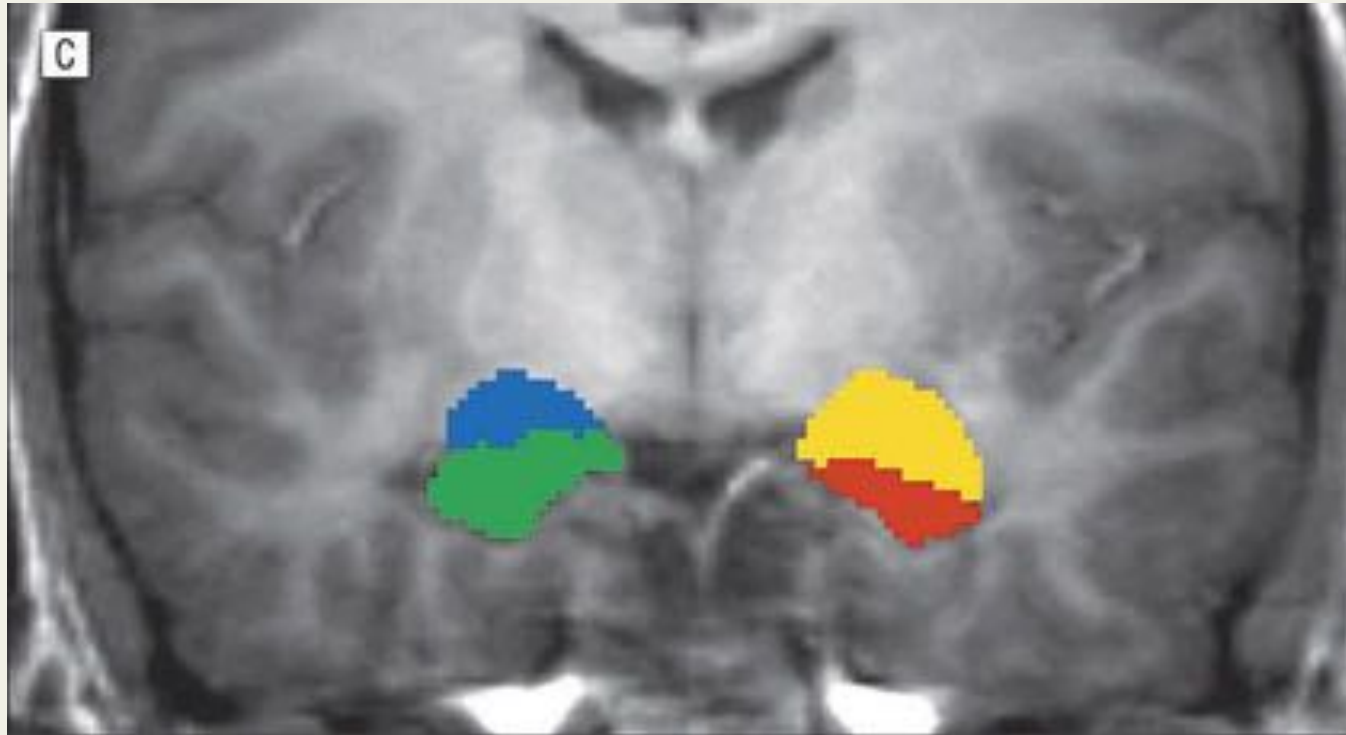
Reducción en el volumen prefrontal.

