



Revisión sobre la asociación del consumo de Cannabis y el desarrollo de psicosis

Grupo de trabajo:

Melanie Mónaco

Silvana Morales,

Martín Lemos

Micaela Mandacen.

Tutora: Dra. José Otegui.

Departamento donde se desarrolla la monografía:

Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Montevideo, Uruguay

junio-setiembre2014

INDICE

	Pág.
Justificación de la elección del tema	3
Resumen	4
Marco Teórico:	
Esquizofrenia	4
Adolescencia	6
Drogas	7
Cannabis	9
Mecanismo de acción del cannabis	10
Farmacocinética	10
Epidemiología del consumo de cannabis en el Uruguay	11
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Cronograma	12
Metodología	13
Búsqueda bibliográfica	13
Resultados	15
Conclusiones	22
Reflexiones y perspectivas	23
Bibliografía	24
Agradecimientos	27

JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA:

La elección del tema "Adicciones" fue realizada considerando tanto su alta prevalencia como la complejidad del mismo. Como futuros profesionales de la salud enfrentaremos esta realidad en forma constante y creemos que es un tema que debemos abordar en nuestra formación. Adicciones es un tema muy amplio en el contexto de la realidad del Uruguay hoy en día. Por motivo de la aprobación de la nueva ley "Control y Regulación del cannabis por parte del Estado-Despenalización de la marihuana" (Ley 19.172), decidimos enfocarnos en el consumo del cannabis. Nos interesa ver la relación del consumo de cannabis y el desarrollo de patología psiquiátrica y dentro de ella la esquizofrenia, ya que de las enfermedades mentales es la más prevalente la cual abarca el 1% del total de la población general.

Consideramos que la adolescencia es una etapa de gran vulnerabilidad por los diferentes cambios fisiológicos, psicológicos y emocionales, lo que conlleva una mayor exposición y consumo de drogas. Es relevante señalar que el debut de la esquizofrenia se presenta en esta etapa de la vida, en una considerable proporción, por eso la elegimos como población objetivo.

RESUMEN

El consumo habitual de cannabis determina graves consecuencias en la población. En la adolescencia, dicho consumo, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos, principalmente esquizofrenia en poblaciones vulnerables.

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión de artículos de carácter científico, publicados en revistas indexadas, tanto en inglés como en español, en la base de datos seleccionada, que utilicen como variables el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, fundamentalmente esquizofrenia en los últimos 10 años.

La población objetivo comprende un rango de edad entre los 15 y 34 años.

Se seleccionaron 26 artículos: revisiones sistemáticas, estudios de cohortes y casos control.

Finalmente se obtuvo que la mayoría de los estudios demuestran que el consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente, junto con la interacción de otros factores, para el desarrollo de esquizofrenia.

palabras clave «cannabis», “marihuana”, «esquizofrenia» y “psicosis”

MARCO TEÓRICO

Esquizofrenia

Existe una gran variabilidad de trastornos psicóticos, dentro de los cuales, el más frecuente es la esquizofrenia, enfermedad psiquiátrica crónica, que se caracteriza por presentar síntomas psicóticos.

Según el DSM-IV hay una gran variabilidad de definiciones para el término psicótico: “...La definición más restrictiva del término psicótico se refiere a las ideas delirantes y a las alucinaciones manifiestas, debiendo presentarse estas

últimas en ausencia de conciencia de su naturaleza patológica. Una definición algo menos restrictiva también incluiría las alucinaciones manifiestas que son reconocidas como experiencias alucinatorias por el sujeto. Aún más amplia es la definición que incluye otros síntomas positivos de la esquizofrenia (p. ej. lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico). El término se ha definido conceptualmente como una pérdida de las fronteras del ego o un grave deterioro de la evaluación de la realidad.” (1)

El DSM-IV define a la esquizofrenia como: “...una alteración que persiste durante por lo menos seis meses e incluye por lo menos un mes de síntomas de la fase activa (p. ej., dos [o más] de los siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos).” (1)

En cuanto a la prevalencia de esta enfermedad, existen diferencias entre los estudios realizados, debido a que la metodología empleada fue diferente. De todas maneras puede estimarse una tasa de prevalencia entre 1.5 – 2%, estos valores son similares en todo el mundo. (1)

En cuanto al inicio de esta enfermedad, se estima que la edad media es a la mitad de la tercera década en varones y a finales de la tercera década de vida en mujeres.

Este debut puede ser de forma brusca o insidiosa, siendo la última la más frecuente, dado que en la mayoría de los casos muestran una fase prodrómica que puede manifestarse como cambios en la esfera social: pérdida de interés en los estudios o el trabajo, deterioro en la higiene, aislamiento social, comportamiento extraño, entre otros.

Existe un importante componente genético, dado que los sujetos con antecedentes familiares de primer grado tienen un riesgo de presentar la enfermedad diez veces mayor al de la población general.

Es importante tener en cuenta los factores ambientales en la etiología de esta enfermedad dado que existe una gran variedad de estudios que muestran una diferencia importante en la aparición de esquizofrenia en gemelos monocigotos.

