



# FACTULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## CONSECUENCIAS DEL CONSUMO DE CANNABIS DURANTE LA ADOLESCENCIA EN EL DESARROLLO DE TRASTORNOS PSICÓTICOS

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2022

**Autora: Marina Gomis de Paco**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
2.1 PLANTA CANNABIS SATIVA .....	4
2.1.1 Características .....	4
2.1.2 Origen.....	4
2.1.3 Composición química.....	5
2.1.4 Formas de consumo .....	6
2.2 USO DEL CANNABIS EN LA ACTUALIDAD .....	6
2.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE .....	7
2.4 RIESGOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE CANNABIS DURANTE LA ETAPA ADOLESCENTE .....	8
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
5.1 ASOCIACIÓN ENTRE CONSUMO TEMPRANO DE CANNABIS Y APARICIÓN DE TRASTORNOS PSICÓTICOS.....	15
5.2 EXPOSICIÓN A CANNABIS DURANTE LA ADOLESCENCIA Y DESARROLLO DE TRASTORNOS PSICÓTICOS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS .....	21
5.2.1 <i>Experiencias de tipo psicótico</i> .....	21
5.2.2 <i>Consumo de otras sustancias</i> .....	22
5.2.3 <i>Trauma interpersonal</i> .....	24
5.2.4 <i>Variantes genéticas</i> .....	25
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>41</b>

## 1. RESUMEN

El cannabis es la sustancia de abuso más consumida en la población. Lo que más llama la atención y el punto más problemático es el notable descenso en la edad de inicio de consumo de cannabis, pues es una de las drogas ilícitas más consumidas en la población adolescente. Durante la adolescencia se produce un fenómeno madurativo crucial para el correcto desarrollo del sistema nervioso central, por lo que agresiones ambientales como el consumo de cannabis durante esta etapa pueden alterar en gran medida el refinamiento neuronal y el desarrollo fisiológico del cerebro, dando lugar a disfunción cerebral, conductas anormales y mayor susceptibilidad en el desarrollo de enfermedades mentales, donde destacan los trastornos psiquiátricos.

El objetivo general del trabajo ha sido evaluar la asociación entre el consumo temprano de cannabis durante la etapa adolescente y el desarrollo de trastornos psicóticos. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline y de manera complementaria en Embase.

Los resultados han sido agrupados principalmente agrupados en dos bloques temáticos. El primero está enfocado hacia la asociación entre el consumo temprano de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos. El segundo está dirigido hacia la exposición del cannabis durante la etapa adolescente y el desarrollo de trastornos psicóticos en pacientes con factores de riesgo asociados.

La asociación entre el consumo de cannabis temprano y la aparición de trastornos psicóticos se encuentra influenciado por distintos factores de riesgo. Por una parte, se encuentran una edad de inicio de consumo temprana, un patrón de consumo regular con cannabis de alto contenido en THC y consumo temprano y concomitante de cannabis y otras drogas ilícitas. Por otro lado, se encuentran la exposición a experiencias psicóticas y trauma o abuso infantil previos al inicio del consumo y factores genéticos que predisponen a una vulnerabilidad individual.

**Palabras clave:** adolescencia, consumo de cannabis, cannabis, trastornos psicóticos, polimorfismo, trauma infantil.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cannabis es la sustancia de abuso que mayor número de consumidores posee en la actualidad, tras el alcohol y el tabaco. Su extendido uso entre la población ha provocado un gran problema de salud pública en los últimos años debido a que, la edad de inicio del consumo de cannabis ha disminuido de manera muy significativa situándose en las primeras etapas del período adolescente.

### 2.1 Planta *Cannabis sativa*

#### 2.1.1 Características

*Cannabis sativa* L. es una planta anual perteneciente a la familia Cannabaceae. Posee distintas variedades, entre las cuales destacan *C. indica*, *C. sativa* y *C. rudelaris*. La diferencia entre estas tres especies se encuentra en su origen geográfico. *C. sativa* crece en África, Caribe y América Latina, *C. indica* crece en Asia y *C. rudelaris* crece al norte de Europa.

#### 2.1.2 Origen

Es conocida desde hace milenios, estableciéndose su origen en Asia central, concretamente en China, desde donde se fue extendiendo a otras regiones asiáticas, alcanzando lugares como India y Egipto, donde fue usada tanto en el ámbito de la medicina como en rituales religiosos y sociales. En el siglo XIX, debido al colonialismo del continente europeo, se puso en contacto Europa y los pueblos que usaban con frecuencia el cannabis, produciendo la difusión del uso de cannabis tanto con propiedades terapéuticas como recreativas. A finales del siglo XIX, el consumo de cannabis alcanza España, donde también se difunde tanto el uso de medicinas que estaban elaboradas a partir del cannabis o tenían entre sus componentes el cannabis, como su uso recreativo. Además, debido a la aparición de movimientos socioculturales como la cultura hippie, el consumo de cannabis fue aumentando progresivamente en la población hasta los años 80. Con la aparición de la heroína, el consumo de cannabis se estabilizó en algunos países y en otros incluso disminuyó. Sin embargo, a principio de los años 90 se

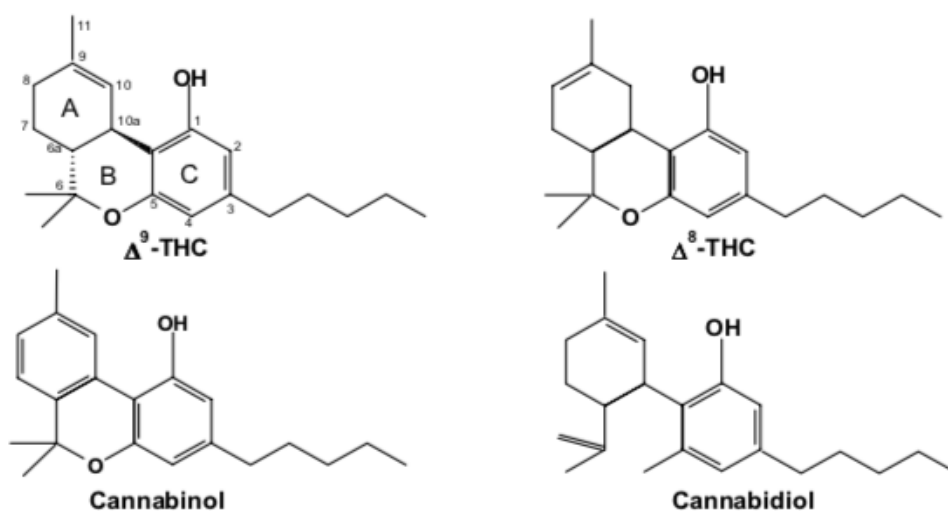
produjo de nuevo un incremento importante en el número de consumidores y un descenso en la edad de inicio de su consumo<sup>(1)</sup>.

### 2.1.3 Composición química

Respecto a su composición química, es muy compleja y extensa, dado que se han identificado numerosos compuestos entre los que destacan los cannabinoides, terpenos, flavonoides y alcaloides entre otros.

Los cannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta especie. Se sintetizan y acumulan como ácidos cannabinoides, y durante el proceso de secado y almacenaje se van descarboxilando gradualmente hasta alcanzar su forma final. Se han descrito más de 140 compuestos cannabinoides, entre los que destaca el  $\Delta$ -tetrahidrocannabinol (THC), el cual se concentra generalmente en la resina producida en los tricomas de la planta, sobre todo en las inflorescencias femeninas y cuya importancia reside en su capacidad de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos conocido como sistema cannabinoide endógeno, produciendo grandes efectos psicoactivos negativos de los que se hablará más adelante.

Otros cannabinoides también importantes y presentes en la planta del cannabis son el cannabidiol (CBD) con ausencia de propiedades psicoactivas y cannabinol (CBN) con propiedades psicoactivas más débiles que el THC<sup>(2)</sup>.



**Figura 1:** Estructura molecular del THC, cannabidiol y cannabinol. Extraído de Guía Básica de Cannabinoides, Sociedad Española de Investigación sobre cannabinoides.

#### 2.1.4 Formas de consumo

En cuanto a las formas de consumo de cannabis, existen distintas maneras. La forma más común y habitual es la inhalación a través del uso de cigarrillos enrollados formados, o bien exclusivamente por cannabis, ya sea hachís o marihuana, o por una mezcla de cannabis y tabaco, también conocido como “porros” o “joints”. También, se puede consumir cannabis a través de pipas o en pipas de agua, conocidas como “bongs”. Algunas personas prefieren el uso de vaporizadores, infusiones o ingerir directamente alimentos elaborados con cannabis. Por último, en estos últimos años se ha implantado un novedoso método, conocido como “dabbing” que consiste en el consumo de cannabis mediante la inhalación o ingestión de diferentes formas de resinas con alto contenido en THC, lo que ha ocasionado graves problemas de salud en la población<sup>(3)</sup>.

#### 2.2 Uso del cannabis en la actualidad

Como ya se ha mencionado, el cannabis es la sustancia de abuso más consumida en la población. Las encuestas realizadas por la UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) en 2020 revelaron que existe entre los 15 y 64 años una prevalencia del consumo de cannabis del 14,6% en la población masculina y un 6,3% en la población femenina. Comparando con las encuestas realizadas en años anteriores, se observa una tendencia ascendente donde la prevalencia en hombres duplica a la de mujeres<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, lo que más llama la atención es que en los últimos años se ha producido un notable descenso en la edad de inicio de consumo de cannabis, siendo el cannabis una de las drogas ilícitas más consumidas en la población adolescente. La última encuesta realizada por la UNODC en 2019 a estudiantes entre 15 y 16 años pertenecientes a 34 países europeos distintos muestra que el cannabis posee una prevalencia media del 13% (15% entre los niños y 11% entre las niñas). El alarmante aumento del consumo de cannabis, especialmente de forma temprana con los graves peligros que conlleva, es en gran parte debido al debate existente sobre el uso médico del cannabis y las medidas que permiten

el uso no médico del cannabis tanto en Estados Unidos como en Europa, lo que ha logrado influir negativamente en la población adolescente, creando en ellos una percepción del cannabis menos perjudicial para la salud. En las encuestas se observa que desde 2001 hasta 2020 el consumo de cannabis en el último mes ha aumentado un 16%, pues la percepción de riesgo o daño por el consumo ocasional de cannabis disminuyó un 39% y la percepción de riesgo o daño por el consumo regular de cannabis disminuyó un 42%. Otro de los factores que han determinado la tendencia ascendente del consumo de cannabis en la población adolescente es la facilidad de obtención de dicha droga<sup>(5)</sup>.

Actualmente, en la legislación española según el artículo 368 del Código Penal, quien cultive, elabore, trafique o de cualquier otro modo promueva, favorezca o facilite el consumo ilegal de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas, será condenado de uno a tres años de prisión y a multa en el caso de sustancias que no causen un daño grave a la salud. Sin embargo, el consumo y la tenencia de cannabis para el consumo propio no están sancionadas penalmente<sup>(6)</sup>.

### 2.3 Sistema endocannabinoide

Una característica muy exclusiva del cannabis, de la que ya hemos hablado en párrafos anteriores, es la presencia de multitud de componentes psicoactivos, destacando particularmente los denominados fitocannabinoides. El más destacable es el THC, el cual interactúa con el sistema endocannabinoide endógeno central, implicado en la regulación de numerosos procesos biológicos relacionados con el desarrollo neuronal y la neuroplasticidad<sup>(7)</sup>.

Los ligandos más característicos de este sistema son el 2-araquidonilglicerol (2-AG) y la araquidonoiletanolamida (AEA), ambos derivados del ácido araquidónico. La AEA se metaboliza a través de una enzima hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) que convierte la AEA en ácido araquidónico libre y etanolamina. Mientras que el 2-AG es mayormente hidrolizado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) que convierte al 2-AG en ácido araquidónico y glicerol.