## REFORZADOR DEL CONSUMO Incremento de Dopamina in NAc



**Drogas de abuso incrementan DA in the Nucleus Accumbens,  
Adicción como resultado de cambios neuroadaptativos.**

## ***Anormalidades cerebrales asociadas al consumo fuerte de cannabis a largo plazo***



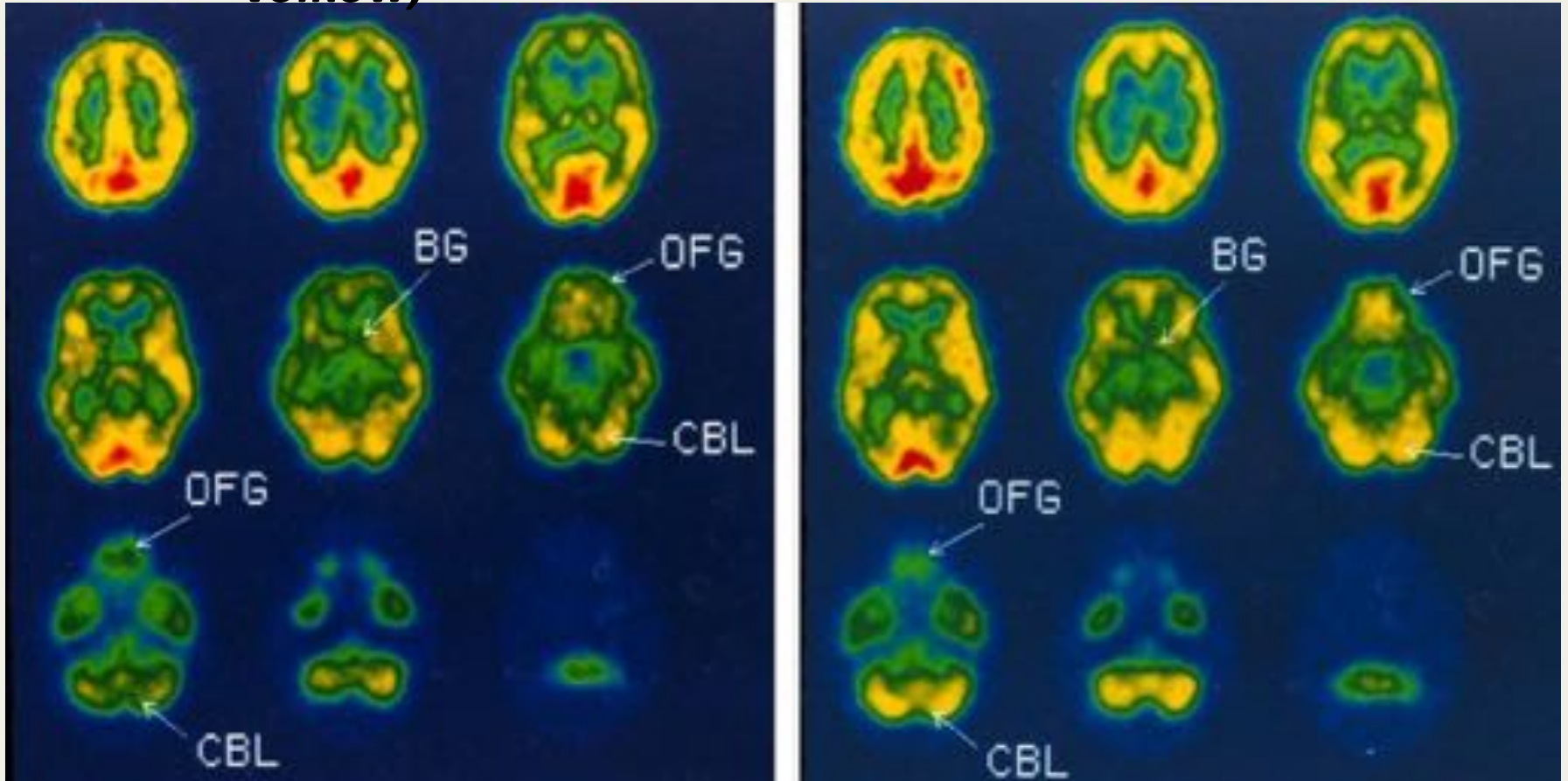
***Tracings of left (yellow) and right (blue) amygdalae and left (red) and right (green) hippocampal***

***Volumen hipocampal and amygdalar son mas pequeños en consumidores de cannabis que en sujetos controles***

Los cannabinoides exógenos (marihuana), afectan la función del sistema endo-cannabinoide y se plantea que su consumo en la adolescencia, periodo durante el cual este sistema continúa en desarrollo, podría incrementar los riesgos de psicopatología. Malone et al (2006), Bossong and Niesink (2010).

# CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA DURANTE EL CONSUMO DE MARIHUANA.

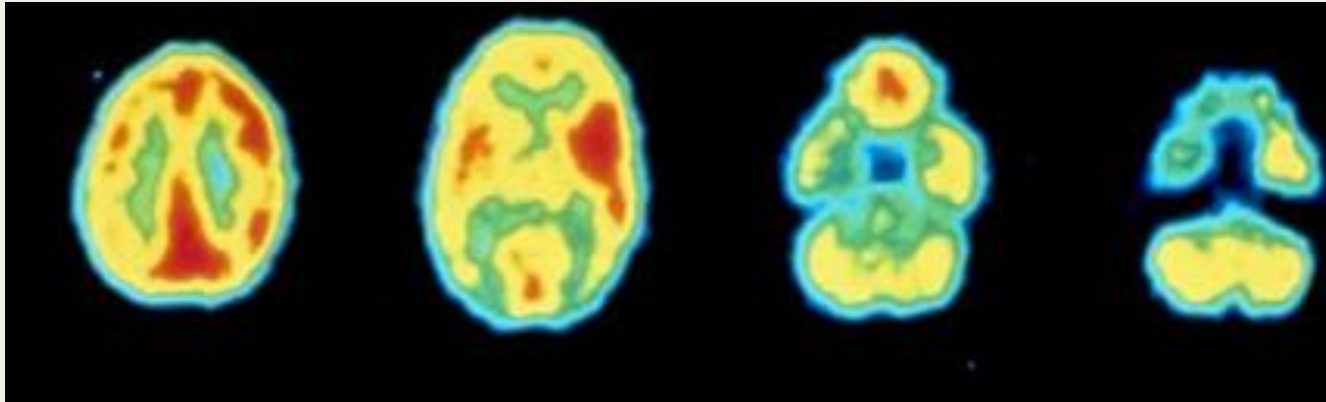
*volkow,*



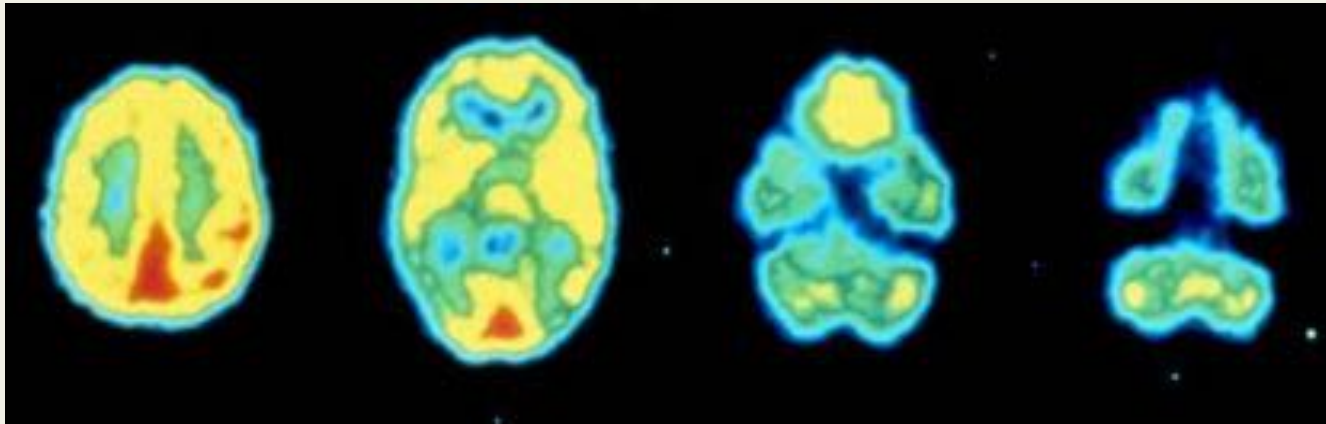
***Produce incremento en el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal, limbica, paralimbica y que se relaciona con los efectos subjetivos del consumo. La actividad cerebelar esta deteriorada.***