Adolescencia

Existe una gran variedad de definiciones para la adolescencia.

Yardino define al adolescente como "...el sujeto que atraviesa una etapa vital de transformaciones, pero una etapa con características propias y definitorias...". (2)

Dartiguelongue la define como "un mundo". (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como el período que transcurre entre los 10 y 19 años y que se divide en adolescencia primera o temprana de 10 a 14 años y adolescencia tardía de 15 a 19 años. (4)

Más allá de las diferentes perspectivas es una etapa en la que se producen grandes cambios en la vida del individuo por diversas causas. Los cambios hormonales inician la transformación del cuerpo infantil en puberal. La pubertad provoca modificaciones fisiológicas, emocionales, cognitivas y del comportamiento que impactan en la esfera psicosocial del individuo.

Los adolescentes pertenecen a un grupo etario vulnerable, ya que frecuentemente se ven expuestos ante situaciones que atentan contra su salud independientemente del nivel socioeconómico al que pertenecen.

Las características propias del adolescente fomentan la experimentación tanto en lo que refiere a sustancias como a conductas peligrosas para su salud, que pueden llevar a riesgos permanentes y/o daños en la vida del individuo.

Muchas son las causas que explican por qué el adolescente es vulnerable al consumo de sustancias psicoactivas: deseos de probar algo nuevo, curiosidad,

afrontar nuevos desafíos, mostrar “mayor virilidad” (en los varones), no quedar fuera del grupo de amigos, desinhibirse, etc. (3)

Drogas

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, droga es “...toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce de algún modo, una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas”. (4)

Estas sustancias pueden ser naturales o sintéticas, siendo estas últimas elaboradas en laboratorios mediante la modificación de drogas ya existentes. Un ejemplo de esto son las metanfetaminas. (5)

También pueden ser legales o ilegales, siendo las legales, tabaco y alcohol, las que ocasionan un mayor perjuicio económico en el Sistema Nacional de Salud. Recientemente en nuestro país también el cannabis pasó a convertirse en droga legalizada para mayores de 18 años.

Con respecto a las vías de administración, las drogas pueden ser fumadas (marihuana, tabaco), inhaladas (pegamento), ingeridas (alcohol, fármacos), inyectadas (heroína) o esnifar (cocaína). Sin importar la vía elegida, el destino final de la sustancia siempre será el sistema nervioso central (SNC), y una vez allí cada sustancia producirá alteraciones específicas. (5)

De acuerdo al efecto que causen en el sistema nervioso central, las drogas pueden clasificarse como depresoras, estimulantes o alucinógenas.

Las depresoras tienen la capacidad de entorpecer el funcionamiento del SNC, provocando reacciones que pueden ir desde la desinhibición hasta el coma. Las más importantes de este grupo son el alcohol, opiáceos, tranquilizantes, hipnóticos y solventes. Las estimulantes aceleran el funcionamiento normal del SNC que puede ir desde una mayor dificultad para dormir hasta un estado de

hiperactividad, este grupo incluye los estimulantes mayores (anfetaminas y cocaína), estimulantes menores (nicotina) y las xantinas (como el café). Las alucinógenas son sustancias que trastocan el SNC dando lugar a distorsiones perceptivas, alucinaciones, ilusiones, entre otras. En este grupo se destacan el LSD, marihuana, hachís, hongos del género psilocibes y el éxtasis. (5)

Todas las drogas pueden crear dependencia, esto dependerá del tipo de sustancia, la frecuencia del consumo, la permanencia en el tiempo y de la propia vulnerabilidad del individuo, entre otros elementos. Sin embargo, no todo consumidor se vuelve dependiente, sino que hay tres tipos básicos de relacionamiento con las drogas: uso, abuso y dependencia. (5)

Se define como **uso** aquel tipo de consumo de droga en el que, bien por su cantidad, por su frecuencia, o por la propia situación del sujeto, no se evidencian consecuencias en el consumidor ni en su entorno, por tanto es un uso no problemático. (5)

Se entiende por **abuso** a aquella forma de relación con las drogas en la que, bien por su cantidad, por su frecuencia y/o por la propia situación física, psíquica y social del sujeto se producen consecuencias negativas para el consumidor y/o su entorno. (5)

Se define como **dependencia** a aquella pauta de comportamiento en la que el uso de una sustancia psicoactiva adquiere relevancia sobre otras conductas que antes eran consideradas como importantes. El consumo se vuelve una conducta en torno a la cual se organiza la vida del sujeto (craving), quien dedicará la mayor parte de su tiempo a pensar en el consumo de la droga, a buscarla, obtener financiación para comprarla, consumirla, recuperarse, etc. La dependencia se caracteriza por la presencia de dos elementos: el fenómeno de tolerancia y la dependencia psíquica y/o física. (5)

La dependencia física es el mecanismo de neuroadaptación del organismo a la presencia de una sustancia, de manera que necesita mantener un determinado nivel de sustancia en sangre para funcionar. Cuando la persona abandona bruscamente el consumo aparece la sintomatología que constituye el

