

C. Roncero
F. Collazos
S. Valero
M. Casas

Consumo de cannabis y desarrollo de psicosis: estado actual

Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

El cannabis es la droga ilegal más consumida en España. La disminución de la percepción de riesgo y el aumento del consumo, principalmente en la población adolescente, son fenómenos emergentes en la actualidad. Es conocida la influencia negativa del uso de cannabis sobre el curso y pronóstico de la enfermedad en los pacientes esquizofrénicos consumidores. Sin embargo, es controvertida la relación entre el consumo y el desarrollo de psicosis esquizofrénica o síntomas psicóticos prolongados. Su estudio ha sido abordado mediante la evaluación de cohortes en las que se realiza un seguimiento de muestras de la población y se evalúa la influencia del consumo de cannabis en el desarrollo de psicosis o esquizofrenia. Además de la clásica cohorte sueca, descrita por Andreasson et al. en 1987, en los últimos años han aparecido seis trabajos de seguimiento. Con los datos aportados por todos estos estudios se confirma que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis, ya que hay una relación temporal y de dosis-respuesta y se confirma que existe gran influencia en el desarrollo de síntomas psicóticos del inicio del consumo en edades tempranas. El consumo de cannabis puede duplicar el riesgo de desarrollar esquizofrenia en población vulnerable, e incluso hay trabajos que apuntan su contribución como factor causal. Con los conocimientos actuales es necesario alertar a la población acerca de la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis.

Palabras clave:
Cannabis. Psicosis. Dependencia. Vulnerabilidad.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(3):182-189

Cannabis consumption and development of psychosis: state of the art

Cannabis is the most widely used illegal drug in Spain. Currently, its use is on the rise as risk perception is decreasing, primarily among young people. It is well

known that cannabis negatively influences course and prognosis in schizophrenic patients. However, the relationship between cannabis use and development of a psychotic or schizophrenic disorder remains controversial. The study of this topic has been approached using longitudinal cohort studies, which study cannabis use and psychotic or schizophrenic disorders. In addition to the classic Swedish conscript study published by Andreasson et al. 1987, during the past years, six more longitudinal cohort studies have been published. The data demonstrate that there are both temporal and dose-response relationships, and that early initiation of cannabis use is highly correlated with the development of psychotic symptoms. Cannabis consumption can increase the risk of developing schizophrenia in a vulnerable population two-fold, to the extent that some studies suggest a causal relationship. The current knowledge base makes it necessary to warn the population about the relationship between cannabis use and the development of psychosis.

Key words:
Cannabis. Psychosis. Dependence. Vulnerability.

INTRODUCCIÓN

El cannabis es un producto que tiene más de 60 sustancias activas y es la droga ilegal más consumida en España. Su uso es una cuestión de plena actualidad ya que su consumo está aumentando, según los datos aportados por el observatorio para el Plan Nacional sobre Drogas¹ (tabla 1). El consumo ha crecido de forma importante en el período 1995-2001. El consumo aumentó en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Los mayores incrementos relativos se observaron en el grupo de 40-64 años, donde aumentó 4,6 veces, y en el de 15-19 años, con un aumento 1,8 veces superior.

El incremento se ha producido en la prevalencia de consumo cuando se valoran todos los intervalos temporales. En relación al consumo acumulado, definido como alguna vez en la vida, se detecta que la prevalencia más elevada aparece en el grupo de 20-24 años (40,1% en 2001). Si se valora la población de 15 a 64 años el consumo es mayor en varo-

Correspondencia:
Carlos Roncero Alonso
Servicio de Psiquiatría
Escuela de Enfermería, 5.ª planta
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Paseo Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Correo electrónico: croncero@vhebron.net

Tabla 1
Prevalencias de consumo de cannabis en los años 1997 y 2001 en población de 15 a 64 años

Frecuencia de consumo	1997	2001
Alguna vez en la vida	13,5%	24,4%
En los últimos 12 meses	6,8%	9,9%
En los últimos 30 días	3,1%	6,5%
Consumo diario (en los últimos 12 meses)	0,7%	1,6%
Consumo semanal	2,8%	4,5%

Fuente: Plan Nacional sobre Drogas (2003).

nes, aunque las diferencias actuales de género (tabla 2) son menores que las detectadas en el pasado. Estas diferencias se reducen en la población adolescente y joven, ya que el menor cociente entre la prevalencia de consumo de hombres y mujeres se detecta en el grupo de 15-24 años (1,4 veces). La desigualdad entre sexos se redujo en el período 1995-2001 como consecuencia de que el incremento del consumo fue mayor en las mujeres (donde aumentó 1,9 veces) que en los hombres (1,7 veces).

Si se considera el consumo en los últimos 12 meses, la prevalencia más alta se observó en el grupo 15-19 años (21,5%). La diferencia de género disminuye con la edad, resultando mínima en el grupo de 15-19 años, sólo 1,4 veces mayor en los hombres. La prevalencia del consumo reciente en los últimos 30 días también aumentó, pasando del 3,1% (1995) al 6,5% (2001). El aumento se produjo en todos los grupos de edad y en ambos sexos, siendo mayor en mujeres y en los grupos de 40-64 y de 15-19 años. La desigualdad sexual relativa descendía claramente con la edad.