*Volkow, N.D. et al., Psychiatry Research: Neuroimaging, 67, pp. 29-38, 1996.*

Metabolismo de la glucosa cerebral en controles y abusadores  
Fuertes de marihuana. Volkow,  
Control



Marihuana Abuser

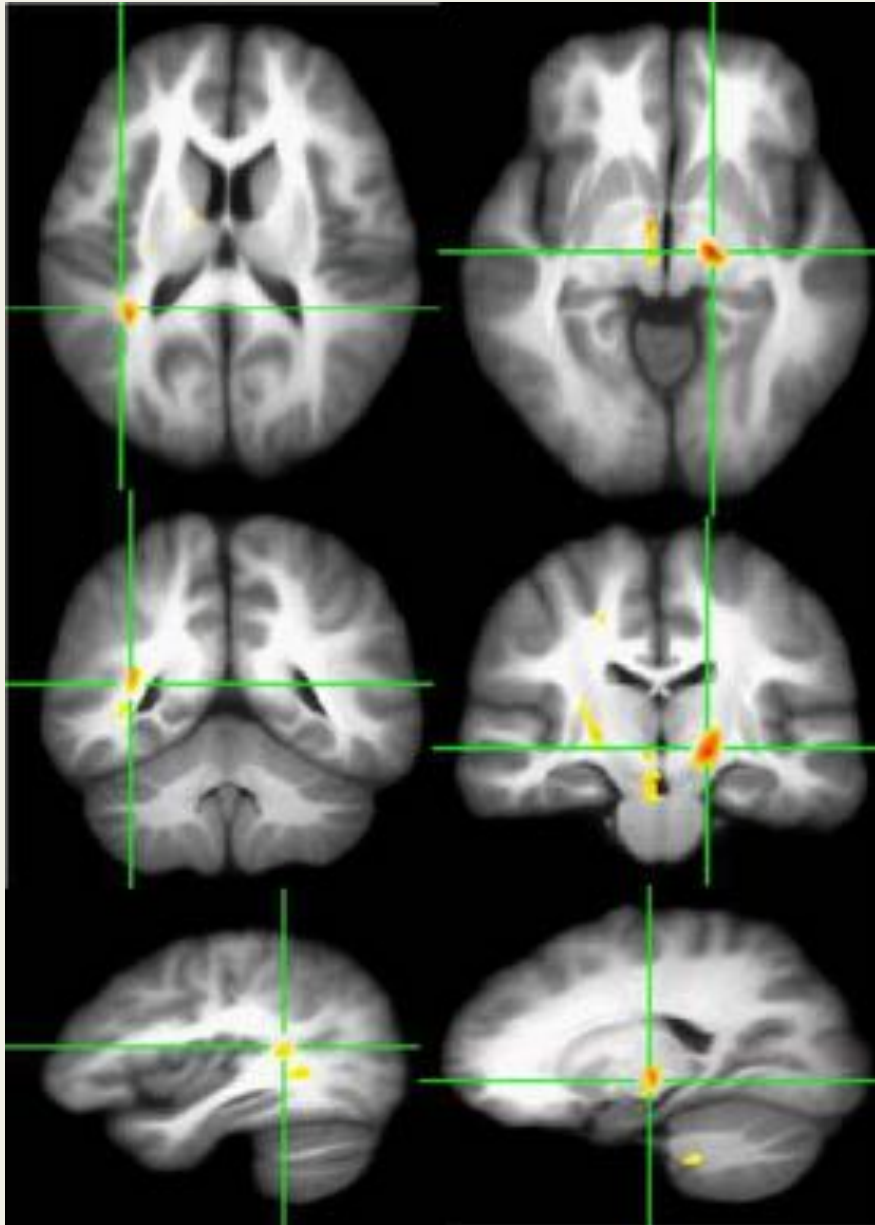


***Cerebellar metabolism cerebellar está disminuido en abusadores de marihuana.***

*Volkow, N.D. et al., Psychiatry Research: Neuroimaging, 67, pp. 29-38, 1996.*



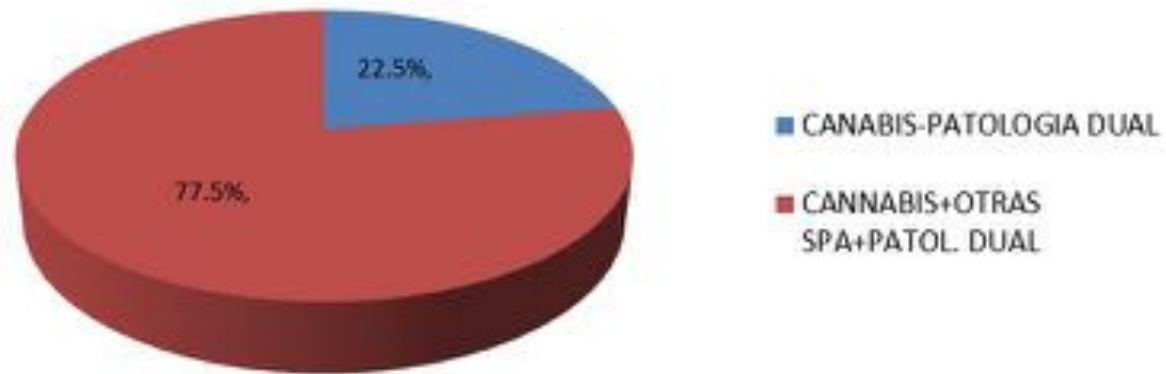