Por otro lado, en el sistema nervioso central existen dos receptores cannabinoides, ambos acoplados a proteínas G, denominados receptor cannabinoide 1 (rCB1) y receptor cannabinoide 2 (rCB2), los cuales interactúan con los ligandos mencionados. El receptor rCB1 es más abundante en la corteza, hipocampo, cerebelo y ganglios basales y está estrechamente asociado con las áreas cerebrales que regulan funciones como aprendizaje, memoria, concentración, placer, pensamiento, juicio y percepción del tiempo, entre otras. Además, este receptor también está presente en tejidos periféricos como endotelio vascular, corazón, intestino delgado, etc. En cambio, el receptor rCB2 se encuentra de manera predominante en las células del sistema inmune y en menor proporción en el sistema nervioso central (SNC). La activación de este receptor en el SNC está desprovista de los efectos negativos que, en cambio sí produce la activación del rCB1.

El sistema endocannabinoide participa activamente en la regulación de funciones cognitivas superiores como el aprendizaje y la memoria, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en la ingesta de alimentos y en la función de numerosas sinapsis. Además, es importante tener en cuenta que dicho sistema regula la proliferación, migración y especificidad de las células neuronales progenitoras durante el proceso de desarrollo cerebral, dirige la diferenciación neuronal y favorece la comunicación sináptica. Debido a esto, la inhalación crónica de determinadas sustancias psicoactivas como el cannabis durante etapas de intenso neurodesarrollo y maduración cerebral como puede ser el embarazo, infancia y adolescencia, produce alteraciones importantes en estructuras límbicas como el hipocampo y corteza prefrontal, lo que conlleva consecuencias graves en el desarrollo cerebral<sup>(8)</sup>.

## 2.4 Riesgos asociados al consumo de cannabis durante la etapa adolescente

En 1948, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a la conclusión de que el uso del cannabis era peligroso física, mental y socialmente, pese a ello



actualmente nos encontramos ante un fenómeno de tolerancia social en el que el consumo de cannabis se ha desdramatizado en gran medida. El grupo de población donde el consumo de cannabis posee mayor prevalencia son los adolescentes, sin embargo, son el grupo de mayor riesgo y vulnerabilidad, dado que el inicio precoz del uso del cannabis aumenta la probabilidad de desarrollar dependencia, afectando a la memoria, aprendizaje y como consecuencia impacta negativamente sobre el desarrollo escolar y laboral<sup>(9)</sup>.

Tras su consumo se desarrollan tanto efectos agudos a la hora de iniciar el consumo, como efectos crónicos a largo plazo. Entre los efectos agudos y los efectos más buscados por los consumidores destaca el efecto euforizante, la sensación de bienestar y placer que suele acompañarse de otros efectos como distorsión en las percepciones y déficit cognitivo y psicomotor<sup>(8)</sup>. Por otro lado, se encuentran los efectos crónicos asociados al consumo repetido, los cuáles afectan a varios sistemas. Causa el deterioro del sistema respiratorio, en personas con factores de riesgo eleva las posibilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio o accidentes cerebrovasculares, sobre las hormonas sexuales en los hombres produce una disminución de la testosterona, disfunción eréctil y menor producción de espermatozoides y, en el sistema gastrointestinal ocasiona náuseas, vómitos, dolor abdominal y a veces diarrea<sup>(10)</sup>.

Como ya se ha mencionado, el cannabis posee componentes psicoactivos, en particular el THC, el cual interfiere con el sistema endocannabinoide endógeno, ocasionando los efectos negativos relacionados con el desarrollo cerebral. El cerebro permanece en un estado de desarrollo activo desde el período prenatal, pasando por la infancia y la adolescencia, hasta la edad aproximada de 21 años. Sin embargo, la adolescencia se trata de una etapa particularmente crítica del desarrollo y en la que, como ya se ha hablado en los apartados anteriores, participa activamente el sistema endocannabinoide endógeno. Durante la adolescencia se produce un gran número de neuronas y se crean vías neuronales eficientes a través de un proceso de refinación sináptica, mediante el cual se eliminan algunas conexiones entre las células cerebrales deterioradas,

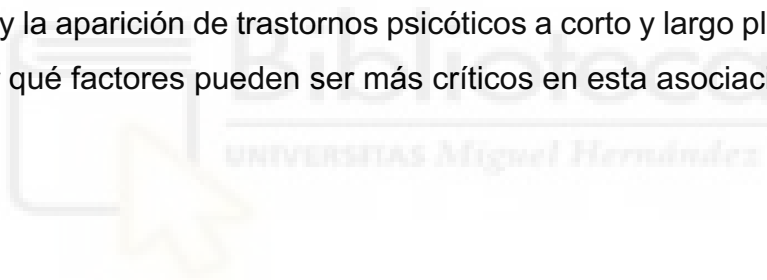
mientras que, las sinapsis relevantes se conservan. Así pues, las agresiones ambientales como el consumo de cualquier droga psicotrópica durante esta etapa, incluyendo el cannabis, puede alterar el refinamiento neuronal y el desarrollo fisiológico del cerebro, dando lugar a disfunción cerebral, conductas anormales y mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedades mentales<sup>(11)</sup>.

Los estudios realizados en ratas expuestas al THC antes de nacer, después de nacer y durante su adolescencia, han demostrado problemas en tareas relacionadas con el aprendizaje y la memoria cuando alcanzaron una mayor edad. Este deterioro cognitivo en las ratas adultas está asociado a cambios estructurales y funcionales en el hipocampo, por ello, los consumidores crónicos de cannabis suelen poseer un menor volumen de tejido cerebral en los centros de la memoria, como el hipocampo y la amígdala. La sustancia blanca cerebral es más vulnerable al consumo regular de cannabis, lo que provoca un deterioro en la sinapsis o conexiones entre neuronas. Este daño es mayor cuanto menor sea la edad de inicio del consumo. Los estudios realizados en animales han demostrado que las ratas expuestas a THC todos los días durante ocho meses, mostraron un nivel de pérdida de células nerviosas y sinapsis a los once o doce meses de edad, equivalente al de ratas con el doble de edad que no habían sido expuestas al THC<sup>(12)</sup>.

Actualmente, las evidencias científicas sugieren que la exposición al cannabis durante la adolescencia aumenta la vulnerabilidad individual del adulto a la adicción a drogas, debido a que la exposición al THC durante la adolescencia se encuentra también asociada con una alteración del sistema de recompensa, lo que incrementa la probabilidad de que consuman drogas de abuso. Por otro lado, se ha demostrado que una exposición temprana al cannabis puede producir además trastornos de ansiedad y del estado de ánimo como la depresión, pudiendo ocasionar incluso ideación suicida. También, cabe destacar y es foco de atención del presente trabajo la potencial asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de episodios psicóticos que pueden desencadenar en última instancia el desarrollo de esquizofrenia. En la asociación entre consumo

de cannabis y psicosis probablemente influyan múltiples factores, puesto que, no todos los consumidores de cannabis desarrollan esta patología. Entre dichos factores destacan la exposición temprana al cannabis, el patrón o la duración del consumo, así como la vulnerabilidad individual que puede estar relacionada en parte con determinados rasgos genéticos<sup>(7)</sup>.

En conclusión, la exposición a cannabis durante la adolescencia afecta de manera significativa a la trayectoria del desarrollo cerebral, pues provoca importantes alteraciones o pérdidas de sinapsis en zonas que son claves para su correcto funcionamiento. Así pues, los consumidores adolescentes de cannabis alcanzan la etapa adulta con alteraciones en la conectividad neuronal, incrementando su predisposición al desarrollo de diversos trastornos psiquiátricos. Por tanto, este trabajo tiene como propósito revisar las evidencias en relación con la asociación entre el consumo de cannabis durante la etapa adolescente y la aparición de trastornos psicóticos a corto y largo plazo, tratando de identificar qué factores pueden ser más críticos en esta asociación.



## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es abordar y revisar la evidencia científica que actualmente existe respecto a los trastornos psicóticos inducidos tanto a corto como a largo plazo por el consumo de cannabis a una edad temprana como la adolescencia.

### 3.2 Objetivos específicos

- Determinar los patrones de consumo que predisponen esta asociación.
- Determinar la existencia de factores de riesgo internos y externos asociados que pueden predisponer y mediar la asociación.



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología empleada se ha basado principalmente en una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, a través del buscador PubMed.

A la hora de realizar una búsqueda bibliográfica es de gran importancia obtener los descriptores correspondientes a las palabras clave seleccionadas, pues estos van a actuar como lenguaje de indización permitiendo centrar la búsqueda en un concepto concreto.

Para ello, se han escogido las palabras clave de la revisión incluyendo población, intervención y resultado y, posteriormente se ha buscado el equivalente de dichas palabra clave en inglés, lo que se conoce como términos MeSh (Medical Subject Headings). Se usó la base de datos DeCS (Descriptores en Ciencias de Salud). La siguiente tabla contiene los descriptores usados en esta revisión.

	DeCS	MeSH
Población	Adolescencia	<b>Adolescent</b>
Intervención	Consumo de cannabis	<b>Marijuana abuse</b>
	Cannabis	<b>Cannabis</b>
Resultado	Trastornos psicóticos	<b>Psychotic disorder</b>

**Tabla 1:** Descripción de los descriptores DeCS y MeSH usados.

Posteriormente, con estos descriptores se elaboró la ecuación final de búsqueda: ("Adolescent"[Mesh]) AND (("Marijuana Abuse"[Mesh]) OR ("Cannabis"[Mesh])) AND ("Psychotic Disorders"[Mesh]). Los resultados obtenidos se filtraron por artículos publicados en los últimos 10 años, con opción a texto completo gratis y que comprendan las etapas de adolescencia (13-18 años) y edad adulta (>19 años).

Por otra parte, se realizó una búsqueda complementaria a través de la base de datos de Embase, la cual modificó los descriptores MeSH de la ecuación de búsqueda por unos determinados sinónimos propios de la base de datos. La ecuación de búsqueda final es la siguiente: 'adolescent'/exp AND ('cannabis addiction'/exp OR 'cannabis'/exp) AND 'psychosis'/exp. Al igual que en la base de datos Medline, los resultados obtenidos se filtraron por artículos publicados

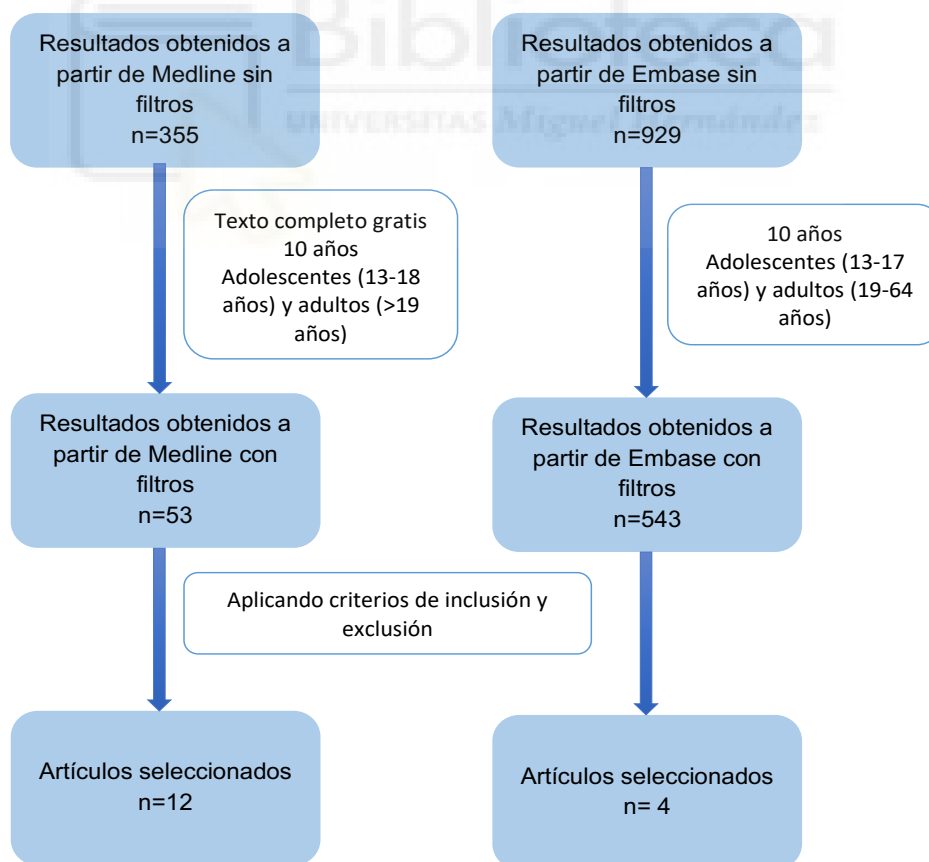
en los últimos 10 años y que comprendan las etapas de adolescencia (13-17 años) y edad adulta (19-64 años).