“Síndrome de abstinencia”, el cual causa malestar clínicamente evidente y un deterioro en la actividad laboral, social o de importancia en la vida del individuo. (5)

La dependencia psicológica es la compulsión por consumir periódicamente la droga, para experimentar una sensación agradable o para librarse de un estado afectivo desagradable. Esta dependencia es más difícil de combatir que la física. (5)

Se define tolerancia a la adaptación del organismo en el cual hay una disminución en la acción de la droga, lo que lleva al consumidor a aumentar de forma gradual las cantidades para obtener el mismo efecto que al comienzo del consumo. (5)

Una intoxicación es la presencia de un síndrome reversible específico de una sustancia después de su consumo. Se manifiesta clínicamente como una alteración en el comportamiento debido al efecto de una sustancia en el Sistema Nervioso Central, esto se evidencia durante o al poco tiempo de su consumo, en ausencia de enfermedad mental o médica que pudiera explicarlos. (5)

Cannabis

Cannabis sativa (cáñamo o marihuana) es una especie herbácea de la familia Cannabaceae, con propiedades psicoactivas. (6)

Esta planta tiene alrededor de sesenta componentes, siendo el THC (tetrahidrocannabinol), el componente más conocido y el que presenta mayor psicoactividad. Todas las partes de esta planta contienen en mayor o menor proporción THC; esta cantidad depende de múltiples factores, especialmente de la forma de recolección y de cultivo. (5) (6)

Mecanismo de acción del cannabis

Los cannabinoides se unen a unos receptores específicos, de los que se han descrito al menos dos subtipos (CB-1 y CB-2). Ambos comparten la estructura característica de todos aquellos receptores acoplados a proteínas G. Están acoplados a proteínas inhibitorias, que producen inhibición de la formación de AMPc y por lo tanto la activación de la vía MAPK, como también están acoplados a canales iónicos, disminuyendo la conductancia de Ca²⁺ y aumentando la de K⁺. (6)

Los receptores CB-1 se encuentran fundamentalmente en el Sistema Nervioso Central y son los responsables de los efectos psicoactivos. Los receptores CB-2 se encuentran en la neuroglia y en tejidos periféricos, principalmente en el sistema inmune, este receptor es el responsable de las acciones inmunomoduladoras de los cannabinoides. (6)

Existen evidencias que sugieren que el receptor CB-1 se encuentra a nivel presináptico, por lo que ejercería funciones moduladoras en la liberación de otros neurotransmisores y de la actividad neuronal. Los efectos dependerán del neurotransmisor, ya sean de tipo inhibitorio o estimulante. (6)

Farmacocinética

La vía de administración más utilizada es la vía fumada (intrapulmonar), que como en el caso de otras drogas de abuso, es la más eficiente. Durante la combustión se produce más de doscientos compuestos adicionales por pitada. La biodisponibilidad del THC por esta vía se encuentra entre el 10% y el 35%, ya que alrededor de un 50% del THC se pierde en el aire. Los efectos se inician entre segundos y minutos tras haber consumido, y persisten entre 2 y 3 horas. Muchos sujetos prefieren esta vía no solo por la rápida liberación de la droga sino por la dosificación que permite, a diferencia de lo que sucede con la administración por vía oral, donde la absorción es lenta y errática. Aquí el inicio de los efectos se da entre ½ hora y 2 horas post-administración, y los efectos

persisten entre 5 y 6 horas. En este caso la biodisponibilidad es menor que por la vía fumada debido al importante fenómeno de primer paso hepático. (6)

Epidemiología del consumo de cannabis en Uruguay

De acuerdo a la Quinta Encuesta Nacional en Hogares sobre el Consumo de Drogas, cuyos datos fueron recolectados en 2011 y abarcaron personas de entre 15 y 65 años, se observó una prevalencia de 8,3% en 2011, mostrando un aumento respecto a la encuesta de 2006, siendo las tasas más prevalentes en hombres que residen en Montevideo con edad entre 18 y 25 años. El 16% de los consumidores presentaron signos de dependencia, siendo esto un signo de alerta respecto a los daños que puede generar un uso problemático de marihuana. (7)

En cuanto a la Quinta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media en 2011, que abarcó a la población de entre 13 y 17 años cursando enseñanza media en cualquiera de sus modalidades, las drogas más consumidas por los estudiantes son el alcohol (82,3% consumieron al menos una vez en su vida), el tabaco (34,7%), la marihuana y los tranquilizantes (16,4% para ambas sustancias). Para el resto de las sustancias (pasta base, éxtasis, metanfetaminas, alucinógenos y otras) se registró una prevalencia menor al 2%. (7)

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión de artículos que utilicen como variables el consumo de cannabis y el desarrollo de sintomatología psicótica, principalmente esquizofrenia en los últimos 10 años.

