

Tratamiento con cannabinoides para la demencia rápidamente progresiva

Cannabinoid treatment for rapidly progressive dementia

Mareli Vázquez-Barreto¹, Julián Celedón-Suárez², Héctor M. Tapia-Hernández¹ y Ulises Coffeen^{3*}

¹Servicio de Anestesiología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; ²Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI; ³División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Ciudad de México, México

Resumen

La demencia rápidamente progresiva (DRP) es un trastorno de deterioro cognitivo que avanza rápidamente y conduce a demencia en menos de 2 años. En la actualidad no existe un tratamiento estándar para la DRP; sin embargo, se ha propuesto el uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la demencia en general. Mujer de 45 años con diagnóstico actual de demencia rápidamente progresiva, epilepsia y secuelas de evento vascular cerebral. Posterior a la valoración, se inicia tratamiento paliativo con modificaciones en la dieta más uso de derivados cannabinoides, principalmente cannabidiol (CBD), con dosis inicial de 20 mg/día, más dosis de rescate en caso de crisis epilépticas. Durante el inicio del tratamiento y en los meses posteriores se presentó mejoría del estado de la paciente, con atenuación de la somnolencia y limitación de las crisis epilépticas, además de mostrar mejoría clínica en la escala ESAS en áreas como estreñimiento, insomnio, apetito, dolor, convulsiones y reflejo de Moro. También se logró una disminución de las dosis de levetiracetam (40%) y de valproato (50%). En estudios tanto básicos como clínicos se ha demostrado una eficacia en la reducción de la neurotoxicidad y la neuroinflamación, y efectos anticonvulsivos, de los derivados cannabinoides, principalmente del CBD, por lo que su uso en conjunto con las terapias convencionales podría reducir el daño de manera temprana en pacientes con condiciones neurodegenerativas y limitar el avance de la enfermedad, proporcionando así una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Demencia rápidamente progresiva. CBD. THC. Cannabinoides.

Abstract

Rapidly progressive dementia (RPD) is a cognitive impairment disorder that progresses rapidly, leading to dementia in less than 2 years. Currently, there is no standard treatment for RPD. However, the use of cannabis medicine has been proposed for the treatment of dementia in general. A 45-year-old woman with a current diagnosis of rapidly progressive dementia, epilepsy sequelae of cerebral vascular event. After the assessment, palliative treatment is initiated with dietary modifications plus the use of cannabinoid derivatives, mainly cannabidiol (CBD), with an initial dose of 20 mg per day, plus rescue doses in case of epileptic seizures. During the beginning of treatment and in the subsequent months, there was an improvement in the patient's condition, with attenuation of drowsiness and limitation of epileptic seizures, in addition to showing clinical improvement according to the ESAS scale in areas such as constipation, insomnia, appetite, pain, convulsions, and Moro reflex. Moreover, a reduction in the dose of levetiracetam (40%) and valproate (50%) was achieved. Both basic and clinical

*Correspondencia:

Ulises Coffeen
E-mail: coffeen@imp.edu.mx

Fecha de recepción: 20-05-2024
Fecha de aceptación: 13-06-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000030

Disponible en línea: 16-12-2024
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):181-186
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

studies have demonstrated efficacy in reducing neurotoxicity, neuroinflammation, and anticonvulsant effects of cannabinoid derivatives, mainly CBD, so its use in conjunction with conventional therapies could reduce damage early in patients with neurodegenerative conditions and limit the progression of the disease, thus providing a better quality of life.

Keywords: Rapidly progressive dementia. CBD. THC. Cannabinoids.

Introducción

La demencia rápidamente progresiva (DRP) es un trastorno de deterioro cognitivo que avanza aceleradamente y conduce a demencia en menos de 2 años, pero ciertas enfermedades, como la encefalitis o encefalopatías metabólicas, pueden causar una evolución rápida incluso en semanas¹.