Para la selección final de artículos se han empleado una serie de criterios de inclusión y exclusión que se detallan en la siguiente tabla.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Exposición del cannabis en la adolescencia	Evaluación principal de otras patologías distintas a los trastornos psicóticos
Estudios en humanos	No adecuarse al tema de estudio
Artículos publicados durante los últimos 10 años	Revisiones narrativas y sistemáticas

**Tabla 2:** Descripción de los criterios de inclusión y exclusión.

A continuación, se muestra la representación gráfica de la búsqueda bibliográfica realizada según se ha descrito anteriormente.



**Figura 2:** Diagrama de flujo de selección de artículos en las distintas bases de datos empleadas.

## 5. RESULTADOS

A lo largo de este apartado se evaluará la influencia de los distintos factores de riesgo tanto externos como internos que pueden mediar la asociación entre el consumo de cannabis y la posterior aparición de trastornos psicóticos. Para ello, se subdividen los resultados en dos bloques: el primero abordará los diferentes patrones de consumo de los sujetos que predisponen esta asociación (bloque 5.1), mientras que el segundo abordará los factores de riesgo que pueden mediar o influenciar la asociación (bloque 5.2).

### 5.1 Asociación entre consumo temprano de cannabis y aparición de trastornos psicóticos

Como ya se ha mencionado anteriormente, el cannabis es la droga ilícita más consumida en el mundo y a medida que avanzan los años, la edad de inicio de su consumo va disminuyendo. Un área de gran preocupación es el efecto que puede poseer el consumo de cannabis en adolescentes sobre el desarrollo posterior de síntomas o trastornos psicóticos. En 2012 se realizaron una serie de investigaciones donde se determinó que el cannabis es el factor de riesgo de psicosis más prevenible, sin embargo, aún no están claros los aspectos de exposición al cannabis que conllevan a una mayor vulnerabilidad hacia el desarrollo de psicosis.

En 2015, Marta Di Forti, et. al <sup>(13)</sup> realizaron un estudio de casos y controles en Londres con el objetivo de comparar los patrones y tipos de cannabis consumidos entre pacientes adultos con un primer episodio de psicosis y una muestra de control de la población. Tanto el consumo de cannabis, como su frecuencia de consumo y el tipo de cannabis usado, se evaluó de manera retrospectiva hasta alcanzar las primeras edades de consumo. Los resultados mostraron que los grupos diferían principalmente en la frecuencia de consumo de cannabis y en el tipo de cannabis usado.

En el grupo de individuos con un primer episodio de psicosis, existía un mayor porcentaje que consumía cannabis todos los días, en comparación con el grupo control, donde existía un mayor porcentaje de consumo menor a una vez por

semana. Respecto al tipo de cannabis usado, el grupo control era consumidor de cannabis de baja potencia, mientras que el grupo con un primer episodio de psicosis eran consumidores diarios de cannabis de alta potencia o tipo skunk. Este tipo de cannabis, también llamado cannabis sin semilla o tipo mofeta, se caracteriza porque la planta hembra se encuentra en la etapa sin semillas y posee altos niveles de THC y niveles muy bajos o prácticamente nulos de CBD. Los individuos que consumían cannabis tipo skunk una vez por semana poseían tres veces más posibilidades de ser diagnosticados de un trastorno psicótico, mientras que los individuos que lo consumían a diario tenían cinco veces más posibilidades de ser diagnosticados con un trastorno psicótico. El cannabis tipo skunk fue el responsable de la mayor proporción de casos nuevos de trastorno psicótico en la población de estudio.

En cuanto a la edad de inicio del consumo de cannabis, el grupo con un primer episodio de psicosis comenzó su consumo a los 15 años o antes, lo que se relacionó también con un riesgo mayor de desarrollar posteriormente trastornos psicóticos. También, en cuanto al consumo de otras drogas es importante destacar que un 45% de los individuos con un primer episodio de psicosis informaron haber fumado 100 o más cigarrillos de tabaco, en comparación, con el 16% del grupo control. Ambos grupos no diferían ni en el historial de consumo de otras drogas a lo largo de la vida ni en el alcohol consumido. Respecto al sexo, en ambos grupos había mayor cantidad de varones.

Siguiendo la misma línea de trabajo, Carmen Paz, et. al <sup>(14)</sup> determinaron mediante un estudio reciente publicado en 2020 de casos y controles en Chile, que los individuos que presentaron un primer episodio de psicosis en la edad adulta, mostraban un período de consumo regular de cannabis de 14 meses, mientras que, el grupo control mostraba un período de 3 meses. Además, los individuos con primer episodio de psicosis poseían una historia de abuso con otras drogas, como la pasta base o cocaína. Al controlar por dicha variable, la fuerza de asociación entre cannabis y psicosis disminuyó considerablemente.



Respecto a la edad de inicio de consumo de cannabis, el grupo control mostró una edad mayor (17 años) que el grupo con un primer episodio de psicosis (16 años).

Los artículos anteriores indican que la aparición de trastornos psicóticos de manera posterior al consumo de cannabis, no se deben a un consumo puntual, sino a un consumo frecuente, lo que representa la existencia de un trastorno que surge después del consumo frecuente de cannabis y antes de la aparición de trastornos psicóticos.

El trastorno por consumo de cannabis engloba el trastorno del comportamiento que puede ocasionar el consumo crónico de cannabis, según el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición) (DSM-V). Este trastorno se define como un patrón problemático de consumo de cannabis que conlleva a un deterioro o malestar clínicamente significativo que ocurre dentro de un período de 12 meses. Debido a esto, también es importante la evaluación de la asociación entre el consumo de cannabis (CU) y trastorno por consumo de cannabis (CUD) con posteriores síntomas psicóticos. Para ello, Bonni J. Leadbeater, et al.<sup>(15)</sup> reclutaron dos muestras de población: una muestra de jóvenes (15-17 años) y una muestra de adultos (18 años o más), las cuales fueron seguidas en el tiempo durante 10 años. La evaluación del consumo de sustancias se realizó en diferentes tiempos, concretamente en seis tiempos (cada dos años), sin embargo, el CUD no se comenzó a evaluar hasta los 6 años de seguimiento. Los resultados obtenidos mostraron que la frecuencia de consumo de cannabis en la población de jóvenes fue variando a lo largo del tiempo. En el tiempo 1 (inicio de seguimiento), un 64% de los individuos no consumían cannabis y un 8% consumía más de una vez por semana, mientras que, en el tiempo 6 (10 años) solo el 45% de individuos no consumían cannabis y el 16% consumía más de una vez por semana. El trastorno por consumo de cannabis se comenzó a evaluar en el tiempo 4 (6 años), donde alcanzó su máximo porcentaje, un 26% de los individuos. Por otro lado, en la población adulta sólo se evaluó la frecuencia de consumo de cannabis una vez, donde el

89% de la muestra nunca consumía cannabis y un 3% mostraba CUD. Se observó una asociación significativa entre el consumo de cannabis y los trastornos por consumo de cannabis con síntomas psicóticos tras los 22 años. Tanto en la muestra de población joven como en la población adulta, la asociación entre consumo de cannabis y trastorno por consumo de cannabis con psicosis se asoció con mayor fuerza en las mujeres de edad adulta joven. De manera contradictoria a los estudios mencionados anteriormente, la interacción entre el inicio temprano del consumo de cannabis, concretamente la adolescencia, y los síntomas psicóticos, en este caso no fue significativa.

Un estudio reciente y actual publicado por Will Lawn, et. al <sup>(16)</sup> este mismo año (2022) y siguiendo la misma línea de estudio que el artículo anterior, determinó que los adolescentes expuestos al cannabis mostraron una mayor probabilidad de presentar CUD grave, concretamente poseían 3,5 veces más de probabilidades. El 50% de este grupo presentaba seis o más síntomas de CUD. Además, presentaron una mayor puntuación en el Inventario de Estados Psicotomiméticos Adaptado (PSI-A), concretamente un 75% más de puntuación media que en el grupo control. Esto sugería un mayor porcentaje de síntomas similares a los psicóticos y de mayor gravedad en los adolescentes con exposición al cannabis. Ambas asociaciones se mantuvieron tras el ajuste por covariables. Por otro lado, del grupo con exposición al cannabis tanto adolescentes como adultos consumían cannabis con alta concentración de THC, sin embargo, los consumidores adolescentes consumían más cannabis por día (1,1g) que los adultos (0,6g).

Los estudios revisados hasta este punto ya informan de una asociación entre el consumo de cannabis y la posterior aparición de trastornos psicóticos, mediada por varios factores como la frecuencia y edad de inicio de consumo y el tipo de cannabis usado. Sin embargo, la mayoría de los estudios no se han centrado específicamente en el análisis del uso premórbido como predictor. El período prodrómico o premórbido es el período durante el cuál está presente la evidencia de un trastorno emergente, pero aún no está manifestado clínicamente. El análisis del uso de cannabis durante este período sería

interesante, con el fin de determinar posibles vínculos con el desarrollo del trastorno completo. Con el objetivo de evaluar de manera retrospectiva los síntomas premórbidos y el consumo de cannabis desde los 12 años hasta el inicio de la psicosis, Mary E. Kelley, et. al <sup>(17)</sup> realizaron un estudio de cohortes con una muestra de población adulta que ya poseía un primer episodio de psicosis. Los datos obtenidos mostraron que un aumento en el uso de cannabis se asoció a una mayor tasa de aparición de psicosis. Por lo tanto, la escalada de uso fue el factor más predictivo, pues aumentos en el uso de cannabis se asociaban a un aumento de la tasa de inicio de manera dosis dependiente. Por otro lado, los resultados indican que el consumo de cannabis en cualquier momento durante el período previo al inicio (período prodrómico), aumenta la tasa de inicio, lo que puede ser más importante que el nivel de uso por sí solo. Este hecho apoya la hipótesis de que existen grupos de sujetos que quizás genéticamente son más propensos a los efectos del consumo de cannabis. En este caso, los hombres representaron un 91% de prevalencia en el consumo de cannabis

Otra hipótesis de relevancia es si el consumo regular de cannabis posee un impacto agudo sobre la aparición de los síntomas psicóticos o si dicho efecto se mantiene en los individuos cuando permanecen en un período de abstinencia durante varios meses. Como ya se sabe, el THC puede causar sentimientos agudos de paranoia y otras características de psicosis en voluntarios sanos pero estos síntomas se reducen en gran medida cuando la intoxicación aguda disminuye. En 2016, Jordan Bechtold, et. al <sup>(18)</sup> realizaron un estudio con el fin de examinar si los adolescentes experimentaron durante los períodos en los que consumían de manera regular cannabis, un aumento sistemático de sus síntomas psicóticos subclínicos (efecto concurrente) y si este aumento se mantuvo en el tiempo durante los períodos de abstinencia (efecto acumulativo o sostenido).

Los resultados obtenidos tras el ajuste de covariables mostraron que solo el efecto acumulativo del consumo de cannabis semanal previo fue significativo. La tendencia indicó que por cada año adicional que los adolescentes consumen

cannabis semanalmente, la cantidad de síntomas psicóticos subsiguientes aumentó en un 21%, la probabilidad de experimentar paranoia subsiguiente aumentó un 133% y la probabilidad de experimentar futuras alucinaciones aumentó en un 92%. Tras un período de abstinencia de un año, los resultados tras el ajuste por covariables indicaron que por cada año adicional que los adolescentes consumen cannabis semanalmente, su número esperado de síntomas psicóticos subclínicos aumentó un 29% y sus probabilidades de experimentar paranoia y alucinaciones aumentaron un 112% y un 158%, respectivamente.