***Disminución de la conectividad cerebral en adolescentes consumidores de marihuana Compared to Non Drug Users (n=15)***



***Deterioro de la conectividad (menos fibras) en algunas regiones cerebrales : precuneos ( alerta y conciencia de si mismo); fimbria, hipocampo, areas prefrontales y subcorticales.***

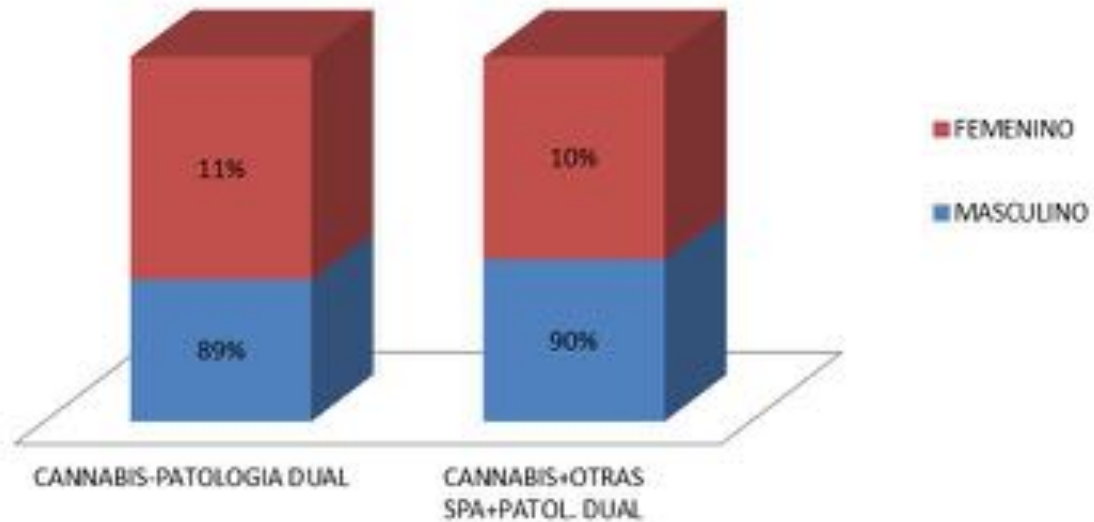
***Disminucion de la diffusion axial en el giro temporal superior derecho (primera columna), y la capsula interna y radiaciones talamicas. (segunda columna).***