Objetivos específicos

- 1- Evaluar mediante la revisión de estudios internacionales la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de síntomas psicóticos, especialmente esquizofrenia.
- 2- Indagar sobre la importancia que posee la edad de inicio del consumo en el desarrollo de trastornos psicóticos, principalmente esquizofrenia.
- 3- Generar un nuevo aporte que contribuya al conocimiento sobre dicho efecto en el contexto de la realidad del Uruguay.

CRONOGRAMA

	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	SEMANA 13	SEMANA 14	SEMANA 15	SEMANA 16	SEMANA 17	SEMANA 18
CONSTITUCIÓN DEL GRUPO	X																	
SELECCIÓN DEL TEMA	X																	
PRESENTACIÓN DEL TUTOR		X																
SELECCIÓN DEL TEMA ESPECÍFICO		X																
BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
REUNIONES DE PLANEACIÓN			X		X	X	X			X		X		X		X		X
ENTREVISTAS												X		X	X			
HECIBORRAMIENTO CON DOCENTES DE METODOS																X		
PRIMER AVANCE DE LA MONOGRAFIA				X														
REDACCIÓN DE INFORME					X		X		X	X		X		X	X	X	X	X
ANÁLISIS DE DATOS															X	X		

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica con el fin de aportar evidencia sobre los estudios que se han realizado en los últimos 10 años, sobre la asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia.

Búsqueda bibliográfica

Para la selección de los artículos se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando las palabras clave «cannabis», «marihuana», «esquizofrenia» y «psicosis» mediante combinaciones de los términos en inglés y en español con el conector boleano “AND”.

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: desde mayo hasta agosto de 2014 en: Pubmed, Cochrane, Frontiers in Neuroscience y Revista Adicciones (indexada: MEDLINE, PASCAL, Addiction Abstracts. “Adicciones publica artículos originales sobre tratamiento, prevención, políticas, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones” Editada en la Sociedad Científica Española). Se procedió a la selección de los artículos mediante la lectura de títulos, abstracts, metodología, discusión y resultados, teniendo en cuenta los criterios de inclusión establecidos previamente, que se mencionan a continuación:

- Esta revisión tomó en cuenta como población objetivo individuos entre los 13 y los 25 años, con un consumo habitual de cannabis.
- Demostrar o desmentir la existencia de la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de signos de psicosis.
- Se consideró la inclusión de los siguientes tipos de estudio: revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios de cohortes, estudios longitudinales y de casos-control.
- Sólo fueron revisados artículos en idioma inglés y español.
- Se tomaron en cuenta estudios con un período de publicación desde el 2004 a la actualidad. El planteo inicial fue utilizar artículos de no más de

5 años de antigüedad, pero dada la falta de información reciente sobre este tema se decidió ampliar dicho período a 10 años.

- Se utilizaron textos que fueran de libre acceso (“free full text”).

En la base de datos de “Pubmed” se encontraron 198 artículos, de los cuales 178 fueron excluidos dado que no cumplían con los criterios de inclusión o no se adecuaban al objetivo de este estudio.

En la base de datos de “Cochrane” se obtuvieron 77 artículos, de los cuales no se utilizó ninguno dado que no se referían a la asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia o síntomas psicóticos, sino que se centraban en tratamientos utilizados para estos pacientes.

En la revista Adicciones se obtuvieron 14 artículos, de los cuales 9 se excluyeron por no contener un título y un abstract de interés para el trabajo.

También se realizaron búsquedas en la base de datos “Frontiers in Neuroscience”, pero no se obtuvieron datos relacionados con el tema.

A partir de dicha búsqueda se excluyeron 264 artículos y 25 del total fueron utilizados. Algunos de los criterios de exclusión fueron: el título, ya que no se relacionaba con el tema a tratar, también por relacionar la esquizofrenia con otras drogas como el alcohol, la heroína y la cocaína, por no ceñirse a los criterios de inclusión de búsqueda de este trabajo. Finalmente se seleccionaron los 25 artículos que cumplían todos los criterios de inclusión estipulados para esta revisión, de los cuales 20 fueron revisiones sistemáticas, 2 estudios de cohortes, 2 estudios retrospectivos y 1 estudio transversal.

RESULTADOS

Un total de 25 estudios se identificaron cuyo contenido cumplía los criterios de búsqueda. Los estudios se clasificaron en: 20 revisiones sistemáticas, 2 estudios de cohortes, 2 estudios retrospectivos y 1 estudio transversal.

Las investigaciones que se han realizado en los últimos 10 años han arrojado resultados concluyentes sobre los riesgos que se presentan al consumir marihuana. De esta manera, se observa que a pesar de la alta prevalencia de su consumo, especialmente entre los adolescentes, no todos desarrollan trastornos psicóticos.