El siguiente punto importante por tratar es la manera en la que el cannabis puede influir tanto en la aparición de trastornos psicóticos como en la progresión de estos hacia otras patologías. La esquizofrenia representa uno de los trastornos psicóticos más frecuentes, seguida de la psicosis no afectiva. Se caracteriza por distorsiones inapropiadas e intrusivas del pensamiento, percepción y afecto, sin afectación de la consciencia ni de las capacidades intelectuales. Según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP) de 2017, la esquizofrenia muestra una prevalencia de 4,5% en los hombres y 2,9% en las mujeres, aunque depende de la edad, pues entre los 20 y 49 años la frecuencia de esquizofrenia en los hombres es el doble, mientras que a partir de los 65 años se iguala, apareciendo un ligero aumento en la mujer. <sup>(19)</sup>

Un estudio reciente y actual publicado este año por el autor Aboubacar Abderemane, et. al <sup>(20)</sup>, tuvo como propósito evaluar la tasa, nivel y consumo de sustancias psicoactivas, entre las que se encontraba el cannabis, en pacientes con esquizofrenia hospitalizados por recaída e identificar factores asociados. Apoyando la prevalencia que indica el BDCAP, en el estudio hubo un 77,4% de hombres con una edad media de 30 años. La mayoría de nuestros pacientes, concretamente un 43,5% poseían un alto riesgo de dependencia al cannabis, con una puntuación de CAST mayor o igual a 7 y un 16,5% habían consumido cannabis en el pasado. Además, el 72,6% comenzaron con su consumo antes

de la aparición de la enfermedad. La edad media de inicio en el consumo de cannabis fue de 17 años.

El consumo de otras sustancias como el tabaco y el alcohol siguieron la misma línea que el cannabis, teniendo un alto porcentaje en su frecuencia de consumo entre los pacientes y con un inicio de consumo también anterior al inicio de la enfermedad.

Por tanto, la asociación entre el consumo de cannabis en el período adolescente y la aparición de trastornos psicóticos posteriores se encuentra bien definida. Dicha asociación está mediada tanto por el tipo de cannabis usado como por la edad de inicio y frecuencia de consumo. Todos los artículos anteriores determinan que una edad de inicio temprana y un consumo de cannabis de alta potencia de manera regular, predispone a mayores probabilidades de desarrollar trastornos psicóticos. Sin embargo, también se han determinado algunos factores de riesgo asociados como el consumo de otras sustancias o la predisposición genética de los individuos.

## 5.2 Exposición a cannabis durante la adolescencia y desarrollo de trastornos psicóticos en pacientes con factores de riesgo asociados

La evidencia revisada hasta este punto sugiere que la asociación entre el consumo de cannabis en la adolescencia y la aparición de trastornos psicóticos no solo está influenciada por factores ambientales sino también por otros factores de riesgo asociados. Entre ellos se encuentran el consumo de otras sustancias, la existencia de trastornos psicóticos previos al consumo de cannabis y los factores genéticos.

### 5.2.1 Experiencias de tipo psicótico

Las experiencias de tipo psicótico se han identificado como un factor de riesgo temprano para los trastornos psicóticos. Se definen como alteraciones subclínicas en la forma en que uno percibe la realidad, presentándose como una rareza del pensamiento caracterizada por una lógica no convencional y alteración sensorial.

Un estudio publicado este año por Alexander Denissoff, et. al <sup>(21)</sup>, examinó las trayectorias de salud mental de individuos con experiencias de tipo psicótico (PLE) y exposición al cannabis (CE) en la adolescencia durante un período de 18 años hasta la edad adulta. Su objetivo era determinar si el consumo de cannabis afectaba al pronóstico de dichas experiencias psicóticas, progresando hacia un trastorno psicótico. La muestra se estratificó en cuatro grandes grupos: con experiencias psicóticas y con consumo de cannabis (PLE+/CE+), con experiencias psicóticas y sin consumo de cannabis (PLE+/CE-), sin experiencias psicóticas y con consumo de cannabis (PLE-/CE+) y sin experiencias psicóticas y sin consumo de cannabis (PLE-/CE-). Al inicio del estudio, la prevalencia de trastornos psiquiátricos en el grupo PLE+/CE+ fue de 7,3%, mientras que en el grupo PLE-/CE- fue de 3,1%. En el grupo con exposición al cannabis existía una mayor proporción de trastornos psiquiátricos que en el grupo sin exposición. Al final del estudio, el 24,4% de la muestra total había sido diagnosticada con algún trastorno psiquiátrico, donde el 2,4% representaba los trastornos psicóticos. La proporción de diagnósticos de trastornos psiquiátricos fue mayor en el grupo PLE+/CE+ en comparación con el grupo PLE+/CE-. Por lo tanto, el consumo de cannabis puede afectar desfavorablemente al pronóstico de los adolescentes que experimentan PLE. La muestra total no difería en el sexo de los individuos, sin embargo, un 63,5% del grupo PLE+/CE+ y un 62,1% del grupo PLE+/CE- eran mujeres.

### **5.2.2 Consumo de otras sustancias**

Como se ha visto en los estudios anteriores, otro de los factores que puede influir y mediar la asociación entre el consumo de cannabis a una edad temprana y los trastornos psicóticos es el consumo de sustancias distintas al cannabis. Las encuestas realizadas en 2019-20 según EDADES, mostraban una prevalencia del consumo de alcohol del 63,0% y una prevalencia del 32,3% para el consumo diario de tabaco. Por lo tanto, es importante evaluar el efecto que puede ocasionar tanto el consumo de alcohol como el consumo de tabaco en la asociación entre consumo de cannabis y trastornos psicóticos.

En 2014, Debra A. Russo, et. al <sup>(22)</sup> realizaron un estudio de casos y controles, con el objetivo de determinar el perfil de uso de sustancias actuales y pasadas entre individuos con un alto riesgo de psicosis que ya presentaban un primer episodio de psicosis y una muestra de población sana. El uso de cannabinoides y alcohol fueron las sustancias más frecuentes consumidas en ambos grupos. Respecto al alcohol, un 30% de la muestra con un primer episodio de psicosis consumía alcohol, en comparación con un 51,6% de la muestra control. Respecto al cannabis, la prevalencia en el grupo con primer episodio de psicosis fue un 15% de la muestra, mientras que en el grupo control fue un 26,6% de la muestra. Por lo tanto, el consumo tanto de cannabis como de alcohol era más prevalente en la muestra control que en la muestra con un primer episodio de cannabis, lo que genera algo de controversia, ya que, en todos los estudios anteriores se ha demostrado lo contrario.

Una variable importante en este estudio fue la cantidad de sustancias consumidas y su respectiva prevalencia tanto en el momento del estudio como en el pasado de los individuos. Una proporción significativamente mayor de la muestra control informó que consumía sólo una sustancia en ambos períodos de tiempo, donde la sustancia de elección era cannabis o alcohol. Sin embargo, el grupo con alto riesgo de psicosis informó el abuso de más de una sustancia en ambos períodos de tiempo y la sustancia de elección comprendía cannabis, alcohol y estimulantes. Además, los individuos de este grupo mostraban una frecuencia de consumo de sustancias mayor que el grupo control.

La edad de inicio de consumo de sustancias fue de 13 años para el grupo con alto riesgo de psicosis y de 15 años para el grupo control. Tras la exclusión del alcohol, el resultado fue en la misma dirección.

Una gran parte de los individuos que consumen cannabis también consumen tabaco, generalmente al mismo tiempo y en la misma mezcla, por lo que es complicado separar los efectos causales del cannabis y tabaco. En 2018, Hannah J Jones, et. al <sup>(23)</sup> llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo con el fin de determinar patrones de consumo de cannabis y cigarrillos a lo largo del

tiempo, partiendo desde la etapa de la adolescencia hasta alcanzar la edad adulta de los individuos que formaban la muestra. Los resultados se encontraban divididos en dos grupos: experiencias psicóticas a los 18 años como resultado del consumo de cannabis y/o tabaco entre los 14 y 17 años y, experiencias psicóticas a los 12 años previas al consumo de cannabis y/o tabaco entre los 14 y 19 años.

En las experiencias psicóticas como resultado, los individuos que consumían solo tabaco de inicio temprano tenían mayores probabilidades de experiencias psicóticas a los 18 años. Sin embargo, al ajustar por factores de confusión, dicha asociación disminuyó un 60%. Los individuos que consumían cannabis de inicio temprano y de inicio tardío poseían mayores probabilidades de experiencias psicóticas. Al ajustar por factores de confusión, esta asociación se siguió manteniendo.

Las experiencias psicóticas a los 12 años se asociaron con un aumento de probabilidades de uso posterior de tabaco de inicio tardío y cannabis de inicio tardío. Mientras que, hubo poca evidencia de asociación con inicio temprano de cannabis y/o tabaco.

### **5.2.3 Trauma interpersonal**

El trauma interpersonal en la infancia forma otro factor de riesgo importante en el desarrollo de trastornos por consumo de sustancias, incluido el cannabis. Esto es debido a que el trauma infantil altera los sistemas cognitivo, emocionales y reguladores del estrés, lo que produce un desarrollo de intrusiones involuntarias que también se producen en los trastornos psicóticos. Además, se ha planteado que tanto la psicosis como el trauma infantil producen alteraciones en la señalización tanto dopaminérgica como endocannabinoide que puede estar alterada también por el consumo de cannabis.

Un estudio reciente publicado en 2021 por Molly Carlyle, et. al <sup>(24)</sup>, consistía en examinar los vínculos entre el trauma infantil, el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas inducidas por el consumo de cannabis. Los resultados



mostraron que tanto la exposición al cannabis como la puntuación en la evaluación del trauma infantil se asoció de manera positiva y de forma independiente con la frecuencia de experiencias psicóticas. Además, se determinó una interacción triple y sinérgica entre las tres variables, la cual indicaba una asociación entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas más intensa en individuos con mayor gravedad del trauma infantil.

Tras controlar los factores de confusión, esta asociación siguió siendo significativa. Además, la edad de inicio del consumo de cannabis también se relacionó de manera inversamente proporcional con la frecuencia de experiencias psicóticas, donde a una menor edad de inicio en la exposición al cannabis, mayor frecuencia de experiencias psicóticas posteriores.

El trauma infantil, la euforia y la disforia o paranoia se asoció de manera significativa con una mayor exposición al cannabis, sin embargo, solo la disforia o paranoia medió la asociación entre el trauma infantil y el consumo de cannabis. Además, algo a destacar es que en los sujetos con mayor trauma infantil que experimentaban disforia o paranoia tras el consumo de cannabis, existía una asociación con experiencias psicóticas incluso en períodos donde los sujetos se encontraban en abstinencia.

