

# Cannabis y esquizofrenia

## Revisión de la literatura de los últimos quince años

Revisión

### Resumen

A partir de la promulgación de la Ley 19.172, referida a la regulación del mercado y consumo de marihuana, recientemente aprobada en Uruguay, surgen diferentes preguntas en relación con los efectos de esta norma sobre los pacientes psiquiátricos con un trastorno por consumo de cannabis comórbido, particularmente en el caso de la comorbilidad con esquizofrenia. La prevalencia de la esquizofrenia en la población general es de 0.5 a 1.4 %, con una comorbilidad con consumo de sustancias de aproximadamente el 47 % que, en el caso del consumo de cannabis, oscila entre 13 y 40 %. Los avances en la neurobiología apuntan a una compleja relación entre el sistema endocannabinoide, la esquizofrenia y los cannabinoides exógenos. Los objetivos son conocer, a través de la revisión de la literatura internacional, los avances en cuanto al vínculo entre el cannabis y la esquizofrenia tanto desde el punto de vista clínico como neurobiológico. Se encontraron 130 trabajos con los descriptores utilizados, de los cuales se seleccionaron para este trabajo los 35 de mayor relevancia. El consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo para individuos vulnerables a la psicosis. Tendría además un efecto sobre la edad de inicio de la enfermedad y, posiblemente, en su evolución.

### Palabras clave

Cannabis  
Marihuana  
Psicosis  
Esquizofrenia  
Cannabinoides  
Comorbilidad

### Summary

After the recent enactment in Uruguay of Law 19172 regarding the regulation of cannabis market and use, many questions arise about the impact of this law on psychiatric patients with comorbid cannabis use disorder, with specific interest on schizophrenia comorbidity. Schizophrenia prevalence in the general population is between 0.5 to 1.4 %, and comorbid substance use rises to 47 %, ranging between 13 to 40 % in the case of cannabis. Advances in neurobiology suggest a complex link between the endocannabinoid system, schizophrenia, and exogenous cannabinoids. An international literature review is carried out in order to find advances regarding the link between cannabis and schizophrenia from a clinical and neurobiological point of view. Out of 130 papers, the most relevant 35 were selected for this review. Cannabis could be a risk factor for individuals vulnerable to psychosis. It could also have an impact on age at onset and possibly on course of the disease.

### Key words

Cannabis  
Marijuana  
Psychosis  
Schizophrenia  
Cannabinoids  
Comorbidity

### Autora

#### Verónica Cardeillac

Médica psiquiatra. Máster en Salud Mental Universidad Miguel Hernández de Elche.

Correspondencia:  
veronicacardeillac@gmail.com

## Introducción

A partir de la promulgación en Uruguay de la Ley 19.172 que «se establece el control y la regulación por parte del Estado de la importación, exportación, plantación, cultivo, cosecha, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización, distribución y consumo de la marihuana y sus derivados», en diciembre de 2013,<sup>1</sup> se renueva el interés clínico sobre los posibles efectos del consumo de marihuana en un subgrupo específico de la población: los pacientes psiquiátricos. A la coexistencia de un trastorno por uso de sustancias, ya sea uso nocivo o dependencia, y manifestaciones clínicas propias de otros trastornos mentales y de la conducta suficientes para fundamentar un segundo diagnóstico, se le llama de diversas maneras: «doble diagnóstico, comorbilidad psiquiátrica o patología dual».<sup>2</sup> Excede ampliamente los objetivos de esta revisión la rica discusión en relación con la correcta terminología para denominar esta indiscutible realidad clínica. En esta coexistencia entre el consumo y otra enfermedad psiquiátrica, quizás la relación más estrecha y mejor documentada es la que existe entre marihuana y esquizofrenia.

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en el mundo.<sup>3</sup> Según datos del National Institute on Drug Abuse (NIDA) el 40 % de los norteamericanos mayores de 12 años y el 22 % de los adultos de la Unión Europea han consumido cannabis alguna vez en la vida.<sup>4</sup> En nuestro país, de acuerdo con la Quinta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Hogares, el 20 % de los mayores de 15 años lo han consumido alguna vez en la vida, y durante el último año lo han hecho el 8.3 %, según cifras del año 2011.<sup>5</sup>

Según el NIDA, alrededor del 9 % de los que la consumen se vuelven dependientes, cifra que en la Quinta Encuesta es de 16 %.<sup>4,5</sup>

La prevalencia de por vida de la esquizofrenia en la población general oscila entre el 0.5 y el 1.4 %. La incidencia anual media de esquizofrenia, tomando solo los síntomas cardinales y corrigiendo por edad, es de 0.11 por 1000

(rango entre 0.007 y 0.52).<sup>6</sup> Probablemente la principal comorbilidad de la esquizofrenia son los trastornos por consumo de sustancias, alcanzando para el estudio Epidemiologic Catchment Area (ECA) en población general cifras de hasta el 47 %, con una variabilidad para diferentes autores entre el 25 y el 58 %.<sup>7,8</sup> Aunque las sustancias más prevalentes son el tabaco y el alcohol, al igual que en la población general, la sustancia ilegal más consumida es el cannabis con cifras entre el 22 % y el 40 %.<sup>8-10</sup> En general el perfil sociodemográfico corresponde a varones, jóvenes, de bajos recursos socioeconómicos.<sup>8,9</sup>