En el año 2012, Debasish Basu y cols realizaron una revisión sistemática para encontrar una asociación entre cannabis y psicosis, obteniendo como resultado que el uso pesado de cannabis (siendo éste definido como el uso diario o casi diario) en la juventud, asociado a vulnerabilidad genética y exposición a estresores ambientales como traumas de la infancia, aumenta el riesgo de padecer psicosis en la vida adulta. Concluyeron de esta manera que el consumo de cannabis incrementa el riesgo de psicosis en las personas vulnerables, pero que por sí mismo no es una causa necesaria ni suficiente para desarrollarla. (8) (9)

Ferretians R. y cols realizaron una revisión sistemática en 2012 de los trabajos originales, indexados en PubMed hasta abril de 2012. Este trabajo tiene como objetivo revisar la implicancia del Sistema Endocannabinoide. En general los datos muestran una disfunción en los receptores cannabinoides en ciertas regiones del cerebro. Sin embargo, los resultados no han sido del todo consistentes. (10)

En el año 2004, Robin M. Murray & cols. realizaron una revisión sobre cinco estudios prospectivos que habían tenido como objetivo demostrar la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis en la adultez, con el fin de examinar críticamente la evidencia existente utilizando criterios establecidos de causalidad. Encontraron que a nivel individual el consumo de cannabis aumenta al doble el riesgo de desarrollar esquizofrenia; y que a nivel

poblacional, si se eliminara el consumo de cannabis se reduciría la incidencia de esquizofrenia en un 8% aproximadamente, asumiendo una relación causal. Concluyeron que el uso de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis, pero no es un factor necesario ni suficiente para el desarrollo de la misma. (11)

Joseph M. Boden & cols. realizaron en 2006 una revisión sistemática aunando los estudios epidemiológicos y neurocientíficos realizados hasta la fecha en el Reino Unido referentes a la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis. En cuanto a la evidencia epidemiológica, encontraron que en todos los estudios se evidenciaba un incremento en el riesgo de psicosis o síntomas psicóticos con el uso de cannabis, con rangos de odds ratio de 1,77 a 10,9. Con respecto a la evidencia neurocientífica, encontraron evidencia firme de que el cannabis afecta el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel clave en el desarrollo de los síntomas psicóticos. En conclusión, demostraron que la asociación entre cannabis y psicosis es robusta a las diferentes metodologías empleadas en los distintos estudios, pero no lo es tanto a la posible existencia de factores de confusión y la posibilidad de causalidad inversa (o sea, que la psicosis es factor de riesgo para el consumo). (12)

Jim van Os y cols realizaron una revisión sistemática en el año 2006 en la que demostraron una asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de psicosis, a partir del análisis de estudios prospectivos. A partir del metaanálisis de los Odds Ratio de los estudios individuales se realizó una estimación de Odds Ratio agrupada, OR de 2,1 (IC del 95%: 1,7 – 2,5%). El efecto del consumo de cannabis sobre el desarrollo de psicosis persistió a pesar de ajustar factores de confusión. (13)

Sofia Tziraki realizó una revisión sistemática en el año 2012 en la que demostró que el uso frecuente y prolongado de cannabis tiene repercusiones en la salud mental de los individuos. Demuestra que el consumo de marihuana es un factor de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos en sujetos con predisposición. En este estudio se encontraron evidencias de que el uso prolongado de cannabis duplica el riesgo de esquizofrenia. (14)

De Lisi y cols. realizaron una revisión sistemática en la que señalan que no existen evidencias suficientes que demuestren que el consumo de cannabis sea un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia, incluso afirman que esta droga puede tener efectos benignos sobre la estructura encefálica. (15)

Daniela Parolaro llevó a cabo una revisión sistemática en el año 2010 en la cual encontró evidencias que demostraron que las características del desarrollo neurológico en la adolescencia probablemente crean circunstancias más vulnerables para producir síntomas de tipo psicótico y posiblemente causar esquizofrenia en individuos consumidores de cannabis. Los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para la aparición de esquizofrenia y en personas con una predisposición a esta enfermedad, el consumo de cannabis exacerba los síntomas y empeora el pronóstico. Debido a la importancia del papel del sistema endocannabinoide en la moderación de los procesos del desarrollo neurológico en los adolescentes, demostraron que la exposición de estos a los cannabinoides podría alterar los procesos neuronales normales que intervienen en el desarrollo de la maduración del cerebro, lo que llevaría a una predisposición a desarrollar esquizofrenia, esto podría estar dado por la disfunción en los sistemas de neurotransmisores pertinentes, como por ejemplo el GABAérgico y el dopaminérgico. (16)

Kirsten Muller-Vahl y cols realizaron una revisión sistemática en el año 2008 en la que se encontraron pruebas evidentes de que el consumo de cannabis en individuos sanos es un factor de riesgo para presentar episodios psicóticos en sujetos vulnerables o recaídas en esquizofrénicos. Presenta como parte de su evidencia un estudio en el que participaron más de 50.000 individuos, se encontró que el consumo elevado de cannabis a los 18 años aumenta seis veces el riesgo de padecer más tarde esquizofrenia en comparación con los no consumidores. Además, se demostró que existe mayor probabilidad de aparición de síntomas psicóticos en la edad adulta si hubo un inicio precoz del consumo (sobre los 15 años) en comparación con los que lo iniciaron más tarde (18 años). (17)