La prevalencia y la incidencia de la DRP son difíciles de determinar por la variabilidad, el tipo de centro evaluador y las características demográficas de la población¹. De acuerdo con una revisión reciente, los pacientes que cumplen todos los criterios para DRP son raros y solo representan aproximadamente el 3-4% de los casos de demencia en la práctica clínica².

En un estudio retrospectivo realizado en China, con 149 pacientes, se encontró que las principales causas de DRP fueron enfermedades infecciosas (26.2%), neurodegenerativas (20.8%) y tóxicas/metabólicas (16.8%)³. En este sentido, se recomienda utilizar el acrónimo VITAMINS^{2,4} (vascular, infeccioso, tóxico, metabólico-alcohólico, autoinmunitaria, metástasis, iatrogénica, neurodegenerativa, sistémicas/endocrinas) para abordar la DRP, ya que proporciona una guía para identificar etiologías potencialmente reversibles con tratamiento temprano. En la era de la COVID-19, el diagnóstico y el tratamiento precisos de la DRP son desafiantes; sin embargo, la encefalitis por SARS-CoV-2 se ha asociado frecuentemente como el primer diagnóstico en pacientes con DRP, lo que puede llevar a errores en el diagnóstico de otras causas^{5,6}.

Actualmente no se cuenta con criterios exclusivos para el diagnóstico de DRP, pero se han ajustado otros con el tiempo de evolución menor de 2 años. Los criterios de la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) ajustados al tiempo menor de 2 años pueden ayudar al diagnóstico⁷. Otra herramienta que se ha usado como apoyo en el diagnóstico de las DRP es la clasificación clínica de demencia (CDR), que proporciona una puntuación compuesta que refleja el grado de deterioro cognitivo en ocho dominios (memoria, orientación, juicio, resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar, pasatiempos y cuidado personal), con altas confiabilidad, validez y reproducibilidad entre evaluadores,

cuya puntuación va de normalidad cognitiva (CDR 0) a deterioro moderado (CDR 2) y grave (CDR 3) dentro de un periodo de 2 años².

En la actualidad no existe ningún tratamiento estándar para la DRP; sin embargo, se ha propuesto el uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la demencia en general⁸. En este sentido, el descubrimiento del sistema endocannabinoide a principios de la década de 1990 reveló los mecanismos neuronales que subyacen al uso de los cannabinoides⁹⁻¹¹, dando paso a la descripción de múltiples moléculas tanto endógenas como exógenas. Una de ellas es el cannabidiol (CBD), proveniente de la planta del cannabis. El CBD actúa como agonista de los receptores CB1, CB2, TRPV1, TRPV2, TRPA1, 5Ht1 α y receptores de glicina. Por otro lado, es un antagonista de los canales de melastatina tipo 8 TRP, de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo T y del receptor acoplado a proteínas GPR55. Con ello, el CBD ejerce un control dinámico sobre el calcio intracelular que depende de la excitabilidad celular¹¹⁻¹³.

Los receptores CB1 disminuyen la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, modulando la apertura de los canales de potasio y bloqueando los canales de calcio¹¹. En condiciones fisiológicas de Ca²⁺, el CBD aumenta ligeramente el Ca²⁺ intracelular, mientras que en condiciones de alta excitabilidad lo reduce, teniendo un mecanismo de acción complejo para la prevención o la atenuación de la excitabilidad neuronal y la limitación de las convulsiones¹²⁻¹⁴.

Los receptores CB2 tienen un papel más complejo, ya que pueden tener efectos antiinflamatorios, analgésicos, inmunomoduladores y neuroprotectores. Así es como el CBD podría actuar sobre diferentes mecanismos para prevenir o reducir las crisis epilépticas, como por ejemplo aumentar los niveles de anandamida (cannabinoide endógeno con efecto anticonvulsivo), inhibir la actividad del transportador ENT (transportador de nucleósidos de equilibrio) que interviene en la liberación de glutamato, o bloquear el receptor GPR55 que está implicado en la excitabilidad neuronal^{14,15}.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado un potencial terapéutico de los cannabinoides en la prevención o en el tratamiento de enfermedades