**FUNDAR COLOMBIA**  
**ESTUDIO CANNABIS-OTROS SPA Vs PATOLOGIA DUAL**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL CANNABIS VS PATOLOGIA**  
**DUAL ENERO 2014 A JUNIO 15 DEL 2015 %**



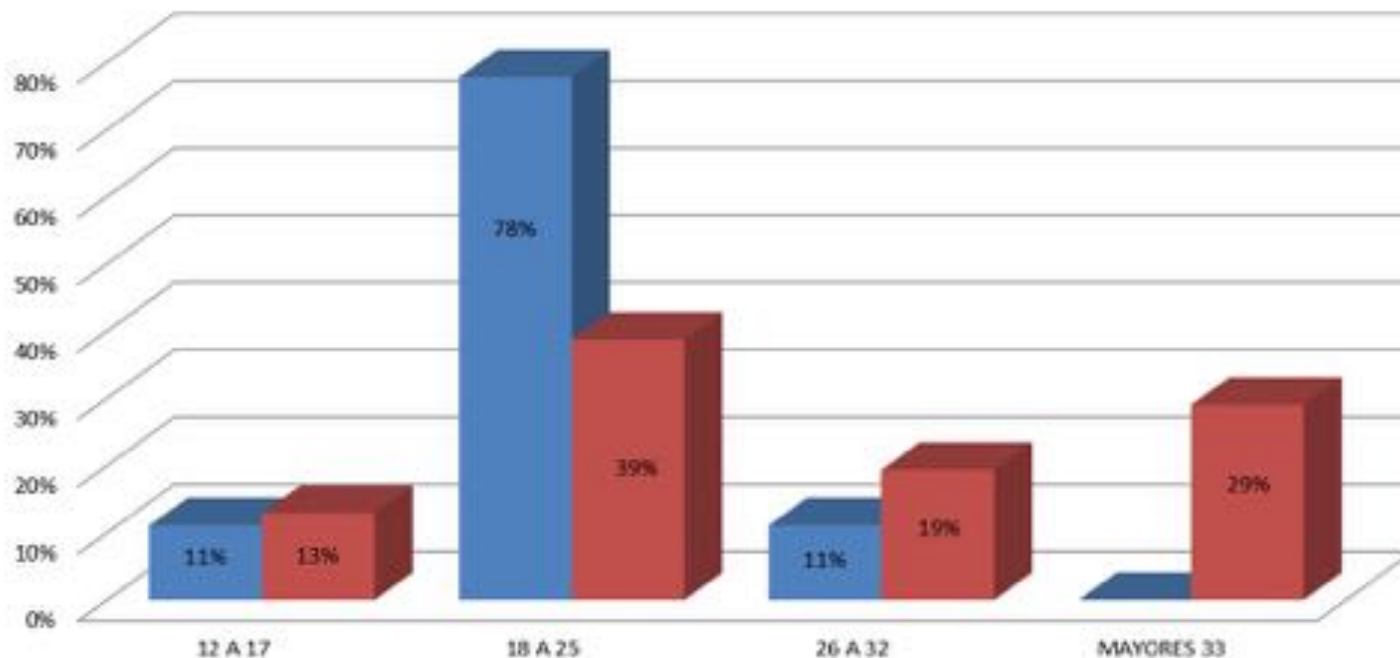
DIAGNOSTICO	TOTAL	%
CANABIS-PATOLOGIA DUAL	9	22,5%
CANNABIS+OTRAS SPA+PATOL. DUAL	31	77,5%
TOTAL	40	100%

**FUNDAR COLOMBIA**  
**ESTUDIO CANNABIS-OTROS SPA VS PATOLOGIA DUAL**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN SEXO**  
**ENERO 2014 A JUNIO 15 DEL 2015**



SEXO	CANNABIS-PATOLOGIA DUAL	%	CANNABIS+OTRAS SPA +PATOL. DUAL	%
MASCULINO	8	89%	28	90%
FEMENINO	1	11%	3	10%
TOTAL	9	100%	31	41