Jonathan k. Burns y cols. realizaron una revisión sistemática en el año 2013, en donde valoran las bases neurológicas, la causalidad, las características clínicas y cognitivas de la psicosis en los consumidores de cannabis. Se concluye que existe una asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de síntomas psicóticos, y que en los casos en donde el consumo de cannabis fue de inicio precoz existe un deterioro crónico. (18)

Rubino Y Parolaro realizaron una revisión de la evidencia preclínica en agosto de 2013 de 147 pacientes de distintos Hospitales Psiquiátricos, en donde los estudios concluyeron, que el consumo de cannabis durante la adolescencia confiere un mayor riesgo de desarrollar síntomas psicóticos más tarde en la vida. La evidencia sugiere que esta exposición puede desencadenar un complejo fenotipo conductual que desencadene un trastorno psicótico (esquizofrenia). Dicho consumo en edad adulta no fue capaz de producir tal fenotipo, lo que apunta a una vulnerabilidad del cerebro de los adolescentes hacia la exposición de cannabinoides. (19)

Glyn Lewis y cols. llevaron a cabo en el año 2006 una revisión sistemática, para ello realizaron búsquedas en Medline, Embase, PsycINFO, entre otras bases de datos obteniendo 35 estudios longitudinales. Basados en dichos estudios hallaron que había un incremento en el riesgo de padecer cualquier efecto psicótico en individuos que había consumido cannabis alguna vez en su vida, y encontraron además un efecto dosis respuesta observándose un mayor riesgo para los consumidores frecuentes. Concluyeron que la evidencia es coherente con la hipótesis de que el cannabis aumenta el riesgo de efectos psicóticos independientemente de los efectos confusos y transitorios de la intoxicación, aunque la evidencia para los efectos afectivos es menos fuerte. (20)

Castle DJ. y cols. realizaron una revisión de casos en 2013, en donde la evidencia sugiere que la exposición temprana y pesada de cannabis puede aumentar el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico como la esquizofrenia. (21)

En el año 2009, Luis F. Callado y cols. realizaron una revisión de la evidencia científica sobre la asociación entre el uso de cannabis y la esquizofrenia, buscando el posible papel del consumo como factor de riesgo en poblaciones más vulnerables al desarrollo de trastornos psicóticos. Hacen referencia a un estudio realizado por la OMS en más de 10 países en el cual se demostró que la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas muy diferentes, con diferentes tasas y patrones de consumo de cannabis; también un estudio australiano que analizó diferentes cohortes desde 1940 demuestra que a pesar del gran aumento del consumo de cannabis en las últimas décadas, la incidencia de la esquizofrenia no ha sufrido ningún aumento significativo. Además, los datos estadísticos sostienen que la mayoría de los consumidores de cannabis no desarrolla esquizofrenia posteriormente, observándose esta relación también en el sentido inverso. (22)

En el año 2010 Sewell. RA y cols. realizaron una revisión sistemática, concluyendo que la exposición temprana al cannabis puede aumentar el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico pero siendo esta exposición al cannabis una causa ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de esquizofrenia. Apuntan que la exposición al cannabis es un componente o causa contribuyente que interactúa con otros factores. Se precisan de futuros estudios para aclarar los mecanismos en el desarrollo de esquizofrenia. (23)

Caballero A. y cols. realizaron una revisión sistemática en 2012, en la cual se presentan pruebas que muestran alteraciones en la señalización del receptor cannabinoide 1 (CB1R) específicamente en la adolescencia, lo cual podría ser causa de trastorno psiquiátrico. Los hallazgos sugieren que la sobreestimulación del CB1R durante períodos sensibles del desarrollo podría alterar la trayectoria de los circuitos de la corteza prefrontal conduciendo a los déficits asociados con trastornos esquizofrénicos. (24)

L. Gutiérrez Rojas y cols. realizaron en el 2006 una revisión sobre los efectos adversos que presenta el consumo de cannabis sobre la salud psíquica de los jóvenes. Concluyeron en base a estudios posteriores que efectivamente, existe evidencia del daño psiquiátrico que produce el consumo de cannabis. (25)

Francisco Arias Horcajadas y cols. realizaron en 2007 una revisión sistemática en la que concluyen que el consumo de cannabis está claramente asociado con la inducción de síntomas psicóticos y, posiblemente, es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en personas con una vulnerabilidad genética o psicosocial. (26)

Quiroga Gallego M. y cols. realizaron en 2002 una revisión en la que concluyen que el uso reiterado de cannabis en adolescentes genéticamente vulnerables causa esquizofrenia, y que el primer episodio se presenta tras un año de consumo de TCH, generalmente antes de los 18 años, con peor respuesta a los antipsicóticos y más recaídas en los siguientes 15 años. (27)

Paulina Beverido Sustaeta y cols. realizaron en 2010 una revisión donde investigan los avances neurobiológicos en los últimos años, concluyendo que si se introducen drogas al cerebro cuando aún está desarrollándose, puede haber consecuencias profundas y de larga duración. Además, se proporcionan datos que señalan la magnitud e importancia del consumo de marihuana como desencadenante de trastornos psicóticos y agravantes de los trastornos esquizofrénicos y como factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. (28)