neurodegenerativas^{8,15,16-19}. Por ejemplo, se ha propuesto al CBD como un inhibidor potente del glutamato, y al $\Delta 9$ tetrahidrocannabinol (THC) como un antiinflamatorio cerebral¹⁷. Los estudios *in vitro* han mostrado una actividad de agregación anti-A β , la inhibición de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y, a dosis bajas, la promoción de neurogénesis en el cerebro, especialmente en el hipocampo¹⁸. Por lo anterior, cobra sentido el posible uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la DRP.

Caso clínico

Mujer de 45 años con diagnóstico actual de DRP, epilepsia y secuelas de evento vascular cerebral. Antecedentes de importancia: línea materna con cáncer de tiroides y de tubo digestivo. Antecedentes personales patológicos: síndrome de resistencia a la insulina de 2 años de evolución en tratamiento con metformina 850 mg c/24 h, hipertensión arterial sistémica de 4 años de evolución en tratamiento con losartán 50 mg c/12 h, parálisis facial izquierda hace 10 años y SARS-CoV-2 en mayo de 2020 manifestado por anosmia, estreñimiento y fiebre. Posterior a la resolución de este último cuadro presenta exacerbación de fallos en la memoria progresivos en el trabajo, de tipo amnésico, progresando en agosto con alteraciones neurológicas episódicas como desorientación en tiempo y lugar, junto con habla incoherente, incrementándose en noviembre con discalculia, alteraciones en la atención y la memoria episódica, y en diciembre presentó alteraciones de la memoria procedimental acompañadas de desinhibición e hipersexualidad. Para enero de 2021 se agregan alteraciones del pensamiento tipo desorganizado y perseverante acompañado de labilidad emocional y comportamiento infantil. Se realiza valoración con la escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)²⁰ y obtiene 7 puntos de 30 (lo único preservado fueron la identificación y la orientación). En el test de Luria²¹ presenta fallas disejecutivas y pérdida visuoespacial, de memoria y de atención. En los estudios de neuroimagen, la resonancia magnética (RM) cerebral reporta hiperintensidad mesial temporal bilateral con atrofia de ambos hipocampos y lesiones nodulares en la sustancia blanca supratentorial sugestivas de daño microangiopático. Derivado de lo anterior, en abril de 2021 se determina el diagnóstico de DRP. Posterior al diagnóstico presenta deterioro grave con evento vascular cerebral de tipo isquémico transitorio, con secuelas de epilepsia, la cual progresó de 2021 a 2022 a pesar del tratamiento anticomial, hasta

llegar al estatus epiléptico. El electroencefalograma (2022) muestra patrón asimétrico, asincrónico, con actividad de base lenta theta, con brotes de ondas lentas polimorfas generalizadas y actividad entremezclada de tipo polipuntas. Es dada de alta por máximo beneficio del Instituto Mexicano del Seguro Social para continuar con tratamiento de mantenimiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, por lo que los familiares solicitan interconsulta domiciliar de medicina paliativa.

Durante la primera visita del médico paliativista se encuentra la paciente con deterioro cognitivo grave, afasia, movimiento anormal del cuerpo con reflejo de Moro continuo y facies álgida. Los familiares refieren que durante el día tiene crisis de ausencia de hasta 3 h sin respuesta a ningún tipo de estímulo, y crisis tónico-clónicas de tipo estatus epiléptico con duración de hasta 80 min, además de insomnio, llanto fácil y no codificación de saciedad. Al momento del diagnóstico se encuentra con tratamiento a base de levetiracetam 1.5 g c/12 h, valproato 400 mg c/8 h, risperidona 2 mg c/24 h, metformina 850 mg c/24 h, losartán 50 mg c/12 h y picosulfato de sodio 17 g c/12 h. La RM cerebral (06-04-23) muestra atrofia cortical frontal y temporal. El electroencefalograma de 2022 y 2023 con leve disfunción cortical generalizada, escaso paroxismo de ondas agudas de predominio centrottemporal derecho y con tendencia a la generalización escasa, así como ondas trifásicas periódicas de predominio frontocentral. Las pruebas neuropsicológicas (MoCA y Luria) demuestran disfunción grave frontal y temporal, con errores ejecutivos, de memoria y atencionales.