#### **5.2.4 Variantes genéticas**

##### 5.2.4.1 Polimorfismo del gen que codifica para la COMT

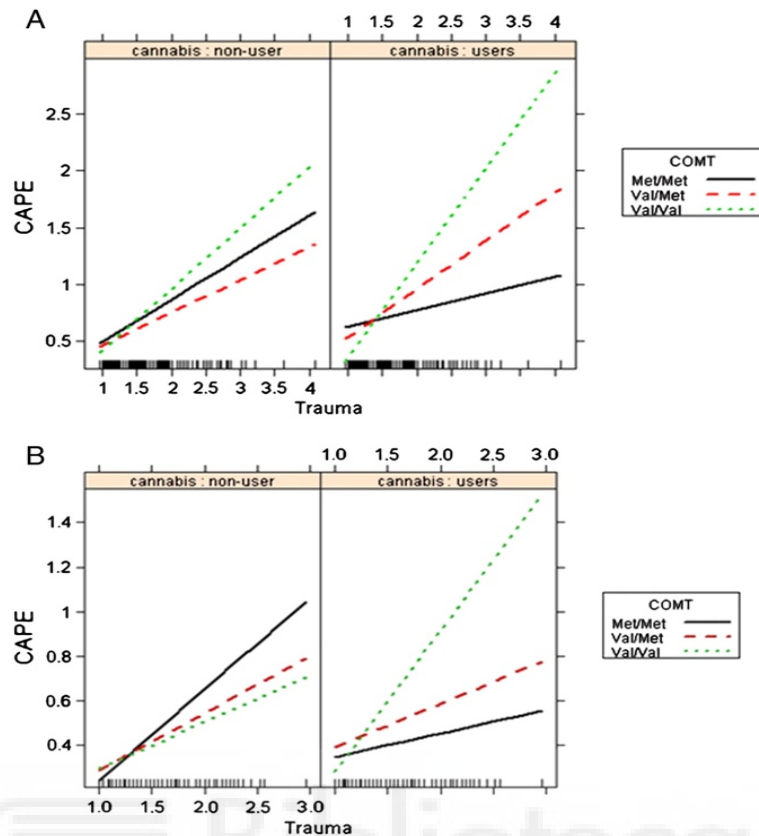
Un gen de vulnerabilidad frente a los trastornos psicóticos ampliamente estudiado es la catecol-metil-transferasa (COMT), cuya función principal es la degradación de catecolaminas entre las que se encuentran la dopamina, neurotransmisor que en patologías como los trastornos psicóticos sus niveles se encuentran aumentados. Un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen COMT (rs4680) provoca una mutación de valina a metionina en la posición 158. La variante Val posee una mayor actividad enzimática, lo que conlleva a niveles de dopamina reducidos en la corteza prefrontal y niveles mayores de dopamina en las áreas mesolímbicas. El genotipo Met/Met posee una actividad enzimática menor y los individuos heterocigotos, es decir, los genotipos Val/Met poseen una actividad enzimática intermedia. Por otro lado, en estudios anteriores se ha

determinado que el trauma o abuso infantil aumenta el riesgo de trastornos psicóticos, de manera similar al impacto que presenta el consumo de cannabis en dicha patología. Debido a esto, se plantea la hipótesis de que tanto el trauma o abuso infantil como el consumo de cannabis poseen un impacto sinérgico en la posterior aparición de trastornos psicóticos y dicha asociación puede estar mediada por los polimorfismos del gen COMT.

En 2013 se publicaron dos estudios, uno de ellos realizado en España, donde en ambos el objetivo era examinar el impacto del trauma o abuso infantil y los efectos del cannabis en el desarrollo posterior de trastornos psicóticos según los genotipos del polimorfismo COMT.

En primer lugar, Christian H Vinkers, et. al <sup>(25)</sup>, determinaron que en los individuos con genotipo Val/Val que consumían cannabis, los mayores niveles de maltrato infantil se asociaban con mayores niveles en la puntuación CAPE, es decir, con mayores experiencias psicóticas.

Tanto en la muestra de descubrimiento como en la muestra de replicación, el maltrato infantil y el consumo de cannabis se asoció significativamente con los síntomas psicóticos. Sin embargo, el maltrato infantil no presentó asociación con el consumo de cannabis ni el consumo de cannabis mostró asociación con el genotipo COMT Val158Met. Sí se encontró asociación significativa entre el maltrato infantil y el polimorfismo COMT.



**Figura 3:** interacción entre el maltrato infantil, el consumo de cannabis y el genotipo COMT Val158Met con experiencias psicóticas (Evaluación Comunitaria de Experiencias Psíquicas: CAPE) en la muestra de descubrimiento (A) y en la muestra de replicación (B). Extraído de: Christian H Vinkers, et. al, 2013<sup>(24)</sup>.

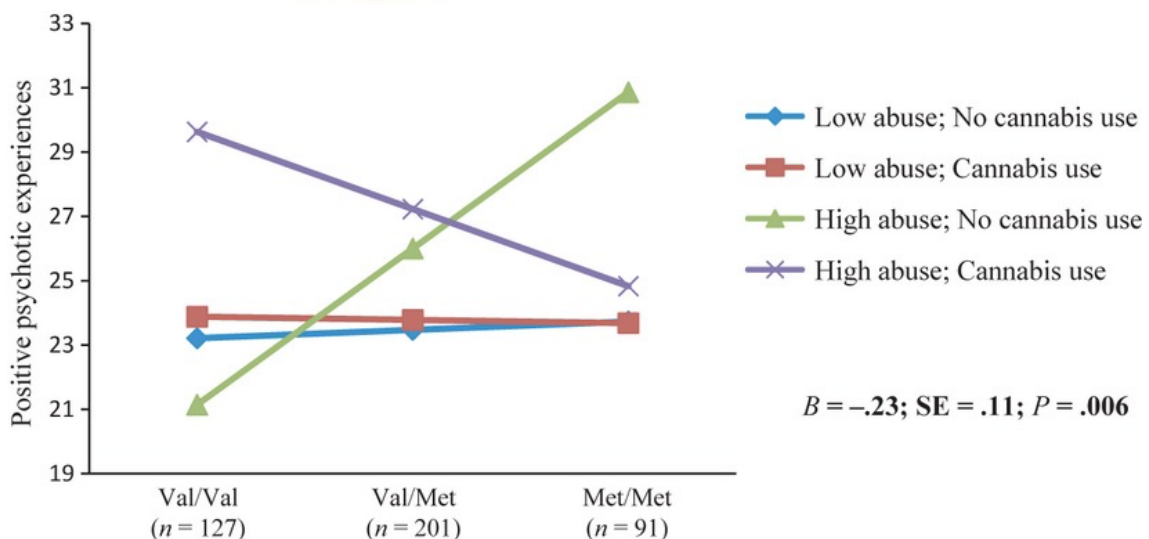
En la muestra de descubrimiento, las personas que poseían el genotipo Val/Val en la enzima COMT, el consumo de cannabis junto a mayores niveles de maltrato infantil provocó mayores niveles de experiencias psicóticas (Figura 3A). En cambio, en la muestra de replicación, no se encontró una interacción triple significativa entre el consumo de cannabis, el maltrato infantil y el genotipo COMT, aunque sí existía una dirección muy parecida del efecto entre el consumo de cannabis y el maltrato infantil en los individuos con genotipo Val/Val (Figura 3B). Por otro lado, el consumo de cannabis se estratificó. En la muestra de descubrimiento, los consumidores de cannabis mostraron que el efecto del maltrato infantil sobre los síntomas psicóticos fue más pronunciado en los portadores Val/Val. Sin embargo, en la muestra de réplica los individuos con genotipo Val/Val que no consumían cannabis, informaron niveles más bajos de síntomas psicóticos. Esto sugirió que el efecto del maltrato infantil sobre los

síntomas psicóticos en los individuos portadores del genotipo Val/Val, dependían del consumo de cannabis.

En cuanto a la influencia del sexo de los individuos, en la muestra de descubrimiento no se determinó ningún efecto, mientras que en la muestra de replicación las mujeres informaron un mayor nivel de síntomas psicóticos en comparación con los hombres.

En segundo lugar, S. Alemany, et. al <sup>(26)</sup> informaron que en la muestra de población reclutada el 40,7% de los individuos habían experimentado al menos una experiencia psicótica positiva y el 47,6% una experiencia psicótica negativa. Además, de la muestra total un 25,5% de sujetos fueron expuestos al menos a un evento de maltrato o abuso infantil en la infancia y el 29,1% consumían cannabis de manera mensual, semanal o diaria.

Tras el genotipado de la muestra, se determinó que no existía asociación significativa en ninguna de las siguientes interacciones bidireccionales: abuso infantil - consumo de cannabis, abuso infantil - variación del gen COMT y consumo de cannabis - gen COMT. Sin embargo, sí se encontró una interacción triple significativa entre abuso infantil, consumo de cannabis y gen COMT en la aparición de experiencias psicóticas positivas.



**Figura 4:** Representación gráfica del efecto de interacción entre el abuso infantil, el consumo de cannabis y el polimorfismo Val158Met del gen COMT sobre las experiencias psicóticas positivas (PE) corregidas por edad, género, personalidad esquizotípica y rasgo de ansiedad. Extraída por: S. Alemany, et.al, 2013<sup>(25)</sup>.

La puntuación de experiencias psicóticas positivas aumentó en función de las copias Met de la variación del gen COMT en aquellos individuos que no consumen cannabis y han sido expuestos al abuso infantil (línea verde). Por tanto, el uso de cannabis en dichos portadores parece tener un efecto protector. Sin embargo, en los individuos expuestos al abuso infantil y consumo de cannabis, a medida que aumentan las copias Val de la variación del gen COMT, aumenta la puntuación de experiencias psicóticas positivas (línea morada). En los individuos expuestos a bajas tasas de abuso infantil que consumen o no consumen cannabis, el polimorfismo del gen COMT no tuvo un efecto significativo sobre las puntuaciones de experiencias psicóticas positivas.

Por último, siguiendo la misma línea de estudio que los dos artículos anteriores, pero con información más actualizada (2017) Rohit J Lodhit, et. al <sup>(27)</sup> determinaron que los hombres representaban un mayor porcentaje tanto en el consumo de cannabis a lo largo de la vida como en una edad de inicio de consumo de cannabis inferior a los 20 años. Estos sujetos masculinos poseían una edad de inicio de psicosis más temprana que las mujeres, siendo la edad de inicio de consumo de cannabis inferior a los 20 años la que se asoció en mayor medida a un inicio de psicosis más temprano.

El efecto principal de la variación del gen COMT en el análisis del tiempo no fue significativo, aunque el patrón de la media de edad de inicio de psicosis mostró que los individuos con genotipos Val/Val poseían una edad de inicio inferior a los genotipos Val/Met y Met/Met. Por lo tanto, aunque estos datos no fueron significativos sí que mostraron una línea de tendencia en la misma dirección que los estudios anteriores.

#### 5.2.4.2 Variación genética funcional del gen DRD2

Los datos experimentales indican también que otro factor genético que puede incrementar la vulnerabilidad genética en los trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia, es la alteración del gen DRD2 que codifica para el receptor dopaminérgico de tipo 2. La isoforma larga (D2L) es postsináptica y es la diana de algunos fármacos antipsicóticos típicos como el haloperidol. Por otro lado, la

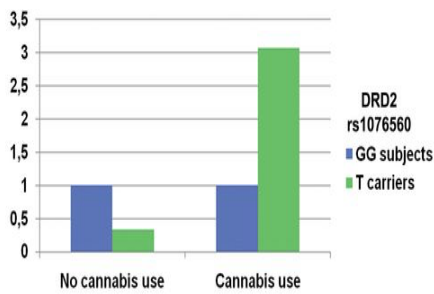
isoforma corta (D2S) es presináptica y actúa como autoreceptor regulando la síntesis y liberación de dopamina. Estas dos isoformas se encuentran codificadas por el gen del receptor D2 (DRD2-11q23). Estudios anteriores determinaron que un polimorfismo funcional de un solo nucleótido dentro del DRD2, donde una guanina se intercambia por una timina, está asociado con la expresión de las dos isoformas en la corteza frontal. Concretamente, el alelo T modifica el empalme de D2S a D2L, disminuyendo la relación de ambas isoformas y provocando una expresión presináptica prefrontal reducida de D2. Además, el alelo T se ha asociado a niveles más altos de dopamina estriatal, la cual se encuentra también aumentada en trastornos psicóticos. Debido a esto, es de gran importancia establecer si la variación genética del gen DRD2 interactúa con el consumo de cannabis prediciendo un riesgo en aparición posterior de trastornos psicóticos.

En 2018, Marco Colizzi, et. al <sup>(28)</sup> realizaron estudios de genotipación empleando dos diseños experimentales. Por una parte, un estudio de casos y controles, con el fin de establecer la asociación ya comentada entre las modificaciones del gen DRD2, el consumo de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos. Por otro lado, un estudio formado por una muestra de individuos sanos, con el fin de determinar si la modificación del gen DRD2 interactúa con el consumo de cannabis para predecir fenotipos clínicos (esquizotipia) y cognitivos relacionados con la psicosis.