**FUNDAR COLOMBIA**  
**ESTUDIO CANNABIS-OTROS SPA Vs PATOLOGIA DUAL**  
**DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EDAD**  
**ENERO 2014 A JUNIO 15 DEL 2015**



EDAD	CANNABIS-PATOLOGIA DUAL	%	CANNABIS+OTRAS SPA +PATOL. DUAL	%
12 A 17	1	11%	4	13%
18 A 25	7	78%	12	39%
26 A 32	1	11%	6	19%
MAYORES 33	0	0%	9	29%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>89%</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>

# CONCLUSIONES

## USO MEDICINAL

Debido a que los cannabinoides interactúan en un amplio rango de acciones farmacológicas, las discrepancias en los datos obtenidos en los estudios preclínicos puede reflejar parcialmente la multiplicidad de las acciones cannabinoides.

Las complejas localizaciones de los receptores de cannabinoides y el amplio rango de formulaciones y dosis usadas en los estudios preclínicos y clínicos también puede explicar los resultados contradictorios.

# CONCLUSIONES

- Aunque los canabinoides de uso medicinal parecen ser bien tolerados cuando son usados con moderación, los efectos adversos se presentan mas claramente a concentraciones mayores: ataxia, nausea, deterioro de la memoria a corto plazo, deterioro cognitivo, boca seca, ideación suicida, alucinaciones, mareo, fatiga, cambios en el estado de animo, incremento de la sensación de debilidad, deterioro de las habilidades motoras, incremento de la frecuencia cardiaca y del apetito.



# CONCLUSIONES

- Aunque múltiples estudios epidemiológicos y clínicos han vinculado el uso del cannabis con enfermedades mentales (ansiedad y depresión) y deterioro cognitivo, los mecanismos responsables de esta asociación aún no han sido completamente comprendidos y por lo tanto la causalidad no ha sido bien establecida.
- La edad, el sexo, las influencias ambientales y la genética interactúan con el consumo de sustancias psicoactivas.
- El 9% de los consumidores de cannabis pueden desarrollar una adicción, 1 de 6 de quienes empiezan el consumo siendo adolescentes y 25-50% de quienes la fuman diariamente.

# CONCLUSIONES

- El uso fuerte de marihuana, la mayor potencia de sus compuestos (THC que ha pasado del 3% al 12%) y el consumo a temprana edad, puede afectar negativamente la trayectoria de una enfermedad mental (acortar el tiempo de un episodio psicótico 2-6 años) o incrementar su frecuencia.
- Se ha encontrado que el uso temprano de cannabis interactúa con factores medio ambientales que incrementan el riesgo de psicosis, tales como los traumas infantiles y experiencias de abuso, Houston et al (2008) y Harley et al (2010).

# CONCLUSIONES

A pesar de las inconsistencias de múltiples estudios, parece innegable que existen subgrupos vulnerables (Van Winkel 2014).

El sistema endocanabinoide tiene un papel muy importante en el desarrollo cerebral (podamiento sináptico y desarrollo de la materia blanca. Baker et al 2013, Batalla et al 2013).

Lo canabinoides exógenos afectan la función del sistema endocanabinoide y la exposición durante la adolescencia podría alterar este sistema en un estado crítico del desarrollo y llevar a efectos que den lugar a un incremento en la psicopatología.

# CONCLUSIONES

La investigación en animales y humanos apoya la idea de que el cerebro de los adolescentes es especialmente vulnerable a los efectos de las sustancias psicoactivas y que la exposición al consumo en este periodo puede dar lugar a consecuencias adversas en la estructura y función cerebral.

# MUCHAS GRACIAS



**Carrera 115 16B-122 - Parcelación Cañasgordas**

**PBX 371 – 31 – 60 Ext. 101 – 102 - 114**

**[www.fundardecolombia.org](http://www.fundardecolombia.org)**

**E-mail: [info@fundardecolombia.org](mailto:info@fundardecolombia.org)**

**Cali - Colombia**