Posterior a la valoración se inicia tratamiento paliativo con modificaciones en la dieta hacia un plan de alimentación cetogénica mediterránea más uso de derivados cannabinoides, principalmente CBD en formulación magistral en aceite de triglicéridos de cadena media de la marca Botican, con dosis inicial de 20 mg al día, la cual podía variar, ya que se indicó una dosis basal con horario más dosis de rescate en caso de crisis epilépticas. Para la valoración del efecto del tratamiento cannabinoide y la titulación de la dosis se llevó a cabo un control de los síntomas mediante la escala ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*), la cual se registraba cada semana o en caso de exacerbación de los síntomas de manera indirecta con valoración por personal de enfermería (Tabla 1), y además se llevó un registro del número de crisis epilépticas al día, la duración y el tipo, para poder realizar un control de los rescates administrados al día y un ajuste de dosis en caso de ser necesario.

Tabla 1. Puntaje de síntomas (0 al 10) en la escala ESAS. Se observa una disminución de los síntomas negativos y un aumento en el apetito y el bienestar

| Mes | Dolor | Cansancio | Náusea | Ansiedad | Depresión | Somnolencia | Apetito (10 [sin] a 0 [mucho]) | Bienestar (10 a 0) | Falta de aire | Insomnio | Estreñimiento | Convulsiones | Movimiento anormal de brazos y abdomen |
|-----|-------|-----------|--------|----------|-----------|-------------|--------------------------------|--------------------|---------------|----------|---------------|--------------|--|
| 1 | 9 | 10 | 0 | 5 | 0 | 0 | 10 | 4 | 8 | 10 | 9 | 10 | 10 |
| 2 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 5 | 10 | 5 | 3 |
| 3 | 7 | 6 | 0 | 5 | 0 | 7 | 0 | 7 | 7 | 10 | 0 | 2 | 2 |
| 4 | 5 | 5 | 0 | 5 | 0 | 4 | 0 | 7 | 4 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Durante el inicio del tratamiento y en los meses posteriores se presentó mejoría del estado de la paciente, disminuyendo la intensidad del reflejo de Moro, así como la duración y la frecuencia de los episodios de ausencia y de las convulsiones tónico-clónicas. Sin embargo, presentó somnolencia intensa, la cual incluso le limitaba la ingesta de alimentos por vía oral, por lo que se decidió disminuir las dosis de antiepilépticos a la par que se incrementaba la dosis de CBD, obteniendo resultados positivos con atenuación de la somnolencia y limitación de las crisis epilépticas, además de mostrar mejoría clínica en la escala ESAS en áreas como estreñimiento, insomnio, apetito, dolor, convulsiones y reflejo de Moro (Tabla 1). Durante el tiempo de tratamiento reportado la paciente presentó infección de vías respiratorias altas, lo cual ocasionó descontrol de la epilepsia, pero la duración de las convulsiones tónico-clónicas fue menor, reportándose eventos de menos de 30 segundos. Además, se logró una disminución de la dosis de levetiracetam (aproximadamente un 40%) y de valproato (aproximadamente un 50%) (Fig. 1).