Por todo lo descrito se puede afirmar que en los últimos años en España se ha producido un aumento importante de la experimentación con cannabis, principalmente entre los más jóvenes y entre las mujeres. Como se ha señalado, en los distintos indicadores de consumo la desigualdad relativa de los sexos

Tabla 2
Prevalencias de consumo en población de 15-64 años, según género

Frecuencia de consumo	Varones	Mujeres
Alguna vez en la vida	31,9%	16,9%
Últimos 12 meses	13,8%	5,9%

Fuente: Plan Nacional sobre Drogas (2003).

disminuye con la edad. En nuestro medio se están describiendo casos de claros efectos adversos relacionados con el consumo de esta sustancia². El incremento del consumo y de sus consecuencias también se refleja cuando se estudian los indicadores de tratamiento, ya que se detecta un aumento de la demanda asistencial relacionada con el cannabis¹, fenómeno que también ha sido descrito recientemente en otros países europeos³. En España, considerando exclusivamente los casos sin tratamiento previo, el cannabis supone el 16,9% de las demandas de ingreso¹. Además del consumo hay que señalar que la concentración de sustancia activa puede estar aumentando^{4,5}. En Europa esto podría estar relacionado con la producción propia mediante técnicas hidropónicas intensivas⁶.

La percepción de riesgo, especialmente en la población más joven, es mucho menor que con otras drogas¹. Además, en esta población el incremento del consumo se conoce hace años⁷. Estos factores pueden explicar porque en nuestra sociedad se está banalizando el consumo de cannabis, lo que se puede ver favorecido por la potente industria de venta de productos relacionados con el mismo.

Se conoce que el consumo de cannabis tiene consecuencias sobre la salud, como son la producción de disforia, alteraciones conductuales y que el consumo continuado produce dependencia de la sustancia, peor desarrollo escolar, alteraciones psicopatológicas y conducta antisocial. Se ha relacionado con empeoramiento en la educación, reducción de la productividad y con el incremento del riesgo de uso de otras sustancias⁵. El consumo agudo de Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) en voluntarios sanos, sin historia de abuso de cannabis, produce síntomas similares a los positivos y negativos de la esquizofrenia, alteraciones en la percepción, aumento de la ansiedad, euforia, alteraciones en el recuerdo inmediato y diferido de palabras y en tareas de reconocimiento, empeora la ejecución en test de distraibilidad, fluencia verbal y memoria de trabajo. Estos datos indican que el Δ -9-THC produce un amplio rango de síntomas transitorios, conductuales y déficit cognitivos que en voluntarios sanos remedan algunos aspectos de las psicosis endógenas⁸. No hay duda de que en la intoxicación pueden aparecer síntomas psicóticos^{8,9} y que el consumo de cannabis produce recaídas y empeora el curso en los pacientes esquizofrénicos ya diagnosticados^{10,11}. También se ha relacionado con el comienzo a menor edad de dicha enfermedad¹². En nuestro medio se ha descrito que el consumo de cannabis es un buen factor predictor de recaídas en esquizofrénicos¹³.

RELACIÓN ENTRE CANNABIS Y PSICOSIS

No está resuelta la polémica cuestión de la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis. Posiblemente la relación entre ambos se debe encuadrar dentro de un modelo polifactorial en el que existe una interacción genéticoambiental^{14,15}. La demostración experimental consistiría en administrar cannabis, o distintas dosis de esta sustancia, a un grupo de sujetos y compararlo con otro grupo igual que no la recibiera, manteniendo el resto del am-

biente exactamente igual. Sin embargo, esto no es viable y es éticamente inaceptable. Por esta razón, para explicar la naturaleza de la relación, el único recurso metodológico disponible son los estudios correlacionales que detecten la relación entre su consumo y la aparición de psicosis o síntomas psicóticos permanentes. Se han planteado diversas estrategias para dilucidar esta cuestión (tabla 3), aunque la más frecuente y fundamental es el seguimiento de cohortes durante períodos prolongados, desde las primeras etapas del nacimiento^{16,17}, la niñez¹⁸, desde la adolescencia¹⁹ o el inicio de la juventud^{20,21}. También se ha planteado el seguimiento de muestras estratificadas representativas de la población²² o el seguimiento de cohortes de riesgo para desarrollar psicosis y valorar la influencia del cannabis en su aparición²³, aunque es controvertido definir qué grupos de riesgo o vulnerables se deben estudiar. Sin embargo, los estudios longitudinales, de seguimiento de cohortes, no están exentos de problemas metodológicos, ya que es necesario controlar los factores de confusión como pueden ser el consumo de otras sustancias, contexto urbano, características sociodemográficas, étnicas, la existencia de otros trastornos psicopatológicos o de otros factores de riesgo, etc.