La *Cannabis sativa* crece en áreas tropicales y su uso ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad. De los aproximadamente 400 componentes de la planta, solo 60 son cannabinoides, los cuales se encuentran en las flores, las semillas, las hojas y el tallo de la planta.<sup>10,11</sup>

El compuesto más importante en concentración y efectos psicotrópicos es el 9 tetra hidrocannabinol (de ahora en más, 9 THC), por lo cual es también el mejor estudiado y el primero que fue aislado.<sup>11,12</sup> En los últimos años ha adquirido particular relevancia por sus propiedades ansiolíticas y antipsicóticas el cannabidiol. Se plantea que de la relación entre 9 THC y cannabidiol dependerán las propiedades del cannabis y su potencia psicoactiva. El cannabidiol es actualmente objeto de varias líneas de investigación debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras.<sup>13-15</sup>

La acción de los cannabinoides se vincula con su interacción con el sistema endocannabinoide endógeno. Existen dos tipos de receptores identificados: los receptores CB1 de distribución en el sistema nervioso central y los receptores CB2 localizados en las células del sistema inmune. El sistema endocannabinoide es de amplia difusión en algunas regiones como el cerebelo, el hipocampo, la corteza prefrontal y los ganglios basales. Su acción estaría vinculada a la regulación del estado de ánimo, el apetito, la memoria y la percepción del dolor, acciones que ejercería

sobre diferentes sistemas neurotransmisores y neuromoduladores.<sup>11, 12, 16</sup>

Los cannabinoides endógenos son sintetizados a partir del ácido araquidónico; los dos más conocidos son la anandamida y el 2 araquidonil glicerol (2-AG). Dado que el receptor CB1 es de localización presináptica, se plantea un modelo de «señalización retrógrada»; esto significa que las neuronas postsinápticas modularían la liberación presináptica de neurotransmisores como el glutamato o el GABA a través de este sistema, lo que permite una regulación fina del procesamiento de la información.<sup>11</sup>

Se cree que las neuronas eferentes principales, como las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, regulan sus aferencias a través del mismo sistema de regulación retrógrado.<sup>16</sup>

Es conocido desde hace décadas el rol de la dopamina en la esquizofrenia. A nivel mesencefálico se asocia a una hiperdopaminergia presináptica, la cual incluso está presente en personas con síntomas prodrómicos y en familiares de primer grado. Esto se asocia a los síntomas psicóticos o positivos de la enfermedad. A nivel cortical se evidencia una hipodopaminergia que se vincula con los síntomas negativos y cognitivos. Estas vías se influyen entre sí, de manera que la disfunción de ambas está vinculada.<sup>16</sup> En la esquizofrenia independiente del consumo de cannabis se han visto alteraciones del sistema endocannabinoide, como aumento de la concentración de anandamida y de los receptores CB1.<sup>16</sup>

La marihuana aumenta la actividad de la dopamina en el área mesolímbica y en el núcleo accumbens. Este efecto sobre el sistema de recompensa cerebral es el responsable de su potencial adictivo.<sup>11, 15</sup>

Actualmente existe cierta preocupación por la concentración de 9 THC y sus consecuencias sobre la salud. Las plantas interiores de cultivo intensivo suelen tener concentraciones más elevadas. Esto en general se asocia al uso de variedades de semillas específicas de la planta hembra creciendo con luz artificial a la que se le evita ser fertilizada por la planta macho.<sup>4, 10</sup>

## Efectos del cannabis sobre el inicio, la evolución y el pronóstico de la esquizofrenia

Previo a entrar en la relación entre consumo de cannabis y esquizofrenia propiamente dicha, vale la pena señalar algunos aspectos.

1. El consumo de marihuana induce síntomas psicóticos. Estos suelen ser transitorios y son sobre todo ideas de persecución, alucinaciones auditivas y visuales. En 1996, Thomas encontró que hasta el 15 % de los consumidores de cannabis experimentan síntomas psicóticos en algún momento.<sup>4, 11, 17</sup> En un trabajo más actual se entrevistaron 571 estudiantes consumidores de cannabis y se controlaron varios factores de confusión y los autores llegaron a la misma conclusión. Es interesante destacar que en un estudio placebo controlado realizado sobre los efectos secundarios del cannabis como antiemético el 5 % presentó ideas paranoides y el 6 %, alucinaciones.<sup>11, 17</sup>

2. El consumo induce psicosis agudas. Esto es válido tanto para las psicosis agudas indiferenciables de una psicosis funcional, como para las psicosis tóxicas. En relación con esta última persiste el debate de si existe o no una «psicosis cannábica» como entidad nosológica diferenciada. Aquellos que son partidarios de su existencia describen que este cuadro se caracteriza por ser más frecuente en varones, con humor expansivo, síntomas de despersonalización, alucinaciones visuales y síntomas confusionales. Entre los elementos que colaboran para su diferenciación están la ausencia de antecedentes familiares y la personalidad previa.<sup>4, 11, 17</sup>

Para explicar la relación entre cannabis y esquizofrenia, históricamente se han planteado diferentes hipótesis.<sup>3, 4, 18</sup>

1. Hipótesis de la automedicación. El consumo se inicia para confrontar y aliviar la sintomatología psicótica. Estos síntomas serían el

aplanamiento afectivo, los síntomas negativos y los efectos secundarios de la medicación. Esta hipótesis retrógrada puede ser eliminada, ya que la mayoría de las investigaciones apoya el sentido inverso, o sea, primero es el consumo y después la esquizofrenia, incluso considerando la presencia de síntomas prodrómicos.<sup>4, 18, 19</sup>