- Estudio de casos y controles

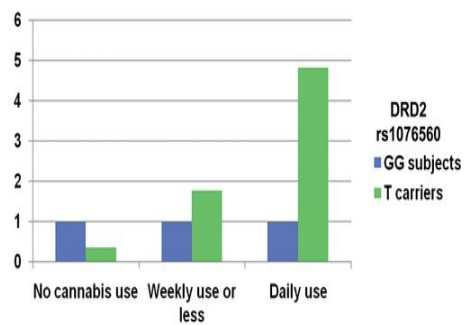
Se reclutó una muestra de población que posteriormente se dividió en dos grupos: individuos con primer episodio de psicosis (FEP) (grupo caso) e individuos sanos (grupo control).

Los resultados indicaron que los pacientes con FEP y el grupo control no diferían en la edad del primer consumo de cannabis. El inicio de la psicosis en los individuos con FEP ocurrió 12 años después del primer consumo de cannabis. Ningún individuo comenzó a consumir cannabis tras el inicio de la psicosis.



DRD2 rs1076560	No cannabis use			Cannabis use		
	Adj OR*	95% CI	P value	Adj OR*	95% CI	P value
GG	1	-	-	1	-	-
T car	0.33	0.13, 0.82	0.02	3.07	1.22, 7.63	0.02

\* Adjusted for gender, age, ethnicity, nicotine dependence, other substance use and harmful drinking behavior



DRD2 rs1076560	No cannabis use			Weekly use or less			Daily use		
	Adj OR*	95% CI	P value	Adj OR*	95% CI	P value	Adj OR*	95% CI	P value
GG	1	-	-	1	-	-	1	-	-
T car	0.36	0.10, 1.37	0.13	1.77	0.56, 5.60	0.33	4.82	1.39, 16.71	0.01

\* Adjusted for gender, age, ethnicity, nicotine dependence, other substance use and harmful drinking behavior

**Figura 5:** (A) Interacción entre DRD2 rs1076560, el consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis y el riesgo de psicosis. (B) Interacción entre DRD2 rs1076560, la frecuencia de consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis y el riesgo de psicosis. Extraído por: Marco Colizzi, et.al, 2015<sup>(27)</sup>.

En los individuos que tenían un historial de consumo de cannabis durante toda su vida, los portadores del alelo T (TT o GT) mostraron un aumento de la probabilidad de poseer un trastorno psicótico, en comparación con los portadores del alelo G (GG). Esta asociación también dependía de la frecuencia de consumo de cannabis. Para sujetos portadores del alelo T que consumían cannabis de manera ocasional o diaria, existía una mayor probabilidad de trastorno psicótico, aunque finalmente solo los consumidores diarios alcanzaron una asociación significativa. Entre los individuos que nunca habían consumido cannabis, el alelo T se asoció con menores probabilidades de poseer un trastorno psicótico.

#### - Estudio de sujetos sanos

En cuanto a los rasgos esquizotípicos, los resultados mostraron una mayor esquizotipia en los portadores del alelo T que consumían cannabis en comparación con los individuos con genotipo GG. Además, los consumidores de cannabis y los no consumidores no diferían en su patrón de consumo de alcohol o tabaco. Tras el ajuste por variables, se determinó que estos parámetros confusores no afectaban significativamente a los resultados.

#### 5.2.4.3 Polimorfismos de los genes que codifican para AKT1 y FAAH

La familia de proteínas quinasas B, formada por tres complejos serina/treonina quinasas (AKT1, 2 y 3) es otro componente integral de la señalización dopaminérgica y, por tanto, actúa sobre los receptores dopaminérgicos. El gen AKT1 se ha asociado en estudios anteriores con la esquizofrenia, concretamente el alelo C menor del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) se ha asociado con probabilidades mayores de desarrollar trastornos psicóticos en sujetos con exposición al cannabis. Por otro lado, se encuentra el enzima hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), implicado en la degradación y recaptación del sistema endocannabinoide. Existe una hipótesis en la que se sugiere que una mayor actividad del sistema endocannabinoide contribuye a la aparición de esquizofrenia, donde además existe un aumento del nivel de anandamida (ligando del sistema endocannabinoide) en el líquido cefalorraquídeo y sangre. Sin embargo, en cuanto a esta última hipótesis no existe aún demasiada evidencia y todavía se debate cómo influye el genotipo FAAH y la anandamida en la psicosis.

En 2020, Chandni Hindocha, et. al <sup>(29)</sup> llevaron a cabo dos estudios, por una parte un estudio de casos y controles, donde el grupo de casos presentaba primer episodio de psicosis, y una muestra de población sana pero expuesta al cannabis desde la adolescencia. El objetivo fue establecer la relación de las interacciones entre la aparición de experiencias psicóticas y el alelo de riesgo de psicosis para el polimorfismo del gen AKT1 y FAAH, inducidas por el consumo de cannabis. Para el gen AKT1, el alelo C presentó una asociación con la edad de los sujetos y las experiencias psicóticas. Los individuos más jóvenes poseían mayores experiencias psicóticas. Además, el alelo C presentó una asociación entre la edad de los sujetos y los años de consumo de cannabis con la aparición de experiencias eufóricas. Para el enzima FAAH, se informó una asociación entre la edad de inicio del consumo de cannabis y las experiencias psicóticas, donde los sujetos que tenían un inicio más temprano en el consumo informaban mayores experiencias psicóticas. Además, se informó una asociación entre los



años de consumo de cannabis y las experiencias eufóricas, donde los sujetos con más años de consumo informaban mayores experiencias eufóricas.

En la tabla 3 se incluye un resumen de todos los artículos revisados, donde se recoge información acerca de la población de estudio, el tipo de exposición al cannabis, el diseño del estudio empleado y el período de seguimiento, las variables y herramientas de evaluación usadas en el estudio, los resultados obtenidos más importantes y el autor y año.



Población	Exposición	Tipo de estudio	Variables y herramientas de evaluación	Resultados	Autor y año
Casos (n=410) 66% hombres Control (n=370) 56% hombres 18-65 años	Edad: 16 años. Casos: diario. Control: 1vez/semana.	Casos y controles Seguimiento: 6 años	- Edad del primer uso, frecuencia de uso, tipo usado → CEQ. - Psicosis → SCAN.	Consumo de cannabis tipo skunk → 5 veces más probabilidades de trastorno psicótico. Inicio del consumo < 15 años → Mayor probabilidad de trastorno psicótico.	Marta Di Forti, Arianna Marconi, Elena Carra, Sara Fraietta, Antonella Trota, et al. (2015)
Casos (n=74) 78,4% hombres Control (n=60) 63,3% hombres 18-25 años	Casos: 14-17 años. Control: 16-18 años. Consumo regular.	Casos y controles Seguimiento: 2 años	- Consumo de cannabis y otras sustancias → CEQ. - Sintomas psicóticos → MNI.	<u>Casos</u> → Consumo regular de 14 meses y historia de abuso con otras drogas (cocaína o pasta base). <u>Control</u> → Consumo regular de 3 meses y no hay historia de abuso con otras drogas.	Carmen Paz Castañeda, Luz María Allende, Bárbara Iruretagoyena, Rubén Nachar, Felipe Mancilla, et al. (2020)
Jóvenes (n=662) 15-18 años Adultos (n=36.009) 18-65 años	Edad: 15-20 años. Consumo no se indica.	Cohortes prospectivo Seguimiento: 10 años	- Consumo de cannabis → Autoinforme. - Evaluación del CUD → MINI. - Diagnóstico del CUD → DSM-V. - Sintomas psicóticos → SCL-90 y DSM-V. - Sintomas depresivos y ansiedad → Entrevista telefónica y DSM-V.	<u>Jóvenes</u> → CU y CUD se asociaron con síntomas psicóticos tras los 22 años. <u>Jóvenes y adultos</u> → Asociación entre CUD y psicosis fue más fuerte en mujeres en edad adulta joven (18-25 años).	Bonnie J. Leadbeater, Megan E Ames, Ashley N. Linden-Carnichael. (2018)
Casos (n=147) Control (n=127) 16-29 años	Jóvenes: 16-17 años Adultos: 26-29 años Consumo regular.	Cohortes retrospectivo Seguimiento: 3 meses	- Consumo de cannabis, tabaco y otras sustancias → Autoinforme. - Consumo de alcohol → Prueba de identificación del trastorno por consumo de alcohol. - Depresión → Inventario de depresión Beck-II. - Ansiedad → Inventario de ansiedad Beck-II. - Sintomas psicóticos → Inventario de Estados Psicotomíéticos Adaptado - Gravedad del CUD → MINI y DSM-V.	Adolescentes → Mayor probabilidad de tener un CUD grave y mayores síntomas psicóticos. Consumo de cannabis con alto contenido en THC: Adolescentes → 1,1g/día. Adultos → 0,6 g/día.	Will Lawn, Claire Mokrysz, Rachel Lees, Katie Trinci, Kat Petriili, et al. (2022)
N=210 75,7% hombres	Edad: 12-14 años.	Cohortes retrospectivo Seguimiento: 5 años.	- Consumo de sustancias premórbido → LSUR. - Edad de inicio de psicosis → SOS.	Aumento del consumo de cannabis durante el período prodromico, aumenta la tasa de inicio de psicosis.	Mary E. Kelley, Claire Ramsay Wan, Beth Broussard, Anthony Crisafio, Sarah Cristofaro, et al. (2016)
N=1.009 Edad: 7-14 años.	Edad: 13-18 años. Consumidor diario y semanal.	Cohortes prospectivo. Seguimiento: 15 años.	- Consumo de cannabis → Autoinforme. - Sintomas psicóticos → Autoinforme. - Consumo de otras sustancias → Cuestionario de uso de sustancias.	1 año adicional de consumo semanal de cannabis, aumenta las probabilidades de experimentar síntomas psicóticos, sobre todo paranoia y alucinaciones. Esto se mantiene tras un año de abstinencia.	Jordan Bechtold, Alison Hipwell, David a Lewis, Rolf Loeber, Dustin Pardini, et. al (2016)
N=115 Edad: 16-62 años.	Edad: 17 años. Consumidor no se indica.	Transversal descriptivo. Seguimientos: 6 meses.	- Consumo de cannabis → CAST. - Consumo de tabaco → FTND. - Consumo de alcohol → AUDIT. - Uso de psicofármacos → ECAB.	72,6% de los consumidores de cannabis comenzaron su uso antes de la aparición de la enfermedad.	Aboubacar Abderramane, Taher Mousa Ahmadou, Abderrazzak Khadmaoui, Siham Belbachir, Khalid Barkat, et al. (2022)