Otra posible estrategia, complementaria con las anteriormente citadas, para realizar una adecuada aproximación a la relación entre el uso de cannabis y el desarrollo de trastornos psicóticos es el estudio de la incidencia y prevalencia de psicosis a lo largo de diversas décadas. Se ha realizado algún trabajo utilizando esta aproximación²⁴ que también ha sido criticada, dado que se deben comparar datos administrativos de registros de enfermedad realizados con décadas de diferencia, con lo que esto pudiera influir en la fiabilidad de los registros realizados en épocas preinformáticas. Además, los datos no son concordantes y existen discrepancias, ya que algunos estudios apuntan que la incidencia y prevalencia de esquizofrenia se mantienen estables²⁴ y, sin embargo, en otros se describe que están aumentando²⁵.

Tabla 3

Estrategias utilizadas en el estudio de la relación consumo de cannabis y psicosis

Estudios específicos

Población general

Reclutas

Muestras estratificadas

Niños

Población de riesgo

Adolescentes

Jóvenes

Estudiantes

Estudios no específicos

Muestras de reclutas

Tabla 4

Posibles sesgos en los estudios de cohortes

Consumo de otras sustancias

Presencia de otros trastornos psiquiátricos

Sistema de evaluación del consumo: mayoritariamente autoinformes

Secuencia temporal

Selección de la muestra

Factores de confusión: rasgos de personalidad

Para definir la relación de causalidad entre la exposición a una sustancia y el desarrollo de una enfermedad se utilizan distintos criterios causales¹⁴. Deben citarse los criterios de Hill (1965)²⁶, que incluían la consistencia, la especificidad, el gradiente biológico, la temporalidad, la coherencia, la plausibilidad y la fuerza. Sin embargo, la temporalidad es la condición *sine qua non* y el gradiente biológico, o la influencia de la dosis, parece fundamental. Hay diversos sesgos que pueden influir en la detección de la relación de causalidad (tabla 4), y en la actualidad es difícil hablar sólo de causas necesarias o suficientes, sino que se debe plantear como un conjunto de causas componentes.

ESTUDIOS ESPECÍFICOS DE SEGUIMIENTOS DE COHORTES

Para intentar resolver algunos de estos problemas, especialmente el de la temporalidad y el del consumo de la sustancia previo a el desarrollo de la psicosis, se han estudiado diversas cohortes de pacientes. La primera fue publicada en la década de 1980²⁰, en la que se siguió una cohorte sueca. En los últimos años han aparecido seis estudios de seguimiento de cohortes diseñados para evaluar el desarrollo de psicosis o síntomas psicóticos en consumidores de cannabis (tabla 5): un nuevo informe de datos de la cohorte sueca²¹ y

Tabla 5

Estudios específicos recientes de seguimiento de cohortes

Autor	País	Año	Personas incluidas	Personas que finalizan	Años de seguimiento
Zammit et al.	Suecia	2002	50.087	45.570	27
Van Os et al.	Holanda	2002	7.076	4.848	3
Arsenault et al.	Nueva Zelanda	2002	1.037	995	15
Fergusson et al.	Nueva Zelanda	2003	1.265	1.053	21
Stefanis et al.	Grecia	2004	11.048	3.500	19
Henquet et al.	Alemania	2005	3.021	2.434	4

trabajos de otras cinco nuevas cohortes, una procedente de Holanda²², dos cohortes distintas procedentes de Nueva Zelanda^{16,18}, una cohorte griega¹⁷ y una alemana²⁷. Además se han publicado trabajos con muestras de pacientes no diseñadas específicamente con este propósito¹⁹.

El primer trabajo realizado con el propósito de valorar sistemáticamente la aparición de trastornos psicóticos en relación con el consumo de cannabis se realizó en Suecia con una cohorte de reclutas²⁰. En los años 1969 y 1970 se evaluaron todos los reclutas suecos nacidos entre el año 1959 y 1961 (50.465 sujetos en total). De ellos se excluyeron el 2-3%, ya que fueron exentos del reclutamiento. A los que se reclutaron se les administró un cuestionario sobre datos epidemiológicos y psicosociales generales y un segundo cuestionario sobre el uso de drogas, tipos de consumo, etc., que rehusó contestarlo el 7%. La cohorte fue seguida durante 15 años hasta 1983. Se obtuvieron los datos de todos los ingresos psiquiátricos. Se detectaron 274 personas con diagnóstico de esquizofrenia. Al analizar los datos se controlaron 11 variables. La variable que mejor predecía el desarrollo de psicosis era la existencia de un diagnóstico psiquiátrico en el momento del reclutamiento. El consumo de cannabis también se identificó como predictor y estaba relacionada la cantidad consumida con el riesgo de desarrollar esquizofrenia. El riesgo relativo de desarrollar esquizofrenia en el grupo que usaba cannabis era de 2,4. Sin embargo, el riesgo se incrementaba con el nivel de consumo, siendo la *odds ratio* (OR) de 3 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,6-5,5) en los consumidores de 11 a 49 veces y de 6 (4,0-8,9) en los consumidores de más de 50 veces a lo largo de su vida.