2. El consumo de cannabis se produce en un contexto de policonsumo que es en conjunto responsable de la psicosis. No podría decirse entonces que una sustancia en particular es responsable de la sintomatología psicótica. La mayoría de los autores plantea que, dado que en los estudios se controla la influencia de otras sustancias, esta hipótesis también podría ser descartada.<sup>4, 18</sup>

3. El consumo de cannabis y el desarrollo de la esquizofrenia comparten factores etiológicos. Aunque no existe relación causal comprobada, varios autores plantean que no se puede descartar.<sup>4, 19</sup>

4. El consumo de cannabis es un factor de riesgo que acelera y agrava la esquizofrenia en individuos vulnerables.<sup>3, 4, 18</sup>

5. El consumo de cannabis contribuye de forma única al riesgo de padecer una psicosis, sea este específico o no.<sup>4, 18, 19</sup>

## Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica sobre la asociación entre uso de cannabis y esquizofrenia.

Interesa examinar algunos aspectos, en particular:

1. Los efectos del cannabis sobre el inicio, la evolución y pronóstico de la esquizofrenia.
2. La relación en individuos predispuestos entre consumo de cannabis y edad de debut de esquizofrenia.
3. La relación entre consumo y riesgo de desarrollar la enfermedad, así como la edad de inicio esta, en general y en particular en individuos que no completaron su desarrollo cerebral.

## Material y métodos

La metodología de trabajo consistió en realizar una actualización sobre la literatura de los últimos quince años, tomando el período entre 1999 y 2014, utilizando los descriptores «cannabis», «marihuana», «psicosis» y «esquizofrenia» en las bases de datos Lilacs, Scielo, Pub Med, Cochrane y Google Scholar. Se tomaron solo los trabajos en inglés o español.

## Resultados

Se encontraron 130 trabajos con estos descriptores y se seleccionaron los de mayor relevancia para los objetivos planteados. Se descartaron 89 trabajos por diversas razones, a saber: no se ajustaban al tema de la revisión (por ejemplo, el cannabis no era la sustancia principal); no estaban en ninguno de los dos idiomas de referencia (por ejemplo, trabajos en portugués), o eran anteriores al año 1999 que fue donde se estableció el corte. A partir de allí, se leyeron 43 trabajos, y se utilizaron 35, la exclusión de los últimos 8 trabajos se debió a reiteración de contenidos.

Existen varios trabajos que se centran en los dos últimos planteos mencionados en la sección anterior. Se trata de estudios de cohorte que en general apoyan la relación causal entre consumo de cannabis y psicosis (tabla 1).

El estudio pionero fue publicado en Lancet en 1987 y consistía en una muestra de 45.570 reclutas suecos, a quienes entre los años 1969-1970 se les preguntó sobre su consumo de cannabis. El 9.4 % respondió que consumía cannabis, y el 1.7 % de estos se consideraron altos consumidores (definido como consumo de cannabis en más de 50 ocasiones en la vida). Posteriormente, se realizó un seguimiento a 15 años; en ese momento chequearon en un registro nacional sueco de ingresos, aquellos que fueron por diagnóstico de esquizofrenia. Se calculó el riesgo relativo (RR), que fue de 2.1 (2.1-2.5) para consumidores y de 6 para

**Tabla 1 | Estudios prospectivos sobre uso de cannabis como factor de riesgo de psicosis**

Autores	Diseño	Sujetos (n)	OR (IC 95 %)	Ajustes
Andreasson (1987)	Cohorte de reclutas	45570	2.3 (1.5-3.0)	Antecedentes familiares, enfermedad mental, otros consumos, medio urbano
Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg & Lewis, 2002	Cohorte de reclutas	50053	3.1 (1.7-5.5)	Diagnóstico inicial, coeficiente intelectual (CI), adaptación social, trastornos de conducta, lugar de crianza
Weisser; Knobler; Noy & Kaplan, 2002	Base poblacional	50113	2.0 (1.3-3.1)	CI, adaptación social, trastornos no psicóticos
Arsenault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi & Moffit, 2002	Cohorte de nacimiento (Dunedin)	759	1.8 (1.2-2.6)	Síntomas psicóticos previos, uso de otras sustancias, salud mental social y familiar
Van Os, Bak, Hanssen, Bijl, de Graaf & Verdoux, 2002	Base poblacional			
Henquet, Krabbendam, Spauwen, Kaplan, Lieb, Witchen & Van Os, 2005	Base poblacional	2437	1.7 (1.1-2.5)	Edad, sexo, nivel socioeconómico, medio urbano, predisposición a psicosis, uso de otras drogas

los altos consumidores. Esto sugeriría una relación dosis dependiente. Al ajustar por otros factores de confusión (crecer en entorno urbano, antecedentes familiares de patología mental significativos, enfermedad mental o consumo de otras sustancias al iniciar el estudio), el RR para altos consumidores se redujo a 2.3 (intervalo de confianza [IC] 1-5.3). A pesar de algunas críticas metodológicas realizadas a dicho estudio, los autores concluyen que el consumo de cannabis puede ser un factor de riesgo de esquizofrenia solo en personas vulnerables a desarrollarla.<sup>10, 11, 15, 17-19</sup>