Discusión

La DRP requiere un enfoque integral y una estrategia de tratamiento adecuado, pues tiene repercusiones neurológicas importantes². Por ello se hace relevante la búsqueda de tratamientos alternativos para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, usar la medicina cannábica para tratar diferentes condiciones neurológicas ha tenido resultados prometedores. Esto en parte es debido al complejo mecanismo de acción de las sustancias derivadas de la planta de cannabis (CBD y THC) a nivel sináptico. Además de los descritos anteriormente, inducen la inhibición de la liberación de glutamato con la consecuente limitación de la apoptosis neuronal, así como una disminución de la neuroinflamación mediante la activación del receptor CB1, que genera vasodilatación mejorando el flujo sanguíneo cerebral a través de la inhibición de los receptores de Ca⁺ tipo L y disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno y de factor de necrosis tumoral alfa, así como la generación de hipotermia^{9,10,22}.

En la paciente hubo una disminución de la actividad epiléptica y de los movimientos anormales secundarios a la enfermedad. Esta mejoría se puede relacionar con el pleiotropismo de las moléculas cannabinoides, que genera actividad celular en los receptores CB2, 5-HT1A y el receptor nuclear PPAR-γ, produciendo protección cerebral. Además, genera una regulación de la actividad inmunitaria de la microglía y de los astrocitos a

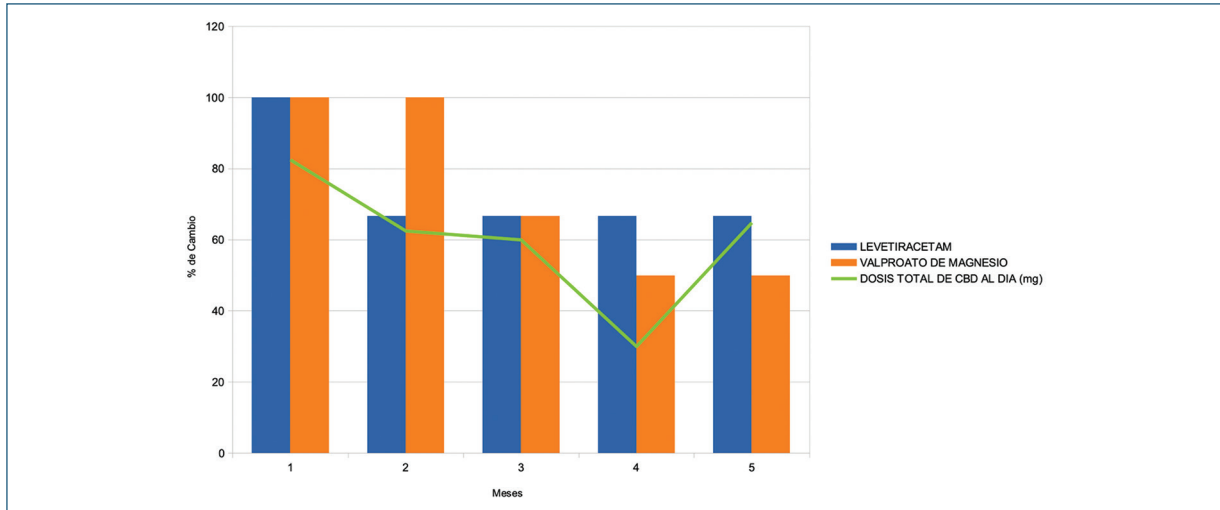


Figura 1. Cambio de las dosis de levetiracetam y valproato en un periodo de 5 meses tras la coadministración de cannabidiol (CBD). La gráfica muestra una disminución de la dosis de levetiracetam de aproximadamente el 40% y de valproato de aproximadamente el 50%.

través de los receptores CB2. También puede inducir remodelación axonal, neurogénesis, angiogénesis, oligodendrogénesis y remielinización a través de la activación selectiva mediante CBD del receptor PPAR- γ , y control de la apoptosis celular por inhibición del glutamato y aumento de la secreción serotoninérgica con disminución de la recaptación de serotonina^{10,12,16}.