Los autores concluyen que hay una asociación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia y que el cannabis aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia, que se incrementaba en función de la cantidad consumida. Consideran el cannabis como un factor de riesgo dentro de un modelo multifactorial.

La misma cohorte de pacientes fue reanalizada por Zammit et al. (2002)²¹. Se valoraron todos los ingresos de este grupo hasta el año 1996. Por tanto el seguimiento fue superior a 25 años. Hasta la fecha del análisis se habían detectado 362 casos de esquizofrenia. De las 11 variables de confusión estudiadas en este análisis, sólo cinco tenían influencia. El riesgo relativo de desarrollar esquizofrenia entre los consumidores fue de 2,2. Se detectó una relación dosis-respuesta. Nuevamente los pacientes que informaban del uso de cannabis en más de 50 ocasiones a lo largo de su vida tenían una OR de desarrollar esquizofrenia de 6,7 con respecto a los que no consumían, que cuando se ajustaba por los factores de confusión era del 3,1. La asociación persistía cuando los datos se ajustaban por el uso de tabaco, alcohol u otras drogas (especialmente los estimulantes) y por los rasgos de personalidad. Era superior en los pacientes que referían consumo en los 5 años siguientes al reclutamiento que en el grupo que lo consumieron después de 5 años, por tanto con mayor edad. No había relación con el momento de comienzo de la enfermedad desde el reclutamiento.

El cannabis podía aumentar el riesgo de esquizofrenia en un 30%, lo que implicaría que el 13% de los casos de esquizofrenia pudieran ser prevenidos si el cannabis se eliminase. Los autores señalan que el cannabis está asociado con el aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia, que la relación es causal y no puede ser explicada por el consumo de otras drogas o rasgos de personalidad. Las afirmaciones sobre la relación del cannabis y psicosis, con más años de seguimiento de la cohorte, se han confirmado y, además, los datos apuntan la influencia de la relación del riesgo con la edad de consumo.

Van Os et al. (2002)²² han realizado el seguimiento de una muestra estratificada de la población holandesa provenientes de 90 municipios. Se seleccionaron 7.076 personas que fueron valoradas en tres ocasiones, denominadas línea base, T1, 1 año después y T2 3 años después de la primera visita, finalizando el seguimiento 4.848 personas. Se utilizó la entrevista *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) y la entrevista estructurada *Structured Clinical Interview for DSM* (SCID) en todos los sujetos con síntomas de psicosis en la entrevista basal y en T2. Las personas que presentaban alguna experiencia psicótica fueron definidas como vulnerables a la psicosis. En la evaluación T2 se utilizó el *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Los que presentaban una puntuación de 1 a 3 fueron asignados al grupo de algún síntoma de psicosis y a los que obtuvieron 4 o más se les asignó al grupo de nivel patológico de psicosis. Un grupo de cuatro expertos decidían si era necesario que recibiesen tratamiento por sus síntomas psicóticos. Al evaluar el consumo se estudió la frecuencia de uso en la época previa al estudio y durante el período del mismo. Se clasificó a las personas en función de la cantidad consumida.

Las personas que realizaban uso de cannabis respecto a los que no en la línea base presentaban una OR ajustada de 2,76 de presentar psicosis. En el grupo de personas que tenían síntomas psicóticos una OR de 24,17 y entre los que precisaban tratamiento por la sintomatología la OR era de 12,01. Los resultados de la OR se ajustaron por edad, sexo, grupo étnico, estado civil, nivel de educación, contexto urbano y nivel de discriminación social. El efecto del cannabis era mucho más intenso en las personas con un diagnóstico de psicosis en la evaluación basal. El efecto del consumo de otras sustancias se redujo o desapareció cuando se estudiaron conjuntamente con el uso de cannabis. Se detectó que en la evolución a psicosis el efecto del consumo de cannabis en el momento de la visita basal era mucho más intenso que en el consumo en T1 y T2, por lo que el efecto es más distal que proximal.

Los autores concluyen que la evolución a psicosis podría ser reducida, si se eliminase el consumo de cannabis, en un 67% en el grupo que presentaba nivel patológico de psicosis y en un 50% en el grupo que requería tratamiento por los síntomas psicóticos.

Por todo ello se afirma que el uso de cannabis incrementa el riesgo de incidencia de psicosis en personas sin historia de psicosis, con una relación dosis-respuesta entre la expo-

sición al cannabis y el desarrollo de psicosis, y empeora el pronóstico de las personas vulnerables para padecer un trastorno psicótico.