Esta misma cohorte fue retomada a los 27 años y se corrigieron varios de los factores que se les había criticado. Se evaluaron 50.087 reclutas, en los que controlaron el efecto de otros consumos, coeficiente intelectual y rasgos de personalidad previos medidos de

forma indirecta a través de parámetros de integración social. Con estas modificaciones este trabajo es considerado el más potente metodológicamente respecto a la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia. Encontraron entonces 1.4 % de esquizofrenia entre los consumidores frente a 0.6 % en los no consumidores. Al ajustar los factores de confusión encuentran que RR para cualquier consumo fue de 1.5 y para altos consumidores fue de 3 (IC 1.7-5.5), tratándose entonces de una asociación moderada, sobre todo para altos consumidores, específica para esquizofrenia. En definitiva, concluyen que el consumo de cannabis es un riesgo independiente para esquizofrenia.<sup>10, 11, 15, 17-19</sup>

En una cohorte israelí, también de reclutas, se evaluó el riesgo de esquizofrenia vinculado al consumo de drogas, pero no el cannabis en



particular (casi el 36 % consumía cannabis). De 270.000 reclutas tomaron a 50.113 que presentaban trastornos de conducta y los evaluaron a los 5 y a los 11 años. Vale destacar que la metodología es muy similar a la de la cohorte sueca. Encontraron un RR de 2 (IC 1.3-3.1), destacando que se trató de una asociación específica para esquizofrenia, ya que no se asociaba a trastornos afectivos.<sup>15, 17-19</sup>

La cohorte de nacimiento Dunedin de Nueva Zelanda estudió 1037 individuos, primero a la edad de 11 años, como medida de vulnerabilidad a esquizofrenia (autorreporte de síntomas psicóticos) y luego a los 15 y 18 años evaluaban el consumo de cannabis, para finalmente realizar una evaluación a los 26 años en la que se valoraba si codificaba para trastorno esquizofreniforme según el DSM IV. Se concluye que el consumo de cannabis a los 15 años aumenta el riesgo de síntomas psicóticos a los 26 (RR=3.1 IC 0.7-13.3) y que este riesgo es específico. Es pertinente destacar que el consumo más precoz se asocia con el mayor riesgo.<sup>16, 18-21</sup>

Otra cohorte de nacimiento de Nueva Zelanda del año 2003 midió síntomas psicóticos en 1265 niños y los evaluó a los 18 (en este momento se evaluó dependencia al cannabis) y a los 21 años (síntomas psicóticos). Los autores encuentran un RR=2.3 y luego de ajustados los factores de confusión IRR=1.8 (IC 1.2-2,6) para síntomas psicóticos. Estos mismos autores plantean que si a los 18 años se realiza diagnóstico de dependencia de cannabis el riesgo de tener síntomas psicóticos es 3,7 veces mayor que los que no codifican para este diagnóstico.<sup>15, 17-19, 21</sup>

La cohorte holandesa Némesis, del año 2002, un estudio poblacional de 7076 adultos de los que luego se siguieron 4045 durante 3 años, concluye que el consumo basal de cannabis predice la presencia de síntomas psicóticos, la severidad de los síntomas y la necesidad de recibir cuidados por psicosis RR=2.8 (IC 1.2-6.5). Este efecto es dosis dependiente. En palabras de los autores, «el uso de cannabis es un factor de riesgo independiente para la emergencia de psicosis en individuos sanos,

y que aquellos con una vulnerabilidad para desarrollar trastornos psicóticos son particularmente sensibles a sus efectos, con el resultado de una mala evolución».<sup>11, 17-19, 21</sup>

En una cohorte Alemana relativamente reciente, del año 2005, se evaluaron 2137 personas sanas entre 14 y 24 años y se realizó un seguimiento a 4 años. Los autores concluyen que el uso de cannabis en la línea de base aumenta la incidencia de síntomas psicóticos, sobre todo en aquellos con una predisposición a la psicosis. Este aumento del riesgo se evidenció en aquellos jóvenes que habían usado cannabis en más de 5 ocasiones RR=1.5 (IC 1.1-2.1).<sup>11, 17, 19, 20</sup>

Consideraremos ahora la asociación entre cannabis y psicosis en relación con los criterios de causalidad de Bradford Hill: temporalidad, dosis-respuesta, fuerza y dirección de la asociación, y especificidad.<sup>17, 20</sup>

– Hay una asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, aunque la fuerza de la asociación es leve a moderada, RR 2. Esto sin dejar de considerar que hubiera otras variables de confusión.<sup>17-19</sup>

– La secuencia temporal es: primero consumo después psicosis, pero se debe recordar la dificultad para medir los síntomas prodrómicos.<sup>15, 17</sup>

– Hay una clara relación dosis-riesgo y precocidad del consumo-aumento del riesgo.<sup>11, 15, 17-19</sup>

– Parece ser una asociación específica.<sup>17, 18</sup>

– Parece existir una plausibilidad biológica.<sup>17, 18</sup>

Sin embargo, hay autores que cuestionan lo anterior y al hacer una revisión del tema incluyendo los trabajos mencionados concluyen que no hay evidencia de que el cannabis influya en la salud psíquica del individuo y que incluso podría ser al revés, o sea, que son los trastornos psíquicos los que llevan al consumo de cannabis.<sup>17, 18</sup>

