

Psicosis y cannabis, dos caras en una moneda **Psychosis and cannabis, two sides to a coin**

Dra. C. Magalis Martínez Hurtado

RESUMEN

En las últimas tres décadas se ha estado produciendo un consumo de cannabis altamente prevalente entre los jóvenes, lo que ha motivado disímiles controversias sobre los riesgos psicosociales de dicho consumo. De estos hay que destacar la posibilidad de que el cannabis sea un factor de riesgo de una enfermedad tan grave e incapacitante como la esquizofrenia. Entre las manifestaciones clínicas más comunes está la presencia de síntomas psicóticos, por lo que se infiere que este puede ser un factor de riesgo de la esquizofrenia en personas con una vulnerabilidad genética o psicosocial asociada. De ahí que sea necesaria la aplicación de medidas preventivas en los grupos de alto riesgo, que son fundamentalmente los consumidores de grandes cantidades de cannabis y aquellos que inician el consumo en la adolescencia temprana.

Palabras clave: cannabis, psicosis, esquizofrenia, factor de riesgo, vulnerabilidad

ABSTRACT

In the last three decades it has been producing consumption highly prevalent among young cannabis, which has led to disputes dissimilar psychosocial risks of tobacco use. Of these we must mention the possibility that cannabis is a risk factor of such a serious and disabling disease like schizophrenia. Among the most common clinical manifestations is the presence of psychotic symptoms, so it follows that this can be a risk factor for schizophrenia in people with a genetic vulnerability or associated psychosocial. Hence the application of preventive measures in high-risk groups, which are mainly consumers of large amounts of cannabis and those who start drinking in early adolescence is necessary.

Keywords: cannabis, psychosis, schizophrenia risk factor, vulnerability

INTRODUCCIÓN

La alteración del estado de ánimo buscada por los consumidores, se basa en las modificaciones producidas por determinados componentes de la droga, principalmente el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), en la actividad de alguno de los neurotransmisores presentes en el cerebro humano.

A veces esas modificaciones en la neurotransmisión pueden conducir a la aparición de ansiedad, disforia, síntomas paranoides y/o pánico¹. Estos trastornos suelen desaparecer

espontáneamente al cabo de algunas horas. Por otro lado, la intoxicación aguda producida por el consumo de cannabis suele cursar con un episodio psicótico agudo, que se caracteriza por la aparición de ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación. Suele cesar, tras la eliminación del Δ -9-THC del organismo². En este caso la alteración producida sobre la funcionalidad cerebral debe ser, al menos en parte, diferente a la aparecida en el consumo ordinario, al tener consecuencias nocivas para el individuo.

Generalmente las alteraciones neurobiológicas producidas suelen ser reversibles, aunque en algunos casos se ha descrito una asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de enfermedades psiquiátricas, como son los trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo y por su especial gravedad los trastornos psicóticos³.

El hecho de que el consumo de cannabis esté relacionado con la aparición de trastornos mentales es un tema que ha sido ampliamente discutido a lo largo del tiempo, sin que los argumentos empleados hayan servido para la obtención de conclusiones definitivas al respecto. Sin embargo, en los últimos años han ido apareciendo diversos resultados que han aportado datos más consistentes a esta polémica.⁴ En estos casos la alteración nociva transitoria, se convierte en permanente, dando lugar a las patologías psiquiátricas propiamente dichas. Se plantea la existencia de una relación causa-efecto entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis⁵, que es dependiente de varias circunstancias. Uno de los mecanismos neurobiológicos implicados en el riesgo de aparición de trastornos psicóticos puede ser la sensibilización dopaminérgica, inducida por el consumo regular de cannabis que hace cada vez más vulnerables a los sujetos, así como a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducidas por la dopamina⁶.

Diversos estudios animales han demostrado la existencia de una interacción entre los sistemas endocannabinoide y dopaminérgico⁷. El que ambos sistemas estén relacionados funcionalmente entre sí sería la explicación de la aparición de psicosis entre los consumidores de cannabis. Las modificaciones producidas en el sistema endocannabinoide por la actuación del Δ -9-THC, presente en la droga, podría alterar el sistema dopaminérgico, lo que conduciría a la aparición de síntomas psicóticos.

También se señala que en la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis intervienen mecanismos de interacción gen-ambiente. El perfil genético del individuo puede constituir un elemento de interacción con el entorno al presentar mayor sensibilidad genética a determinados factores ambientales. En este caso, el factor ambiental "consumo de cannabis", afectaría negativamente al subgrupo de consumidores portadores del alelo VAL, lo que convertiría al gen de la catechol-O-metiltransferasa (COMT) en un "gen de predisposición o de riesgo" para la esquizofrenia.⁸

Como conclusión, consideramos que el consumo de cannabis está claramente asociado con la inducción de síntomas psicóticos y, posiblemente, es un factor de riesgo de la esquizofrenia en personas con una vulnerabilidad genética o psicosocial, siendo necesarias medidas preventivas en los grupos de alto riesgo⁹ que son fundamentalmente los consumidores de grandes cantidades de cannabis y los que inician el consumo en la adolescencia temprana.