Henquet et al. (2005)²⁷ estudian la población de Munich. Incluyen una muestra representativa de 3.021 personas de esta área; de ellas concluyen el seguimiento 2.434 a los 4 años. Son evaluadas en el momento basal, a los 2 y a los 4 años de seguimiento. Utilizan la versión de Munich del CIDI (M-CIDI) y el *Symptom Check List-90* (SCL-90). Se define predisposición a los que están por encima del percentil 90 en la ideación paranoide y psicoticismo en las subescalas del SCL-90 y definen psicosis como la presencia de dos detecciones positivas de ítems de la entrevista M-CIDI. La exposición al cannabis fue definida como el uso en más de cinco ocasiones. La interacción entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad es muy importante, ya que la diferencia en el riesgo entre los que son vulnerables y no, en el grupo de no consumidores, es del 6,3%, mientras que la misma diferencia en el grupo que consume es del 23,8%.

Estos autores concluyen que el uso frecuente de cannabis duplica la posibilidad de desarrollar síntomas psicóticos y que, por tanto, es un factor de riesgo, confirmando los hallazgos del estudio holandés²². Se señala que la contribución de esta sustancia a la presencia de psicosis en la población está entre el 8-13%. Se excluye la hipótesis de la automedicación, ya que la predisposición para la psicosis no predice el uso de cannabis durante el seguimiento.

Otra aproximación que intenta resolver la cuestión de la existencia o no de relación entre el cannabis y psicosis y esclarecer la cuestión de la existencia de relación temporal es el desarrollo de trabajos en los que se estudian cohortes desde edades muy tempranas¹⁶⁻¹⁸.

Fergusson et al. (2003)¹⁶ estudian una cohorte neozelandesa de 1.265 personas nacidas en Christchurch desde el momento del nacimiento hasta los 21 años. De esta manera se controló la existencia de síntomas psicóticos previos al consumo, ya que la cohorte es estudiada en el momento del nacimiento, a los 4 meses, anualmente desde el primer año hasta los 16 y nuevamente a los 18 y 21 años. Se evaluaron medidas de funcionamiento personal, familiar y social antes de los 18 años y medidas de trastorno mental y uso o abuso de sustancias antes de los 16 años. A los 18 y 21 años, dentro del examen mental, se evaluó la existencia de síntomas psicóticos utilizando ítems del SCL-90 y se les preguntó por el uso de cannabis. En los sujetos que respondieron afirmativamente se investigó la existencia de dependencia utilizando ítems del CIDI. Se estudió el consumo de otras sustancias, detectándose la existencia de dependencia o valorándose la existencia de criterios diagnósticos para otros trastornos mentales, como depresión mayor o trastornos de ansiedad.

A los 18 años los pacientes dependientes de cannabis tenían una incidencia 3,7 veces superior de tener síntomas

psicóticos en relación a aquellos que no eran dependientes de esta sustancia. A la edad de 21 años los dependientes de cannabis tenían una probabilidad de presentar síntomas psicóticos 2,1 veces mayor que los que no lo eran. Los datos fueron ajustados por posibles factores de confusión, como la existencia de síntomas psicóticos previos, el consumo, la influencia del uso de otras sustancias y alteraciones mentales y características individuales, sociales y familiares. A pesar de ello, la asociación entre la dependencia de cannabis y los síntomas psicóticos continuaba siendo significativa. Aquellos que cumplían criterios de dependencia de cannabis tenían tasas de síntomas psicóticos 1,8 veces mayores que aquellos que no eran dependientes de cannabis. Sin embargo, con este diseño no se puede excluir que la presencia de síntomas psicóticos, entre las evaluaciones de la vida adulta, aumente el consumo de cannabis.

Los autores concluyen que el desarrollo de dependencia de cannabis está asociado con el incremento de síntomas psicóticos en jóvenes, incluso cuando se tienen en cuenta la preexistencia de síntomas psicóticos y otros factores.

Arsenault et al. (2002)¹⁸ estudian otra cohorte neozelandesa de 1.037 personas nacidas entre 1972-1973. Para intentar responder a la pregunta de causalidad valoran la presencia de sintomatología psicótica a los 11 años y el consumo de sustancias a los 15 y 18 años y realizan una evaluación psiquiátrica a los 26 años. Con este abordaje se pretende discriminar cuándo los síntomas psicóticos son previos al consumo y cuándo son posteriores. Las personas que usaban cannabis a los 15 o 18 años, definido como consumo más de tres veces, tenían más síntomas de esquizofrenia que los que no. Estos resultados seguían siendo significativos cuando se ajustaban en función de la existencia de síntomas psicóticos a los 11 años. Las personas que usaban cannabis a los 15 años tenían una probabilidad 4 veces mayor de tener diagnóstico de esquizofrenia a los 26 años que los controles. Además, el uso precoz a los 15 años confiere un riesgo mayor que cuando el uso es a los 18 años. El uso de otras drogas no precedía la evolución a esquizofrenia. Se concluye que el uso de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos esquizofreniformes en la edad adulta.