Este autor y otros refieren que si el cannabis fuera un factor de riesgo para esquizofrenia, entonces la incidencia de esta debería haber aumentado desde la década del 70 en adelante.<sup>17-19</sup> En un estudio de cohortes australiana desde esa década no se pudo encontrar esta asociación.<sup>17, 19</sup> Tampoco en otro

estudio británico de la década del noventa.<sup>19</sup> Sin embargo, estudios más recientes con cohortes de nacimiento suizos y británicos sugieren que estaría aumentada la incidencia de esquizofrenia en áreas marginales y que habría una ligera tendencia al predominio en varones, quienes tienen mayor prevalencia de consumo que las mujeres.<sup>17, 19</sup>

También se plantea que hay aspectos metodológicos de los trabajos que podrían estar influyendo en las conclusiones, como pueden ser la dificultad para valorar los prodromos de la esquizofrenia, que el consumo mantenido de cannabis *per se* desencadene episodios psicóticos agudos, factores etiológicos comunes, personalidad premórbida y factores sociales.<sup>17</sup>

Por lo tanto, se puede concluir que el consumo es un factor de riesgo en individuos vulnerables para la psicosis desde el punto de vista biológico o social, aunque no es condición ni necesaria ni suficiente para ser causa de esquizofrenia.<sup>17, 20</sup>

## Mecanismos neurobiológicos

En cuanto a los mecanismos biológicos que explicarían esta relación (o factor de riesgo), ya se ha mencionado que el consumo de cannabis interacciona con el sistema dopaminérgico y por lo tanto podría favorecer la psicosis, ya que el sistema endocannabinoide estaría involucrado en la fisiopatología de esta.<sup>11, 15-17</sup>

Los datos experimentales que apoyan el rol de los cannabinoides en la psicosis se pueden agrupar de la siguiente forma:

**Estudios genéticos.** En la esquizofrenia habría un polimorfismo del gen que codifica el receptor CB1.<sup>17</sup> En trabajos recientes se plantea que la interacción gen-ambiente entre cannabis y el polimorfismo Val Met del gen que codifica la COMT (catecol-O-metiltransferasa) estaría implicada en el desarrollo de esquizofrenia en algunos individuos. La COMT es una enzima fundamental en el metabolismo de la dopamina.<sup>9, 20-22</sup> Algunos trabajos como el de

Caspi et al. apoyan que la aparición de psicosis en fumadores de cannabis está mediada por ese polimorfismo.<sup>20, 22, 23</sup> Otros trabajos no encuentran esa relación.<sup>20, 23</sup> En el trabajo de Gutiérrez et al. este efecto modulador solo se encuentra en las mujeres.<sup>22</sup> Por lo dicho, se puede concluir que esta interacción entre el cannabis y el polimorfismo de la COMT en relación con la susceptibilidad para esquizofrenia podría existir, pero probablemente esté mediada por otros factores genéticos y ambientales. Resta seguir investigando.<sup>20, 21, 23</sup>

**Estudios de anatomía patológica.** Aumento de los receptores CB1 en la corteza de esquizofrénicos.<sup>9, 16, 17</sup>

Aumento de los niveles de anandamida en líquido cefalorraquídeo de esquizofrénicos.<sup>9, 16, 17</sup>

Los agonistas CB1 producen efectos cognitivos y perceptivos similares a los que se ven en la psicosis.

La administración intravenosa de THC produce tanto en esquizofrénicos como en sujetos control síntomas negativos, positivos y cognitivos similares a la psicosis.<sup>17, 20</sup>

## Relación entre edad de inicio del consumo y esquizofrenia

Son varios los trabajos que se han ocupado de este tema.

En un trabajo australiano del año 2010, que incluyó 997 personas con diagnóstico de psicosis del espectro esquizofrénico, se revisó la relación entre la edad de inicio de la psicosis y el tiempo previo de exposición al cannabis. Los autores detectaron una relación temporal directa entre edad de inicio del consumo de cannabis y edad de inicio de la psicosis. La tendencia es a adelantar en aproximadamente 7 a 8 años el debut de la psicosis. Sin embargo, este grupo no constató que esta vulnerabilidad aumentada se asociara a ninguna edad en particular, ya que no hallaron diferencias entre los que iniciaron el consumo a los 12 y a los 19.<sup>20, 24</sup>

En un estudio holandés de base poblacional se entrevistaron 133 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, de los cuales 70 eran consumidores de cannabis. Los autores encontraron que la media de edad del primer episodio psicótico en consumidores de cannabis fue 22.3 años, mientras que en los no consumidores fue de 29.9 años, siendo la diferencia media de 7.5 años (IC 4.7-10.4). En cuanto a los primeros síntomas de disfunción sociolaboral, la mediana de edad de usuarios fue 18.1 años y de 27.7 para no usuarios, con una diferencia de 9.3 años (IC 6.2-12.5). Finalmente, para los síntomas negativos la mediana de edad de inicio para los consumidores fue de 23.7 años y para los no consumidores, de 38.4 años, con una diferencia de 14.7 (IC 5.6-23.8).<sup>25</sup> Los autores encuentran que en cuanto a la edad de inicio sus hallazgos son acordes con los de otros trabajos. En cuanto a la causa de esta relación, las líneas de investigación apoyan la posibilidad de que el cannabis haga manifiesta la enfermedad en personas genéticamente predisuestas.<sup>25</sup>

Häfner elige una muestra de 232 individuos en Alemania con un primer episodio de esquizofrenia y los evalúa en retrospectiva. De estos toma una muestra representativa de 115 individuos y los sigue durante 5 años. Encuentra que la edad de inicio promedio de la psicosis es 7 años antes en los consumidores, y encuentra un vínculo temporal entre debut de la enfermedad e inicio del consumo.<sup>15</sup>