Eileen M. Joyce & cols. realizaron en 2006 un estudio retrospectivo para analizar la asociación entre consumo de cannabis y edad de comienzo de esquizofrenia. En cuanto a la metodología, la muestra fue de 152 pacientes de entre 16 y 50 años diagnosticados de esquizofrenia o trastornos esquizofreniformes según el DSM-IV. A estos se les interrogó sobre consumo de distintas sustancias y sobre la edad de comienzo de la psicosis. Concluyeron que la fuerte asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo temprano de psicosis puede ser evidencia de que la esquizofrenia es precipitada por el uso de cannabis y/o de que el comienzo temprano de síntomas psicóticos es un riesgo para el consumo. (29)

Serge Servy y cols. realizaron en 2010 un estudio retrospectivo con el fin de determinar si una edad más temprana de comienzo de la esquizofrenia estaba asociada al uso problemático de cannabis (CUD por sus siglas en inglés).

Compararon 49 pacientes con CUD que habían tenido su primer episodio de esquizofrenia con 51 pacientes sin CUD que también habían tenido su primer episodio, realizando una regresión logística multivariada para eliminar variables de confusión asociadas con CUD (sexo masculino, educación, estatus socioeconómico entre otras), tomando un valor $p < 0,05$. Obtuvieron que los pacientes con un consumo problemático de cannabis tuvieron una edad de comienzo más temprana de los síntomas que los no consumidores, pero a pesar de que en la mayoría de los pacientes con CUD el inicio del consumo fue previo a la esquizofrenia, la evidencia encontrada no demostró que la edad más temprana de inicio se asociara al consumo. (30)

En el año 2013, Nikos C. Stefanis y cols realizaron un estudio de cohorte utilizando 997 pacientes para investigar la asociación entre la edad de inicio de consumo y la edad de inicio de la enfermedad psicótica, encontrándose dicha relación lineal y significativa. (31)

Jim van Os y cols. realizaron un estudio de cohortes, prospectivo, durante cuatro años en el que participaron 2437 individuos de 14 a 24 años, e indagaron acerca del consumo de cannabis y existencia de síntomas psicóticos mediante entrevistas concluyendo que el consumo de cannabis aumenta moderadamente el riesgo de síntomas psicóticos en individuos jóvenes, siendo el efecto mucho más fuerte en aquellos con evidencia de predisposición para la psicosis. (32)

En el año 2012 Laura Salguero Jiménez y cols. realizaron un estudio observacional y descriptivo, cuantitativo y transversal, en el que se destaca que el abuso de marihuana genera un riesgo seis veces mayor de sufrir esquizofrenia frente a las personas que no la consumen.

CONCLUSIONES

Si bien se ha visto que el consumo de marihuana es un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia, aún no se ha podido demostrar que la relación sea causal.

A pesar de que un gran número de personas a nivel mundial consumen cannabis, no todos desarrollan algún tipo de trastorno psicótico, es por esto que se deduce que existen otros factores involucrados que otorgan vulnerabilidad al individuo para desarrollar estas patologías. Por otra parte, no todos los pacientes con patología psicótica presentan historia de consumo previo. De esta manera, se concluye que el consumo no sería un factor necesario ni suficiente para el desarrollo de estos trastornos.

En la búsqueda bibliográfica realizada, se encontró evidencia que apunta a que existe una fuerte asociación entre el consumo de marihuana y el desarrollo de síntomas psicóticos, cumpliendo con el objetivo específico 1, se concluye esto dado que 19 artículos de un total de 25 demostraron asociación entre estas dos variables.

En cuanto al objetivo específico 2, el cual consistía en valorar la relación existente entre el consumo en etapas tempranas de la vida con el desarrollo de estas, se encontró evidencia que apunta a que existe una relación entre el inicio precoz y el desarrollo precoz de patología psicótica, de esta manera se pudo ver que los individuos que presentaban un inicio más precoz en el consumo de cannabis eran más vulnerables. Se concluye esto dado que hay asociación de estas variables en 14 de 15 artículos.

Este hecho estaría relacionado con las alteraciones que el cannabis puede provocar sobre el neurodesarrollo en la adolescencia. Si bien el papel del sistema endocannabinoide no ha sido completamente dilucidado, se ha descrito una clara disfunción de dicho sistema en estos pacientes. Sin embargo, existen hallazgos que sugieren que la sobreestimulación del receptor CB1R durante períodos sensibles en el neurodesarrollo podría alterar los circuitos a nivel de la corteza prefrontal, y conduciría a los síntomas asociados con trastornos esquizofrénicos.

Además, se evidenció que la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de padecer alguna de estas patologías está relacionada con la dosis.

A partir de la información recabada en la revisión de estos artículos, se dispone de evidencia suficiente para afirmar la existencia de la asociación entre el consumo de cannabis y trastornos psicóticos. Esta relación estaría dada por la interacción entre el consumo y otros factores tales como genéticos, sociales, medioambientales, entre otros.