Expuestos (n=375) No expuestos (n=6.177)	Edad: 15-16 años. Consumidor no se indica.	Cohortes prospectivo Seguimiento: 18 años.	- Consumo de cannabis → Autoinforme. - Experiencias psicóticas → Cuestionario PROD. - Otros trastornos psiquiátricos → Registros Nacionales de Atención Médica. - Consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias ilícitas → Cuestionario de autoinforme. - Antecedentes familiares → Registros Nacionales de Atención Médica.	Grupo PLE+/CE+ → Mayor trastornos de salud mental. Consumo de cannabis afecta al pronóstico de los adolescentes que experimentan PLE.	Alexander Denissoff, Antti Mustonen, Jouko Miettunen, Anni-Emilia Alakokkare, Juha Veijola, et al. (2022)
Casos (n=60) Control (n=60) Edad: 16-35 años. No difería en sexo.	Casos: 13 años. Control: 15 años.	Casos y controles. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis y tabaco → Autoinforme. - Experiencias psicóticas → PLIKSI.	Casos → Menor edad de inicio de consumo y mayor exposición al consumo de > 1 droga. Controles → Mayor edad de inicio de consumo y exposición sólo a 1 droga.	Debra A Russo, Jan Stochl, Michelle Painter, Peter B Jones, Jesus Perez. (2014)
N=5.330 56,1% mujeres	Edad: 14-19 años. Consumidor no se indica	Cohortes prospectivo. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis → CEO-I. - Experiencias psicóticas → WHO ASSIST.	No se encontró asociación significativa entre el tabaco y experiencias psicóticas.	Hannah J Jones, Suzanne H Gage, Jon Garza, Matthew Hickman, Glyn Lewis, et al. (2018)
N=2.630 Edad: 16-25 años.	Último mes. Consumidor no se indica	Transversal retrospectivo. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis → CTQ. - Trauma interpersonal → CTQ. - Experiencias psíquicas → CAPE-15. - Depresión → PHQ-9. - Ansiedad → GAD-7	Efectos disfóricos o paranoides median la asociación entre el trauma infantil y las experiencias psicóticas cuando se consume cannabis.	Molly Carlye, Toby Constable, Zoe C Walter, Joanna Wilson, Grace Newland, et al (2021)
Casos (n=918) Edad: 18-25 años. Control (n=339) Edad: 16-50 años.	Edad: 18-25 años. Consumidor no se indica.	Genotipado de casos y controles. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis → CIDI. - Maltrato infantil → CTQ. - Experiencias psicóticas → CAPE.	Casos → El genotipo Val/Val se asoció con un aumento de experiencias psicóticas tras el consumo de cannabis y maltrato infantil. Control → No hubo interacción triple significativa.	Christiaan H Vinkers, Willemijn A Van Gastel, Christian D. Schubart, Kristel R. Van Eijk, Jurjen J. Luykx, et al. (2013)
N=533 Edad: 23 años	Edad: 23 años Consumidor no se indica.	Genotipado de cohortes. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis → Autoinforme. - Abuso infantil → CTQ. - Experiencias psicóticas → CAPE. - Esquizofrenia → SPQ-B. - Ansiedad → STAI-T.	En las personas expuestas al abuso infantil, el consumo de cannabis aumentó las experiencias psicóticas positivas en las personas con el alelo Val.	S. Alemany, B. Arias, M. Fatjó-Vilas, H. Villa, J. Moya, et. al (2013)
N= 169 119 hombres	<20 años y >20 años. Consumidor no se indica.	Genotipado de cohortes. Seguimiento: no se indica.	- Consumo de cannabis → Autoinforme. - Primer episodio de psicosis → DSM-IV.	El genotipo Val/Val está asociado con una edad de inicio de psicosis más temprana en aquellos que habían consumido cannabis por primera vez antes de los 20 años.	Rohit J. Lodhi, Yabing Wang, David Rossolatos, Georgina Macintyre, Alexandra Bowker, et al (2017)
Casos (n=272) Control (n=234) N=252 Edad: 18-65 años.	Edad no se indica. Consumidor no se indica.	Genotipado de casos y controles y cohorte de voluntarios sanos. Seguimiento: 2 años.	- Consumo de cannabis → CEO. - Consumo de alcohol → HD. - Dependencia nicotina → FTND. - Esquizofrenia → SPQ. - Rendimiento cognitivo → Tarea de memoria de trabajo N-back.	El alelo T de rs1076560 del receptor DRD2 puede representar una vulnerabilidad genética al aumento del riesgo de psicosis inducida por cannabis en sujetos sanos.	Marco Colizzi, Conrad Iyegbe, John Powell, Gianluca Ursini, Annamaria Porcelli, et al (2015)

<p>Casos (n=410) 97 hombres Control (n=370) 52 hombres Edad: 18-64 años</p> <p>N=611 340 hombres Edad: 16-24 años</p>	<p>Edad: 16 años. Consumidor más de una vez por semana</p> <p>Edad: 15 años. Consumidor diario.</p>	<p>Genotipado de casos y controles y cohorte de voluntarios sanos. Seguimiento: no se indica.</p>	<p>- Consumo de cannabis → CEQ. - Psicosis → PSQ.</p> <p>AKT1 → cPEE y cEE tuvo una asociación negativa con la edad de inicio de consumo de cannabis. COMI → cEE tuvo asociación negativa con frecuencia y años de consumo de cannabis. FAAH → cPEE tuvo asociación negativa con la edad de inicio de consumo de cannabis y cEE tuvo asociación positiva con los años de consumo de cannabis.</p>	<p>Chandni Hindocha, Diego Quattrone, Tom P Freeman, Robien M Murray, Valeria Mondelli, et. al (2020)</p>
---	---	---	---	---

**Tabla 3: Tabla resumen de artículos revisados.**

**ABREVIATURAS:**

- AUDIT:** Alcohol Use Disorder Test.
- CEQ:** Cannabis Experience Questionnaire.
- SCAN:** Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry.
- MINI:** Mini International Neuropsychiatric Interview.
- DSM-V:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition.
- SCL-90:** Symptoms Checklist 90-Revised.
- LSUR:** Lifetime Substance Use Recall.
- SOS:** Symptom Onset in Schizophrenia.
- CAST:** Cannabis Abuse Screening Test.
- FTND:** Fagerström Test for Nicotine Dependence.
- ECAB:** Cognitive Scale for Benzodiazepine Attachment.
- PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale.
- PLIKSI:** Psychosis-Like Symptom Interview.
- WHO ASSIST:** World Health Organization Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test.
- CTQ:** Childhood Trauma Questionnaire.
- CAPE:** Community Assessment of Psychic Experiences.
- PHQ-9:** Patient Health Questionnaire 9-Item.
- GAD-7:** Generalized Anxiety Disorder 7-Item.
- CIDI:** Composite International Diagnostic Interview.
- HD:** Harmful Drinking.
- SPQ-B:** Schizotypy Personality Questionnaire-Brief.
- STAI-T:** State-Trait Anxiety Inventory.
- PSQ:** Psychosis Screening Questionnaire.
- CU/CE:** Consumo de cannabis.
- CUD:** Trastorno por consumo de cannabis.
- THC:** Tetrahidrocannabinol.
- PLE/PEE:** Experiencias psicóticas.
- EE:** Experiencias eufóricas.

## 6. DISCUSIÓN

El cannabis es una de las drogas más consumidas en la población general, sin embargo, en estos últimos años la edad de inicio de su consumo ha ido disminuyendo hasta alcanzar el período de adolescencia. Actualmente, el cannabis es una de las drogas más prevalente entre los adolescentes y adultos jóvenes. A lo largo de los años se han publicado numerosos estudios en los que se ha examinado las consecuencias a corto y largo plazo de una exposición tan temprana al cannabis, entre las que destaca la aparición de trastornos psicóticos. En esta revisión sistemática principalmente se aborda la existencia de una asociación entre el consumo de cannabis en la adolescencia y la aparición de trastornos psicóticos en la edad adulta, así como los factores tanto ambientales como genéticos que pueden mediar o predisponer esta asociación. A lo largo de la revisión, se han confirmado tres hipótesis que describen la relación entre el cannabis y la posterior aparición de trastornos psicóticos.

En primer lugar, el cannabis puede producir trastornos psicóticos en personas que no habrían desarrollado dicha patología si no hubiesen estado expuestas al consumo de cannabis. Varios estudios han determinado que esta asociación es clara y definida y que depende en gran medida de la frecuencia, el tipo y la edad de inicio de consumo de cannabis. Un consumo regular (diario o semanal) y un consumo de cannabis con alto contenido en THC como el cannabis tipo skunk se asocia de manera significativa con la aparición de trastornos psicóticos en la edad adulta<sup>(13)</sup>. Por cada año adicional que los adolescentes consumen cannabis semanalmente, la cantidad esperada de síntomas psicóticos aumentó un 21%, las probabilidades de experimentar paranoia un 133% y de experimentar alucinaciones un 92%. Tras un período de abstinencia de un año, dicha asociación se mantuvo en la misma línea, por lo que, los síntomas psicóticos inducidos por el consumo de cannabis no sólo aparecen de manera aguda, sino que existe un proceso acumulativo o sostenido que aparece incluso en períodos de abstinencia<sup>(18)</sup>. Además, la cantidad diaria de cannabis consumida también es una variable importante, pues Will Lawn, et. al <sup>(16)</sup> determinaron que los sujetos que consumían 1,1g de cannabis de manera diaria poseían 3,5 más probabilidades de poseer un CUD grave, en comparación con los sujetos control

que consumían 0,6g. A pesar de ello, es muy complejo determinar esta variable pues la mayoría de los individuos no saben con exactitud la cantidad de cannabis que consumen. En cuanto a la edad de inicio de consumo, de manera mayoritaria los estudios revelaron que una edad de inicio más temprana (14-17 años) se asocia de manera significativa a trastornos psicóticos, sin embargo, Bonnie J. Leadbeater, et. al <sup>(15)</sup> no determinaron una relación significativa entre ambas variables. Esto es debido a que una de las limitaciones de este estudio es el uso de un cuestionario de autoinforme como herramienta de evaluación de la exposición al cannabis a lo largo de la vida. En el grupo formado por jóvenes puede no tener mucha relevancia, pero en el grupo formado por adultos la edad de inicio del consumo de cannabis puede estar sesgada por el recuerdo, infraestimando la asociación. Por otro lado, el consumo de cannabis durante el período prodrómico también posee gran valor, pues Mary E. Kelley, et. al <sup>(17)</sup> determinó que estaba relacionado de forma significativa con la aparición de trastornos psicóticos.

En segundo lugar, la segunda hipótesis que puede describir la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos está vinculada a la presencia de determinados factores de riesgo, como la existencia previa de experiencias psicóticas, el consumo de otras sustancias, el trauma o abuso infantil y la predisposición o vulnerabilidad genética de los individuos.

El consumo de cannabis afecta al pronóstico de los adolescentes que experimentan experiencias psicóticas. Alexander Denisoff, et. al <sup>(21)</sup> determinaron que en el grupo de individuos PLE+/CE+ existía una mayor proporción de diagnósticos de algún trastorno psiquiátrico, incluidos los trastornos psicóticos, en comparación con el grupo de individuos PLE-/CE- que no evolucionaron hacia ninguna patología. Sin embargo, en este mismo estudio se observó que el consumo de tabaco diario, alcohol y otras drogas ilícitas era mucho más común en el grupo PLE+/CE+ que, en el resto de los grupos lo que también puede ser una variable influyente.

El consumo de otras sustancias posee un gran impacto en la relación entre el consumo de cannabis y la posterior aparición de trastornos psicóticos. En el

estudio publicado por Debra A Russo, et. al <sup>(22)</sup> se indicó que los individuos con alto riesgo de psicosis informaron una exposición a más de una sustancia a lo largo de su vida, aunque en el momento del estudio solo consumían una sola sustancia. En este grupo, entre las drogas más consumidas destacó el alcohol, cannabis y estimulantes. Siguiendo también esta misma línea, Carmen Paz, et. al <sup>(14)</sup> determinó que en el grupo casos donde existía un primer episodio de psicosis, además de tener una edad de inicio de consumo temprana y un período de consumo regular de cannabis más largo que el grupo control, se indicó el consumo de otras sustancias, especialmente la pasta base y cocaína. Tras ajustar por esta variable, la asociación entre consumo de cannabis y aparición de trastorno psicótico perdió significancia, lo que representa que el consumo de otras sustancias influye de manera considerable en la asociación. Otra de las sustancias más prevalentes y consumidas de manera general en las distintas poblaciones de estudio es el consumo de tabaco. Marta Di Forti, et. al <sup>(13)</sup> y Aboubacar Abderemane, et. al <sup>(20)</sup> informaron en sus estudios que existía un mayor porcentaje de consumidores de tabaco en los individuos adultos que presentaban un primer episodio de psicosis y esquizofrenia, respectivamente. Sin embargo, Hannah J Jones, et. al <sup>(23)</sup> determinaron que el tabaco no posee una relación significativa con la aparición de trastornos psicóticos, pues tras el ajuste por variables la asociación disminuyó un 60% perdiendo significancia. A lo largo de esta revisión, también se ha ido recopilando información sobre el sexo predominante en las muestras de población estudiadas. En general, el consumo de cannabis predomina en los hombres en prácticamente todos los estudios revisados, sin embargo Bonnie J. Leadbeater, et. al <sup>(15)</sup> determinaron que la asociación entre el consumo de cannabis y el CUD se asoció con mayor fuerza en las mujeres de edad adulta joven. Del mismo modo, Alexander Denissoff, et. al <sup>(21)</sup> informaron que en los grupos donde existían experiencias psicóticas entre los individuos (PLE+) había un número mayor de mujeres que de hombres. Por lo tanto, aunque se requiere un mayor estudio de la influencia de este factor de riesgo en la asociación entre consumo de cannabis y trastornos psicóticos, la evidencia parece sugerir que, aunque haya una mayor prevalencia

en hombres, los trastornos o experiencias psicóticas parece predominar más en mujeres.