Stefanis et al. (2004)¹⁷ han seguido una cohorte griega en la que se estudia el efecto de la exposición al cannabis en adolescentes con síntomas positivos y negativos subclínicos de psicosis. En esta cohorte se sigue a 11.048 personas nacidas en Grecia en abril del año 1983. Se realiza una primera evaluación a los 7 años, que se repite a los 18 años. La evaluación incluye aspectos sociofamiliares, médicos y conductuales. A los 18 años se recogen finalmente 3.500 cuestionarios. Esta submuestra no difiere de la muestra total en cuanto a características sociodemográficas. A los 19 años se investiga el consumo de cannabis y se clasifica a los pacientes según la frecuencia de consumo.

El consumo de cannabis aparece asociado con los síntomas positivos de la psicosis y permanece significativo tras

ajustarlo por uso de otras drogas, síntomas depresivos, sexo y escolarización; los síntomas negativos también están asociados con la frecuencia de uso de cannabis. Además se describe que hay una gran diferencia entre los pacientes que comenzaron el consumo antes de los 15 años o después, tanto para los síntomas positivos como los negativos.

Los autores concluyen que el cannabis contribuye a la expresión de psicosis, especialmente la exposición a cannabis en edades tempranas, como es el inicio de la adolescencia, incrementa el riesgo de síntomas positivos y negativos de psicosis. Este estudio confirma la relación entre el consumo precoz y el desarrollo de síntomas, ya señalado por Arsenault¹⁸.

ESTUDIOS EN POBLACIÓN DE RIESGO

Otra estrategia es el estudio en población de riesgo de padecer psicosis. Phillips et al. (2002)²³ realizan un estudio con 100 jóvenes australianos con alto riesgo de psicosis. El grupo de autores define la existencia de riesgo como la presencia de antecedentes familiares de psicosis, la presencia de rasgos esquizotípicos y durante el último año la disminución en funcionalidad, de síntomas subclínicos o la presencia de síntomas psicóticos autolimitados (menos de 1 semana). Se sigue a los pacientes durante un período de 4 a 1.051 días.

Los autores concluyen que no hay diferencias en el porcentaje de pacientes que desarrollan psicosis en los consumidores frente a los no consumidores. Sin embargo, se ha criticado el estudio, ya que deja seguir a los pacientes tras el inicio del episodio y comienzo del tratamiento; las personas de esta cohorte presentan muy bajos niveles de consumo y no se controla el consumo tras el inicio del seguimiento. Además, el concepto de población vulnerable no está totalmente consensuado, ya que hay autores que proponen incluir como población de riesgo no sólo a los que presentan antecedentes personales de psicosis o familiares de primer grado con psicosis, sino incluir también a jóvenes con síntomas de ansiedad o depresión²⁸.

OTROS ESTUDIOS DE COHORTES NO ESPECÍFICOS

Se conocen otros estudios de cohortes realizados en población general no específicamente diseñados para el estudio del desarrollo de psicosis en consumidores de cannabis, pero que aportan datos que son interesantes. Los resultados obtenidos son menos contundentes y se deben interpretar con mayor precaución debido al mayor riesgo de sesgos, ya que, a diferencia de los anteriores, no se recogen tan sistemáticamente los posibles factores de confusión.

Estudios con adolescentes

Weiser et al. (2002)¹⁹ realizaron un estudio no diseñado para evaluar la influencia del consumo de cannabis y el des-

arrollo de psicosis. Describen el seguimiento de adolescentes israelíes que son valorados obligatoriamente a los 16 o 17 años dentro del proceso de selección previo al reclutamiento militar. Se recogen datos de 270.000 adolescentes que fueron evaluados en los años 1980 y 1990, por lo que el tiempo de seguimiento varía entre 4 y 15 años.

La evaluación inicial incluyó medidas de inteligencia, una entrevista en la que se estudian los rasgos de personalidad y una evaluación conductual en la que se estudió el funcionamiento social, la autonomía personal, las habilidades sociales y las actividades físicas. Todos los adolescentes identificados como problemáticos, alrededor del 15-20 % (50.413 personas), fueron evaluados psicosocialmente en profundidad. Se valoró la existencia de trastornos psiquiátricos, incluyendo el estudio del consumo de sustancias, detallado en aquellos que contestaban afirmativamente. Se investigó la frecuencia y la influencia sobre su vida del consumo de sustancias.

No se especifica el tipo de sustancia utilizada, pero los autores conocen, por estudios epidemiológicos previos, que la principal droga utilizada en este grupo de edad es la marihuana. Posteriormente se investigó el registro de ingresos psiquiátricos, que recogía todas las hospitalizaciones realizadas en Israel. Se excluyeron del análisis los adolescentes que habían sido hospitalizados en psiquiatría previamente a la evaluación o durante el año siguiente con el objetivo de no incluir a pacientes ya diagnosticados o a aquellos que estaban desarrollando los pródomos en el momento de la evaluación.