Abate et al.²³ consideran que el uso recreativo de cannabis debe limitarse y advertir a los consumidores sobre el daño que puede producir el uso constante sobre la neurotransmisión y los sistemas cardiovascular y digestivo. En el caso presentado, la paciente se refirió hipertensa, por lo que el ajuste de dosis se realizó con monitoreo de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, ya que los efectos secundarios del CBD son hipotensión y bradicardia. Aunque no se presentaron, la literatura refiere que el THC puede elevar las cifras tensionales y ocasionar un descontrol hipertensivo¹⁷. Estos efectos pueden venir dados por la interacción directa de la anandamida o el CBD con los receptores α -1 neuronales, los cuales producen una lenta despolarización relacionada con los canales de K⁺, así como la activación de c-fos en neuronas hipotalámicas activando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal⁹.

Conclusiones

En estudios tanto básicos como clínicos se ha demostrado una eficacia en la reducción de la neurotoxicidad y la neuroinflamación, así como efectos anticonvulsivos, de

los derivados cannabinoides, principalmente el CBD y el THC, por lo que el uso oportuno de estas moléculas en conjunto con las terapias convencionales podría reducir el daño de manera temprana en pacientes con condiciones neurodegenerativas, y limitar el avance de la enfermedad, proporcionando así una mejor calidad de vida.

Agradecimientos

A la familia de la paciente por su apoyo y consentimiento.

Contribuciones de los autores

M. Vázquez-Barreto: conceptualización, escritura del borrador original y metodología. U. Coffeen: supervisión, análisis formal, escritura, revisión y edición final del manuscrito. J. Celedón-Suárez y H.M. Tapia-Hernández: investigación y escritura del borrador original. Todos los autores aprobaron la versión final sometida a evaluación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias — aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(6):363–76.
- Day GS. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):901–36.
- Liu X, Sun Y, Zhang X, Liu P, Zhang K, Yu L, et al. Prevalence and outcomes of rapidly progressive dementia: A retrospective cohort study in a neurologic unit in China. *BMC Geriatr*. 2023;23(1).
- Guevara Valmaña OI, Venzor Castellano JP, Martínez Jiménez A. Demencia rápidamente progresiva, sobre el reporte de un caso de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Fac Med*. 2020;63.
- Tayyebi G, Malakouti SK, Shariati B, Kamalzadeh L. Covid-19-associated encephalitis or Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;12(1):29–34.
- Dubey S, Das S, Ghosh R, Dubey MJ, Chakraborty AP, Roy D, et al. The effects of SARS-CoV-2 infection on the cognitive functioning of patients with pre-existing dementia. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023;7(1):119–28.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®. 5ta ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014.
- Peprah K, McCormack S. Medical cannabis for the treatment of dementia: A review of clinical effectiveness and guidelines. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019 [acceso: 20 de enero 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546328/pdf/Bookshelf_NBK546328.pdf
- López-Moreno JA, González-Cuevas G, Moreno G, Navarro M. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addict Biol*. 2008;13(2):160–87.
- Shohami E, Cohen-Yeshurun A, Magid L, Algali M, Mechoulam R. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1402–10.
- Mechoulam R, Shohami E. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*. 2007;36(1):68–74.
- Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;16(1):9–29.
- Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(1).
- Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747–68.
- Biegon A. Cannabinoids as neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des*. 2004;10(18):2177–83.
- Rajah G, Kolb B, Saber H, Fadel H. The endocannabinoid system and stroke: A focused review. *Brain Circ*. 2019;5(1):1.
- Scharf EL, Ebbert JO. Endocannabinoids and stroke prevention: Review of clinical studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(1):6–11.
- Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: From preclinical models to clinical applications. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):793–806.
- Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(9).
- Nasreddine Z. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Version 8.1. [Internet]. Québec: MoCA Cognition; 2018 [acceso: 20 de enero 2024]. Disponible en: <https://championsforhealth.org/wp-content/uploads/2018/12/MOCA-8.1-Spanish.pdf>
- Ramírez Benítez Y. Batería luria inicial y desarrollo de las funciones psicológicas superiores. *Acción Psicológica*. 2015;11(1):69–77.
- Page RL, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, et al. Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(10):e131–e152.
- Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology (Basel)*. 2021;10(6):1–21.