Respecto a la influencia del trauma infantil y la predisposición genética se ha determinado una interacción triple entre el trauma infantil, el polimorfismo del gen COMT y el consumo de cannabis que impacta de manera significativa y que media la aparición posterior de los trastornos psicóticos. Tanto el estudio realizado por Christiaan H Vinkers, et. al <sup>(25)</sup> como el realizado por S. Alemany, et. al <sup>(26)</sup> determinaron dicha interacción triple, donde los individuos que poseían el genotipo Val/Val poseían un aumento de experiencias psicóticas tras exposiciones tanto al consumo de cannabis como al maltrato infantil. Además, el genotipo Val/Val está asociado a síntomas psicóticos más tempranos en sujetos que han consumido cannabis por primera vez antes de los 20.

Además, varias revisiones anteriores han informado de otros nuevos candidatos que actúan como mediadores entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis, donde se encuentran el gen DRD2, el gen AKT1 y FAAH. El consumo diario de cannabis en portadores del alelo T del gen del receptor DRD2, mostraron un mayor riesgo de psicosis, en comparación con los consumidores ocasionales, donde la asociación con la aparición de psicosis no fue significativa. Además, los portadores del alelo T poseían mayores síntomas esquizotípicos, en comparación con el genotipo G/G. Por lo tanto, la presencia del alelo T del gen del receptor DRD2 predice una vulnerabilidad genética a la aparición de psicosis inducida por cannabis en sujetos sanos<sup>(28)</sup>. En cuanto al gen AKT1, aunque hubo una asociación negativa con la edad y positiva con los años de consumo, no se estableció una asociación significativa con todo el grupo de población ni para experiencias psicóticas o eufóricas. Siguiendo esta misma línea, aunque el enzima FAAH se asoció en un primer momento con una asociación negativa a la edad de inicio de consumo de cannabis y una positiva con los años de consumo, finalmente no se estableció tampoco una asociación significativa con todo el grupo de población ni para experiencias psicóticas o eufóricas<sup>(29)</sup>.



Por lo tanto, la evidencia científica informa sobre una asociación clara entre el consumo de cannabis y una posterior aparición de trastornos psicóticos mediada por distintos factores, entre los que destaca por un lado factores relacionados con el consumo: edad de inicio y frecuencia de consumo, tipo de cannabis usado y cantidad (en gramos) de cannabis consumida. Por otro lado, existen factores como el uso de otras sustancias de manera concomitante al consumo de cannabis y la aparición de experiencias psicóticas previas al consumo, que como se ha visto a lo largo de la revisión pueden aumentar aún más la asociación. Y los factores genéticos donde, aunque existe algo de controversia, la evidencia sugiere que los polimorfismos del gen COMT y del DRD2 son los más influyentes en la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos. Sin embargo, se requieren estudios posteriores con mayor potencia, donde se establezca un número de muestra amplio con un seguimiento en el tiempo prolongado donde se pueda evaluar tanto la exposición al cannabis como aparición de síntomas psicóticos y otros factores relacionados desde antes de la adolescencia hasta la edad adulta. Además, es muy importante usar herramientas de evaluación sensibles que detecten de manera correcta todas las variables. Muchas de las variables evaluadas en los artículos revisados usaban cuestionarios de autoinforme, donde los resultados pueden poseer sesgos, no consiguiendo la información correcta.

En resumen, la asociación entre el consumo de cannabis en etapas tempranas como es la adolescencia y la aparición de trastornos psicóticos en la edad adulta se ha definido de manera clara a lo largo de la revisión. Sin embargo, se requieren estudios de investigación posteriores donde se determine con exactitud todos los factores de riesgo tanto internos como externos que pueden mediar e influir de manera significativa en esta asociación. De esta manera, se podría evitar en gran medida la aparición de trastornos psicóticos en la población inducidos por comportamientos nocivos con el consumo de cannabis a edades muy tempranas. En 2020 se realizó una intervención de asesoramiento genético para reducir los efectos ambientales negativos (IMAGINE), donde se llevo a cabo una intervención de asesoramiento genético con el fin de reducir el consumo de

cannabis entre los jóvenes con antecedentes familiares de trastornos psicóticos. Esta intervención ofrece a los jóvenes las herramientas suficientes para comprender los factores de riesgo que contribuyen a su salud y enfermedades mentales<sup>(30)</sup>.



## 7. CONCLUSIONES

La evidencia científica revisada a lo largo del trabajo sugiere que la aparición de trastornos psicóticos inducidos por el consumo de cannabis depende en gran medida de los siguientes factores:

- Una edad de inicio de consumo más temprana, sobre todo en la etapa adolescente.
- Un patrón de consumo regular y frecuente, donde a mayores cantidades de cannabis consumidas y durante períodos más prolongados de tiempo se asocia a una mayor aparición de trastornos psicóticos.
- Consumo de cannabis de alta potencia con alto contenido en THC como el cannabis tipo skunk.
- Consumo concomitante de cannabis y otras sustancias, sobre todo pasta base o cocaína, la cuál se asoció a mayores trastornos psicóticos posteriores.

Por otra parte, existen otra serie de factores de riesgo que representan la vulnerabilidad individual a la aparición de trastornos psicóticos inducidos por el consumo de cannabis a edades tempranas. Entre ellos se encuentran:

- La exposición al trauma infantil (abuso o maltrato infantil).
- Los polimorfismos del gen COMT, concretamente el genotipo Val/Val que se asoció con la aparición de trastornos psicóticos en sujetos que habían sido expuestos al abuso infantil y que habían consumido cannabis en una etapa temprana.
- La variación funcional del gen DRD2, donde el alelo T se relaciona con una vulnerabilidad genética al aumento del riesgo de psicosis inducido por el consumo de cannabis.
- Las variaciones en el gen AKT1 y FAAH, donde existe algo de controversia y aún no se sabe de manera clara el efecto que puede tener en dicha asociación.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. García EC, Sánchez JPE. UNA REVISIÓN HISTÓRICA SOBRE LOS USOS DEL CANNABIS Y SU REGULACIÓN AN HISTORICAL REVIEW AMONG CANNABIS USE AND ITS REGULATION. 2006;6:25.
2. López GEÁ, Brindis F, Niizawa SC, Martínez RV. Cannabis sativa L., una planta singular. Rev Mex Cienc Farm. 2014;6.
3. Abuse NI on D. El Cannabis (marihuana) – DrugFacts [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2019 [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-cannabis-marihuana>
4. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Encuestas y estudios [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas\\_EDADES.htm](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm)
5. LABOR UNOODA. WORLD DRUG REPORT 2021 (SET OF 5 BOOKLETS). S.I.: UNITED NATIONS; 2022.
6. Redacción. La Legislación sobre la Marihuana en España | Información Jurídica y Tribunales [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.informacionlegal.es/la-legislacion-sobre-la-marihuana-en-espana/>
7. Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. Front Psychiatry [Internet]. 2013 [citado 16 de mayo de 2022];4. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00129/abstract>
8. Carranza RR. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. 2012;35(3):10.
9. Gutiérrez-Rojas L, Irala JD, Martínez-González MA. Efectos del cannabis sobre la salud mental en jóvenes consumidores. :8.
10. Heras H. Marihuana y adolescencia. 30 de diciembre de 2016;26.
11. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. J Psychopharmacol. enero de

2012;26(1):177-88.

12. Abuse NI on D. What are marijuana's long-term effects on the brain? [Internet]. National Institute on Drug Abuse. -- [citado 18 de noviembre de 2022].

Disponible en: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/what-are-marijuanas-long-term-effects-brain>

13. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*. marzo de 2015;2(3):233-8.

14. Castañeda CP, Alliende LM, Iruretagoyena B, Nachar R, Mancilla F, Díaz C, et al. Uso de cannabis en jóvenes hospitalizados por un primer episodio de psicosis: un estudio caso-control. *Rev méd Chile*. noviembre de 2020;148(11):1606-13.

15. Leadbeater BJ, Ames ME, Linden-Carmichael AN. Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression and anxiety in adolescents and adults. *Addiction*. febrero de 2019;114(2):278-93.

16. Lawn W, Mokrysz C, Lees R, Trinci K, Petrilli K, Skumlien M, et al. The CannTeen Study: Cannabis use disorder, depression, anxiety, and psychotic-like symptoms in adolescent and adult cannabis users and age-matched controls. *Journal of Psychopharmacology*. :12.

17. Kelley ME, Wan CR, Broussard B, Crisafio A, Cristofaro S, Johnson S, et al. Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. marzo de 2016;171(1-3):62-7.

18. Bechtold J, Hipwell A, Lewis DA, Loeber R, Pardini D. Concurrent and Sustained Cumulative Effects of Adolescent Marijuana Use on Subclinical Psychotic Symptoms. *AJP*. agosto de 2016;173(8):781-9.

19. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria [Internet]. 2020. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisteri>

o/SIAP/Salud\_mental\_datos.pdf

20. Abderemane A, Ahmadou TM, Khadmaoui A, Belbachir S, Barkat K, Touhami AAO. A cross-sectional study of substance use in patients with schizophrenia hospitalized for relapse at the Ar-Razi Psychiatric Hospital in SalSalé, Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Ibn Sina Rabat, Morocco. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2022 [citado 12 de noviembre de 2022];41. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/41/107/full>
21. Denissoff A, Mustonen A, Miettunen J, Alakokkare AE, Veijola J, Scott JG, et al. Trajectories of adolescent psychotic-like experiences and early cannabis exposure: Results from a Finnish Birth Cohort Study. *Schizophrenia Research*. agosto de 2022;246:95-102.
22. Russo DA, Stochl J, Painter M, Jones PB, Perez J. Substance use in people at clinical high-risk for psychosis. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2014;14(1):361.
23. Jones HJ, Gage SH, Heron J, Hickman M, Lewis G, Munafò MR, et al. Association of Combined Patterns of Tobacco and Cannabis Use in Adolescence With Psychotic Experiences. *JAMA Psychiatry*. 1 de marzo de 2018;75(3):240.
24. Carlyle M, Constable T, Walter ZC, Wilson J, Newland G, Hides L. Cannabis-induced dysphoria/paranoia mediates the link between childhood trauma and psychotic-like experiences in young cannabis users. *Schizophrenia Research*. diciembre de 2021;238:178-84.
25. Vinkers CH, Van Gastel WA, Schubart CD, Van Eijk KR, Luykx JJ, Van Winkel R, et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia Research*. octubre de 2013;150(1):303-11.
26. Alemany S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, et al. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr Scand*. enero de 2014;129(1):54-62.
27. Lodhi RJ, Wang Y, Rossolatos D, MacIntyre G, Bowker A, Crocker C, et al. Investigation of the COMT Val158Met variant association with age of onset of psychosis, adjusting for cannabis use. *Brain Behav*. noviembre de 2017;7(11):e00850.

28. Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, Ursini G, Porcelli A, Bonvino A, et al. Interaction Between Functional Genetic Variation of DRD2 and Cannabis Use on Risk of Psychosis. *SCHBUL*. septiembre de 2015;41(5):1171-82.
29. Hindocha C, Quattrone D, Freeman TP, Murray RM, Mondelli V, Breen G, et al. Do AKT1, COMT and FAAH influence reports of acute cannabis intoxication experiences in patients with first episode psychosis, controls and young adult cannabis users? *Transl Psychiatry*. diciembre de 2020;10(1):143.
30. Zwicker A, LeBlanc MA, Pavlova B, Alda M, Denovan-Wright EM, Uher R, et al. Genetic counselling for the prevention of mental health consequences of cannabis use: A randomized controlled trial-within-cohort. *Early Intervention in Psychiatry*. octubre de 2021;15(5):1306-14.