La prevalencia del autoinforme de abuso de sustancias es más del doble en los que luego son ingresados por esquizofrenia. También se detecta mayor presencia de trastornos diagnosticados en la adolescencia, distintos de la psicosis, en pacientes que posteriormente desarrollan este trastorno. Esta asociación persiste después de controlar los efectos del coeficiente intelectual, funcionamiento social o la presencia de trastornos no psicóticos en el momento de la evaluación. Los autores concluyen que el abuso de drogas, especialmente marihuana, es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia, concordando con los datos obtenidos los estudios de seguimiento de cohortes descritos anteriormente.

Este trabajo presenta diversas limitaciones, ya que sólo se estudia a varones, dentro de un proceso de evaluación psiquiátrica forense que intenta discriminar el grupo de personas no aptas para realizar el servicio militar. Además, el estudio no se ha diseñado para detectar específicamente síntomas psicóticos, por lo que algunas personas que no presentaban ningún tipo de alteraciones en la primera fase pueden no haber sido estudiadas en profundidad y es difícil comprender qué criterios se siguen para determinar quién es un adolescente problemático. Por otra parte, como medida de resultado se utiliza el registro de ingresos hospitalarios, no diseñado específicamente para la investigación y que por tanto sólo recoge los casos más graves.

Estudios con universitarios

Dentro del estudio de cohortes de población general, Verdoux et al. (2003)²⁹ realizan un abordaje distinto, ya que estudian una muestra de 685 universitarios franceses de los primeros cursos entre ellos seleccionan a 79 que referían gran consumo de cannabis y nulo consumo. Este grupo intenta evitar los problemas de la recogida retrospectiva y pretende estudiar la vulnerabilidad a la presencia de síntomas psicóticos asociados al consumo de cannabis.

Se realizan entrevistas psiquiátricas para determinar la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de consumo. Para ello utilizan la escala *Community Assessment of Psychic Experiences-42* (CAPE-42). Todos los estudiantes seleccionados debían rellenar periódicamente, varias veces (5) a lo largo del día, una encuesta sobre presencia de síntomas; además se controlaba la existencia de consumo o no de cannabis en ese momento. Tras el consumo de cannabis disminuye la hostilidad percibida, existe una percepción más amistosa de las personas y aumentan las percepciones inusuales. Esta relación sucedía hasta 3 h después del consumo. Sin embargo, en las personas con alta vulnerabilidad a la psicosis es más probable la percepción de hostilidad y la presencia de impresiones extrañas y percepciones inusuales. Por tanto este grupo apunta a la interacción entre el consumo y la vulnerabilidad como un modulador de la aparición de síntomas psicóticos. Por otra parte se detecta que los síntomas psicóticos no sólo están relacionados con uso agudo de cannabis, sino que el consumo de cannabis repetido en pacientes vulnerables puede producir síntomas psicóticos permanentes.

Se concluye que la vulnerabilidad y el uso de cannabis son predictores independientes de la presencia de impresiones extrañas y percepciones inusuales. Dentro de las limitaciones de este estudio hay que destacar que el grupo está compuesto por estudiantes, principalmente de sexo femenino. La medida «vulnerabilidad» ha sido diseñada expresamente para este estudio y es imposible distinguir los síntomas producidos espontáneamente de los relacionados con el cannabis.

Estudios de incidencia y prevalencia

Degenhardt et al. (2003)²⁴ valoran, mediante un estudio retrospectivo, el número de casos de esquizofrenia en diversas cohortes de pacientes australianos. Las cohortes incluyen datos de pacientes desde los años 1940 a 1944 hasta 1975 a 1979. En este estudio no se detecta un incremento en la incidencia de esquizofrenia, se describe que los esquizofrénicos consumen más cannabis que la población general y que está disminuyendo la edad de inicio de la enfermedad. Los autores concluyen que el consumo puede precipitar el trastorno en pacientes vulnerables y empeorar el curso de la enfermedad.

HIPÓTESIS NEUROBIOLÓGICAS

Se han hipotetizado diversas explicaciones que justifiquen desde el punto de vista neurobiológico la interacción

entre el consumo de cannabis y la aparición de síntomas psicóticos. Es conocido que el THC aumenta la liberación de dopamina³⁰ y se ha descrito mayor presencia de receptores cannabinoides en la corteza prefrontal dorsolateral en sujetos esquizofrénicos cuando se comparan con controles³¹. Este aumento de los receptores podría justificar el aumento del riesgo, ya que si se expone a sustancias desencadenantes es más probable que se presenten los síntomas psicóticos¹⁹. El efecto a largo plazo del cannabis puede ser debido a la disregulación del sistema anandamida/cannabinoide endógeno²². La exposición a cannabis puede incrementar inicialmente la dopamina sináptica, lo que podría producir cambios mantenidos en el sistema cannabinoide²⁷. Ello interaccionaría con la vulnerabilidad o disregulación previa, lo que explicaría que el efecto fuera especialmente intenso en las personas vulnerables a la psicosis. Otra posible explicación es que las alteraciones en el neurodesarrollo en las vías hipocámpicas y prefrontales contribuyan al desarrollo de la esquizofrenia y la vulnerabilidad para la dependencia de sustancias, por las interacciones disfuncionales con el núcleo *accumbens*¹⁹.