REFLEXIONES Y PERSPECTIVAS

Conforme a los resultados obtenidos en este estudio, consideramos que son necesarias medidas preventivas acerca del consumo sobre todo en los grupos vulnerables, como son adolescentes, consumidores pesados, entre otros. Sin embargo, se debería evitar atribuir al cannabis la responsabilidad total de desencadenar síntomas psicóticos, siendo de suma importancia informar a la población acerca de los riesgos de su consumo.

Consideramos que es necesaria la realización de nuevos estudios, con mayor número muestral y un período de estudio más prolongado en el tiempo, con el fin de establecer con mayor claridad la relación entre las variables en estudio, controlando además, los posibles factores de confusión. Sería de gran importancia, dada la actual regulación de consumo de cannabis en nuestro país, que se realicen estudios en el Uruguay con el fin de tener una muestra más representativa de nuestra población

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-4. 2011**
- (2). Yardino F. Adolescencia normal y neurosis: una aproximación clínica. 2013**
- (3). Dartiguelongue J. La Adolescencia como tiempo (FADA). 2002**
- (4). Organización Mundial de la Salud. (OMS). Definición de Drogas. 2012**
- (5). Infodrogas.gub.uy, Junta Nacional de Drogas. Uruguay: infodrogas.gub.uy; (actualizado el 4 de setiembre de 2014, acceso el 8 de setiembre de 2014). Disponible en: <http://www.infofrogas.gub.uy>**
- (6). Abanades S, Cabrero A, Fiz J, Farre M. Farmacología clínica del cannabis. 2005; 20: 187-98**
- (7). Quinta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media. 2011**
- (8). Ciencias.unal.edu.co, Facultad de Ciencias. Universidad de Colombia Bogota: ciencias.unal.edu.co; (actualizado el 7 de setiembre del 2014, acceso el 13 de setiembre del 2014. Disponible en: <http://ciencias.unal.edu.co>**
- (9). Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis: have we found the missing links?. Asian J Psychiatr. 2013; 6(4): 281-7.**
- (10). Ferretjans R, Moreira FA, Teixeira AL, Salgado JV. The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. Rev Bras Psiquiatr. 2012; 34(2): 163-77.**
- (11). 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.**

- (12). Degenhardt L, Hall W. Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2002; 4(3): 191-6.
- (13). Cécile H, Robin M, Don L, Jim VO. Ambiente y esquizofrenia: el papel del consumo de cannabis. *Rev. Schizophrenia Bulletin.* 2005; 3: 31.
- (14). Sofia T. Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis. *Rev. Neurol.* 2012; 54: 760-750.
- (15). DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia?. *Curr Opin Psychiatry.* 2008; 21(2): 140-50.
- (16). Parolaro D. Adolescent cannabis consumption and schizophrenia: epidemiological and experimental evidences. *Adicciones.* 2010; 22(3): 185-9.
- (17). Kirsten MV. Cannabinoides y esquizofrenia: ¿dónde está el vínculo?. *Cannabinoides.* 2008; 3(4): 11-15.
- (18). Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. *Front Psychiatry.* 2013; 4: 128.
- (19). Rubino T, Parolaro D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 52: 41-4.
- (20). Theresa HM, Stanley Z, Anne LH, Thomas RE, Peter B, Margaret B, Glyn L. Toxicomanías y Salud Mental (R.E.T). 2008; 54: 105-32.
- (21). David JC. Cannabis and psychosis: what causes what?. *F1000 Med Rep.* 2013; 32: 110-5.
- (22). Amaia ME, Carolina M, Javier M, Luis FC. *Norte de Salud Mental.* 2009; 34: 33-23

- (23). Sewell RA, Skosnik PD, Garcia S, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(1): 15-30.
- (24). Caballero A, Tseng KY. Association of Cannabis Use during Adolescence, Prefrontal CB1 Receptor Signaling, and Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 101-2.
- (25). Leo G, Juan DI, Marcelo AM. Efectos del cannabis sobre la salud mental en jóvenes consumidores. *Rev Univ Med Navarra.* 2006; 3: 24-10.
- (26). Fancisco AH. Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Revista de socidrogalcohol.* 2007; 4: 203-191.
- (27). Quiroga GM. Cannabis y psicopatología comorbida. *Adicciones.* 2002; 14(2): 200-191.
- (28). Beverido SP. Consumo de marihuana y sus efectos en la salud mental y las habilidades cognitivas necesarias para el aprendizaje. *Rev Méd UV* 2010; 10(2): 53-49.
- (29). Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2006; 188: 237-42.
- (30). Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, McCormack J, Lorell BS, Kane J. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis?. A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 120(1-3): 101-7.
- (31). Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophr Bull.* 2013; 39(2): 251-4.

(32). Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005; 330(7481): 11.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos la colaboración y la oportunidad brindada por la Universidad de la Republica en especial a la Facultad de Medicina.

Por la colaboración y disposición al departamento de Medicina Familiar y comunitaria de dicha Facultad.

Y a los aportes brindados por las traductoras públicas Cristina Chiarlone y Liliana Monetti.