Otro trabajo que toma una muestra en Londres de 99 pacientes con un primer episodio psicótico<sup>26</sup> encuentra que el consumo de cannabis adelanta la edad de inicio de la psicosis y la aparición de los pródromos. Entre el primer consumo y el inicio de la psicosis, el tiempo transcurrido en general es de 6 años, siendo la mediana de edad para los consumidores de 21.97 (desvío estándar (SD) 5.80), mientras que para los no consumidores la mediana de edad de debut es de 27,12 (SD 10.68). En cuanto a la edad de aparición de los pródromos, la mediana para los consumidores fue de 21.22 (SD 6.04) y para los no consumidores de 26.35 (SD 10.62). El no abandonar el consumo luego

del diagnóstico se asoció a la edad de inicio de consumo temprana. La mediana de edad de inicio de consumo para los consumidores persistentes fue 14.53 años (SD 1.94) y para los que abandonaron, 17.39 años (SD 4.19). Los autores también destacan el predominio marcado del sexo masculino.<sup>26, 27</sup>

Se plantea que esta asociación podría deberse a que durante la adolescencia, que es cuando en general se inicia el consumo de cannabis, el sistema endocannabinoide alcanza su máximo desarrollo.<sup>9, 28</sup> En este momento se producen una serie de cambios vinculados a la poda y eliminación de conexiones innecesarias y a la selección de conexiones y vías útiles para la edad adulta. Podría postularse que el cannabis afecta este proceso madurativo normal. Al interactuar con el receptor CB1, altera la liberación de glutamato, generando posibles efectos neurotóxicos y defectos estructurales, interfiriendo así con la maduración normal, entre otros, de la corteza prefrontal.<sup>28</sup>

Son numerosas las revisiones que coinciden en que la asociación entre cannabis y esquizofrenia empeora el pronóstico de la enfermedad. Los primeros episodios son más tempranos, hay más recaídas, rehospitalizaciones más frecuentes, menor adherencia al tratamiento y a los neurolepticos. Para algunas de estas afirmaciones las muestras han sido pequeñas y por lo tanto no han alcanzado relevancia estadística.<sup>4, 9, 15, 17, 26, 27, 29</sup>

Incluso se ha mencionado que si la adherencia al tratamiento es buena, el efecto negativo del cannabis sobre las recaídas es mayor.<sup>16</sup> Otros autores señalan que si luego de realizado el diagnóstico el consumo cesa, en los primeros dos años, disminuye el número de hospitalizaciones y su duración, así como la desorganización del pensamiento.<sup>26</sup> En este mismo sentido Núñez Domínguez plantea que si el consumo disminuye o cesa aumenta la adherencia terapéutica, disminuyen las conductas de riesgo y mejora la evolución de la enfermedad.<sup>27</sup> En su trabajo el autor compara si usar antipsicóticos atípicos versus típicos mejora el cumplimiento del tratamiento y aumenta el abandono del



consumo, y encuentra que el uso de atípicos lleva a una disminución del consumo cercana a la significación estadística.<sup>27</sup>

En una revisión sobre las razones subjetivas para consumir cannabis, una vez instalada la enfermedad, el mantener actividad social, regular el estado de ánimo y aliviar la ansiedad fueron las citadas con mayor frecuencia.<sup>30</sup>

De igual modo se plantea que el consumo de cannabis puede aumentar los síntomas positivos.<sup>17</sup> Häfner encuentra un aumento significativo de síntomas positivos a 5 años.<sup>15</sup>

Al evaluar una muestra de 119 pacientes a partir del primer episodio psicótico durante un período de 5 años, se encontró que aquellos que tenían un consumo significativo de cannabis tenían más síntomas positivos. De aquellos sin historia de consumo de cannabis previa, a los 5 años solo el 23 % presentaba síntomas positivos (RR 1), en contraste con el 33 % de los que consumían al debut de la enfermedad, pero no posteriormente (RR ajustado 1.61 IC 0.35-7.58) y el 56.3 % de los que consumían al debut de la enfermedad y a los 5 años (RR ajustado 3.67 IC 1.12-12.07). Además, los síntomas fueron de mayor severidad.<sup>29</sup>

En un trabajo más reciente se compararon 160 individuos diagnosticados con psicosis no afectiva y consumo de cannabis comórbido con 167 individuos diagnosticados con psicosis no afectiva y otros consumos de sustancias, y los siguieron durante 2 años. En cuanto a la comparación con otros consumidores, no se diferenciaron en cuanto a síntomas positivos, pero sí hubo diferencias significativas en cuanto a ser más jóvenes, tener peor adherencia al tratamiento, tomar menos alcohol y tener menos síntomas negativos.<sup>31</sup> No se encontró que el uso de cannabis se asociara a más gravedad de síntomas positivos, ni tampoco en relación con la dosis. El aumento de la dosis consumida se asoció a peor funcionamiento psicosocial. Los autores asignan estos hallazgos a diferencias metodológicas. Concluyen que el efecto del cannabis en este grupo de pacientes no es específico, sino que se trata más bien de un impacto variable, que no se puede detectar con las medidas específicas utilizadas en este

estudio.<sup>31</sup> Otros autores encuentran también que, una vez establecida la psicosis, el mayor impacto de continuar consumiendo cannabis es sobre el funcionamiento social, y al igual que en el trabajo anterior se concluye que esta contribución es relativamente modesta.<sup>32</sup>