CONCLUSIONES

Para dilucidar la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis se ha realizado un seguimiento de diversas cohortes durante periodos largos de tiempo. Este tipo de estudios posee las mejores características para poder aclarar esta clase de cuestiones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que pueden presentarse diversos sesgos, como son el consumo de otras sustancias, la presencia de otros trastornos psiquiátricos o el sistema de evaluación del consumo, que en este tipo de estudios de seguimiento debe basarse, mayoritariamente, en autoinformes de los pacientes. Otros problemas metodológicos son la dificultad en establecer la secuencia temporal, el sesgo de selección y la influencia de la personalidad. La mayor parte de los resultados son congruentes y la mayoría de los autores señalan el consumo como un factor de riesgo, aunque hay trabajos que apuntan que el consumo de cannabis es un factor causal para el desarrollo de trastornos esquizofrénicos²¹ o de síntomas psicóticos¹⁶. Mediante el estudio de cohortes se ha descrito la importancia de factores relevantes como son la relación dosis-respuesta y la edad de inicio del consumo. En relación con la cantidad consumida se ha apuntado que el uso repetido de cannabis puede aumentar el riesgo de padecer psicosis^{21,22}. Incluso se ha descrito que el riesgo se incrementa claramente cuando el número de consumos es superior a 50 a lo largo de la vida^{20,21} y otros estudios lo relacionan con la existencia de dependencia de cannabis¹⁶. La relación entre el consumo de cannabis y la psicosis no está restringida a una peor evolución del cuadro psicótico, sino que hay relación tanto con la producción de síntomas psicóticos como con la aparición de psicosis y la necesidad de recibir tratamiento²². El otro factor importante descrito es la edad a la que se inicia el consumo, ya que el consumo a edades tempranas, antes de los 15 años, está asociado con mayor riesgo de desarrollar psi-

cosis y mayor peligrosidad^{17,18}. Además, cuanto antes se desarrolla la dependencia mayor es la posibilidad de tener sintomatología psicótica¹⁶.

Por todos los datos señalados en los distintos estudios se conoce que el uso de cannabis es un factor de riesgo en el comienzo de la esquizofrenia y se está planteando, cada vez con mayor base documental, la influencia del cannabis como factor causal de psicosis. Se calcula que alrededor del 10% de las esquizofrenias podrían prevenirse mediante la eliminación del consumo de cannabis^{14,17}. Se puede afirmar que el consumo de cannabis dobla el riesgo de desarrollo de psicosis, estando claramente aceptado en personas vulnerables. Se conoce que hay relación con la dosis utilizada y con el inicio temprano del consumo. Por todo ello es necesario que por parte de los profesionales de la salud mental se transmitan a la población los riesgos conocidos del consumo continuado y temprano de cannabis.

BIBLIOGRAFÍA

- Plan Nacional sobre Drogas. Informe n.º 6, noviembre (2003), disponible en www.msc.es/pnd.
- Fernández Corcuera P, Tiffon L, Sole J, San L. Dependencia de cannabis: implicaciones clínicas. A propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr* 2003;31:299-301.
- Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment-prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:97-105.
- Hall W, Swift W. The THC content of cannabis in Australia: evidence and implications. *Aust N Z J Public Health* 2000;24:503-8.
- Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA* 2004;291:2114-21.
- Drugnet Europe (Boletín de Noticias del Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías): ¿gana potencia el cannabis? Informe julio-septiembre de 2004. Disponible en: www.emcdda.eu.int.
- Plan Nacional sobre Drogas. Informe n.º 5, julio (2002), disponible en www.msc.es/pnd.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-72.
- Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, van Os J. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophr Res* 2003 1;59:77-84.
- Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-9.
- Linszen DH, Dingemans PM, Nugter MA, Van der Does AJ, Scholte WF, Lenior MA. Patient attributes and expressed emotion as risk factors for psychotic relapse. *Schizophr Bull* 1997;23:119-30.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:501-6.
- Martínez-Arévalo MJ, Calcedo-Ordóñez A, Varo-Prieto JR. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164:679-81.
- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
- Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:929-37.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:1333-41.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-3.
- Weiser M, Knobler HY, Noy S, Kaplan Z. Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002;114:949-55.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2;1483-6.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 23;325:1183-8.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 15;156:319-27.
- Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an «ultra» high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:800-6.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003;20;71:37-48.
- Boydell J, van Os J, Lambri M, Castle D, Allardyce J, McCreadie RG, et al. Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br J Psychiatry* 2003;182:45-9.
- Hill Ab. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11-4.
- Hall W. The psychotogenic effects of cannabis use: challenges in reducing residual uncertainties and communicating the risks. *Addiction* 2004;99:511-2.
- Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003;33:23-32.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997;27;276:2048-50.
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001;103:9-15.