En cuanto a los síntomas negativos, aunque existen algunos trabajos dispares, dos metaanálisis del año 2006 apoyan que el consumo de cannabis se asocia a menos síntomas negativos, aunque no es claro si esto se debe a que el consumo alivia los síntomas negativos o a que los esquizofrénicos consumidores son los de mejor funcionamiento y mayores habilidades sociales.<sup>15, 17</sup>

En una revisión de Cochrane sobre los efectos del cannabis en la esquizofrenia,<sup>10</sup> encontraron que la mayoría de los trabajos no cumplía con los criterios de selección. Seleccionan un trabajo de Edwards et al. del año 2006, en el que a un grupo de 47 individuos usuarios de cannabis en un primer episodio psicótico se los aleatorizó a 2 tipos de intervención: una de tipo convencional, y la otra incluyendo aspectos motivacionales, evaluación del estadio de cambio y terapia cognitivo comportamental.<sup>9</sup> No se encontraron diferencias en los resultados entre los dos grupos, aunque vale destacar que se trató de una muestra pequeña. En un trabajo más reciente en que vuelven a compararse el tratamiento convencional y otro incluyendo aspectos motivacionales y terapia cognitivo comportamental, se concluye que aquellos que recibieron tratamiento especializado tuvieron más consultas en emergencia y más ingresos, aunque de menor duración. Esto podría reflejar una mejor calidad de tratamiento y por lo tanto, intervenciones más precoces, aunque no es posible descartar el propio estresor que representa este tipo de tratamiento como un efecto adverso.<sup>33</sup>

Algunos autores plantean peores resultados académicos, funcionamiento social y funcionamiento neurocognitivo (motivación y planificación) en los esquizofrénicos consumidores de cannabis.<sup>9</sup>

Al estudiar las diferencias en las funciones neurocognitivas entre esquizofrénicos no consumidores y consumidores de importantes cantidades, se concluye que los últimos tienen un déficit en la atención sostenida, y un patrón de respuestas impulsivas a las tareas.<sup>34</sup> Ambos grupos presentan los trastornos neurocognitivos típicos de la esquizofrenia. Otros trabajos señalan que el efecto acumulativo de la exposición a cannabis altera la cognición, pero solo si el consumo persiste, lo que sugiere que este efecto puede ser reversible.<sup>35</sup>

## Conclusiones y comentarios

El consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo para individuos vulnerables a la psicosis; esta vulnerabilidad puede ser tanto biológica como ambiental. De todos modos no es condición necesaria ni suficiente para plantear una relación causal clara.<sup>17, 20</sup>

Existiría un efecto sobre la edad de inicio de la enfermedad, que se adelantaría por varios años, 6 a 7, para la mayoría de los autores.<sup>15, 23-25</sup>

En cuanto a la evolución y el pronóstico, aunque la mayoría de los autores coincide en que el efecto del cannabis es deletéreo, la fuerza de la asociación es leve a moderada, e incluso en algunos trabajos recientes no se ha podido reproducir el efecto sobre algunos parámetros.<sup>4, 9, 15, 17, 25, 26, 30-32</sup>

En cuanto a los aspectos neurobiológicos, los cannabinoides exógenos son ligandos del sistema endocannabinoide. Se ha hecho evidente en los últimos años el rol de este sistema en regiones del sistema nervioso vinculadas a la etiopatogenia de la esquizofrenia y a los circuitos de recompensa cerebral, con traducción clínica en el vínculo entre psicosis y cannabis. Resta seguir investigando esta compleja interacción.<sup>11, 12, 16</sup>

Si bien este trabajo es una revisión amplia de la literatura para la temática, con criterios objetivos para la selección de estudios, no es estrictamente una revisión sistemática,

lo cual constituye una limitación para las conclusiones.

En relación con la legislación vigente y considerando que en Uruguay, antes de su entrada en vigencia, el cannabis era la sustancia ilegal más consumida y la edad de inicio del consumo, la adolescencia,<sup>5</sup> puede precisarse:

- La necesidad de elaborar estrategias preventivas en los adolescentes, para retardar el inicio del consumo a edades en que el riesgo haya disminuido, que es justamente el grupo etario que la legislación no contempla.
- La importancia de prevenir desde la clínica a aquellas personas con factores de riesgo conocidos para desarrollar la enfermedad sobre el riesgo adicional evitable que podría representar el consumo de cannabis.
- La importancia de trabajar con las personas ya diagnosticadas con esquizofrenia y su entorno sobre los beneficios de la abstinencia de cannabis en su situación.

## Referencias bibliográficas

1. Ley 19172 Marihuana y sus derivados. Uruguay 2014. Disponible en: <[http://archivo.presidencia.gub.uy/sci/leyes/2013/12/cons\\_min\\_803.pdf](http://archivo.presidencia.gub.uy/sci/leyes/2013/12/cons_min_803.pdf)>. (Consulta: set. 2014.)
2. **Alfonzo Bello L.** Epidemiología, factores etiológicos y modelos asistenciales en patología dual. 2014: [29pp]. Disponible en: <<http://umh1946.edu.umh.es/wp-content/uploads/sites/172/2016/02/PMD-Patolog%C3%ADa-Dual-Epidemiolog%C3%ADa-factores-etiol%C3%B3gicos-y-modelos-asistenciales.pdf>>. (Consulta: my. 2014).
3. **Large M, Swapnil S, Compton M, Slade T, Nielssen O.** Cannabis use and earlier onset of psychosis. Arch Gen Psychiatry. February 2011; 68(6):[555-561]. Disponible en: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=211301>>. (Consulta: ag. 2014).

4. **Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida J, Secades-Villa R, García-Portilla P.** Cannabis y Salud Mental. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39(3):180-90.
5. Junta Nacional de Drogas. Presidencia de la República. Uruguay. Quinta Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas. Informe de Investigación. Mayo 2012; [62 pp]. Disponible en: <[http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v\\_enc\\_hogares\\_2011.pdf](http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v_enc_hogares_2011.pdf)>. (Consulta: set. 2014.)
6. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Core interventions in the treatment, and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated edition). NICE Clinical Guideline, N° 82. Leicester (UK): British Psychological Society; 2009.
7. **Roncero C, Barral C, Grau-López L, Esteve O, Casas M.** Patología Dual: esquizofrenia. Protocolos de intervención. 2010: [67pp] Disponible en: <[http://www.patologiadual.es/docs/protocolos\\_patologiadual\\_modulo3.pdf](http://www.patologiadual.es/docs/protocolos_patologiadual_modulo3.pdf)>. (Consulta: set. 2014.)
8. **Vicente N, Díaz H, Ochoa E.** Consumo de sustancias en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatria.com* 2001; 5 (4) [8pp] Disponible en: <<http://www.psiquiatria.com/revistas/index.php/psiquiatriacom/article/viewFile/412/394>>. (Consulta: set. 2014.)
9. **Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R.** Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32 (Suppl I): S41-45.
10. **McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D et al.** Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Issue 7, Art. N.º CD004837. DOI:10.1002/14651858.CD004837.pub3
11. **Lorea I, Landa N, Tirapu-Ustárroz J, Lopéz-Goñi JJ.** Cannabis, cerebro y adicción. *Rev Esp Drogodependencias* 2005; 30(1-2):104-127.
12. **Robert Segarra A, Torres-Giménez A, Tejero-Pociello C, Campo López C, Pérez de los Cobos J.** Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastor Adict* 2006; 8(3):148-54.
13. **Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak, JEC, Moreira FA, Guimarães FS.** Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(4):421-429.
14. **Zuardi AW.** Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(3):271-280.
15. **Häfner H.** Psychosis and *cannabis*. *Rev Psiq Clín* 2005; 32(2):53-67.
16. **Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C.** ¿Media la dopamina los efectos psicóticos del *cannabis*? Revisión e integración de los hallazgos a través de las disciplinas. *Psiquiatr Biol* 2012; 19(Supl 1):49-58.
17. **Arias Horcajadas F.** Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Adicciones* 2007; 19(2):191-203.
18. **Smit F, Bolier L, Cuijpers P.** Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004; 99(4):425-430.
19. **Hall W, Degenhardt L.** Uso del cannabis y riesgo de desarrollar un trastorno psicótico. *World Psychiatr (Ed Esp)* 2008; 6(2):68-71.
20. **Sewell RA, Skosnik PD, García-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC.** Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(Suppl 1):15-35.
21. **Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J.** The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31(3):608-612.
22. **Gutiérrez B, Rivera M, Obel L et al.** Variability of the COMT gene and modification of the risk of schizophrenia

- conferred by cannabis consumption. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; 2(2):89-94.
23. **Costas J, Sanjuán J, Ramos-Ríos R et al.** Interaction between COMT haplotypes and cannabis in schizophrenia: A case-only study in two samples in Spain. *Schizophr Res* 2011; 127(1-3):22-27.
  24. **Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA.** Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7 to 8- year trend. *Schizophr Bull* 2013; 39(2):251-254.
  25. **Veen ND, Selten J, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS.** Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3):501-506.
  26. **Leeson VC, Harrison I, Ron MA, Barnes TR, Joyce EM.** The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38(4):873-880.
  27. **Núñez Domínguez LA.** Uso de neurolépticos atípicos en esquizofrénicos consumidores de cannabis. *Adicciones* 2001; 13(1):67-73.
  28. **Bossong MG, Niesink RJ.** Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010; 92(3):370-385.
  29. **Grech A, van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM.** Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005; 20(4):349-353.
  30. **Gómez Pérez L, Santacana AM, Bergé Baquero D, Pérez-Solá V.** Revisión sistemática de las razones y efectos subjetivos del consumo de cannabis en pacientes con trastornos psicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42(2):83-90.
  31. **Barrowclough C, Emsley R, Eisner E, Beardmore R, Wykes T.** Does change in cannabis use in established psychosis affect clinical outcome? *Schizophr Bull* 2013; 39(2):339-348.
  32. **Faber G, Smid HG, Van Gool AR, Wunderink L, van den Bosch RJ, Wiersma D.** Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(5):632-638.
  33. **Hjorthøj CR, Orlovska S, Fohlmann A, Nordentoft M.** Psychiatric treatment following participation in the CapOpus randomized trial for patients with comorbid cannabis use disorder and psychosis. *Schizophr Res* 2013; 151(1-3):191-196.
  34. **Lev-Ran S, Segev A, Braw Y, Levkovitz Y.** Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *Eur Psychiatry* 2012; 27(5):365-368.
  35. **Rabin RA, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, George TP.** Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013; 206(2-3):158-165.