En la relación entre psicosis y consumo de cannabis, existe una serie de aspectos a tener en cuenta:

1. Un porcentaje elevado de esquizofrénicos consume cannabis¹⁰.
2. El consumo de cannabis induce síntomas psicóticos.
3. Dicho consumo produce psicosis inducidas.
4. El cannabis incrementa los síntomas positivos de la esquizofrenia¹¹.
5. El consumo aumenta el riesgo de recaídas e ingresos por psicosis.
6. La existencia de menos síntomas negativos psicóticos en los consumidores de cannabis¹².

Por otro lado, en la relación entre consumo de cannabis y psicosis hay otros aspectos más controvertidos y discrepantes, como son:

1. La existencia o no de una psicosis cannábica.
2. Si el consumo de cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia.

Este último aspecto es el de mayor relevancia y el que vamos a desarrollar con más detenimiento.

En relación con este tema, revisaremos las controversias existentes sobre si el consumo de cannabis puede adelantar la edad de inicio de una esquizofrenia, los posibles mecanismos

biológicos por los cuáles el cannabis puede inducir una psicosis, la necesidad o no de una vulnerabilidad previa para la psicosis y la asociación con otros factores de riesgo de la esquizofrenia¹³ (personalidad previa, disfunciones neurobiológicas o factores sociales).

CONSUMO DE CANNABIS Y PSICOSIS AGUDAS

La existencia de una serie de casos que demuestran la inducción de psicosis agudas en relación con el consumo y, de esta forma, las psicosis inducidas por cannabis son cuadros aceptados en las nosologías actuales. Por un lado, se han descrito las denominadas psicosis tóxicas, con presencia de síntomas confusionales y alucinaciones, fundamentalmente visuales, en relación con el consumo de dosis elevadas de cannabis o de preparados de cannabis muy potentes¹⁴. Por otro lado, el consumo de cannabis produce psicosis agudas indistinguibles de un episodio de psicosis funcional¹⁵. Estas psicosis inducidas por el consumo de cannabis pueden ser el antecedente de una esquizofrenia¹⁶ (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto y Munk-Jorgensen, 2005).

CONSUMO DE CANNABIS INCREMENTA SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS

Aunque no todos los trabajos son concordantes, numerosos autores observan, un incremento de los delirios y alucinaciones en los pacientes con esquizofrenia, relacionados con el consumo de cannabis. Así, Treffert describió la evolución de cuatro pacientes con esquizofrenia consumidores de marihuana que cada vez que consumían presentaban una exacerbación de su psicosis. En un seguimiento realizado a 232 sujetos tras un primer episodio psicótico, se observó la presencia de más síntomas positivos en los consumidores de drogas, la mayoría consumidores de cannabis¹⁷. Igualmente, otros autores señalaron que los sujetos con esquizofrenia que presentan consumo de cannabis tienen más síntomas psicóticos positivos.

CONSUMO DE CANNABIS AUMENTA RIESGO DE RECAIDAS

El consumo de cannabis se asocia con un incremento del número de ingresos por psicosis. El riesgo es mayor que para otras drogas¹⁸. El consumo de cannabis es un factor de riesgo establecido para las recaídas en pacientes con esquizofrenia: por un lado, empeora el cumplimiento terapéutico, pero también incrementa el riesgo, al ajustar estadísticamente por dicho incumplimiento.

PSICOSIS CANNÁBICA

Otro aspecto controvertido en la relación entre psicosis y consumo de cannabis es la existencia de una psicosis cannábica, es decir, un cuadro producido por el consumo de cannabis específicamente y con unas características clínicas diferenciales. Como características distintivas se han propuesto la mayor presencia de alucinaciones visuales o la existencia de más alteraciones del afecto¹⁹. Así trabajos clásicos señalan la presencia de más hostilidad, conductas bizarras y menos alteraciones del pensamiento que en la esquizofrenia, con una rápida respuesta a los neurolépticos²⁰ o más hipomanía y menos alucinaciones auditivas.

Trabajos más reciente indican que en la psicosis cannábica predominan los varones, el humor expansivo, los síntomas de despersonalización, el predominio de alucinaciones visuales y de síntomas confusionales frente a la esquizofrenia, además del predominio del trastorno antisocial de personalidad frente al trastorno esquizoide de la esquizofrenia²¹. Sin embargo, en la práctica habitual es difícil la diferenciación clínica y con frecuencia las psicosis en consumidores de cannabis son indistinguibles de otras psicosis por tóxicos y de un brote esquizofrénico²². Así, usando la entrevista Present State Examination (PSE), se observó que eran indistinguibles en la psicopatología.

Las características que ayudan a diferenciar una psicosis relacionada con el consumo, de una esquizofrenia, son los antecedentes familiares de drogodependencias o la personalidad previa, más que las características clínicas. Por tanto, no existen en la actualidad evidencias, suficientemente claras que apoyen la presencia de la psicosis cannábica como una entidad diferencial²³.

ESQUIZOFRÉNICOS CONSUMIDORES DE CANNABIS Y OTRAS SUSTANCIAS

Múltiples estudios epidemiológicos y clínicos, coinciden en destacar la alta prevalencia de consumo y dependencia, de drogas en general y de cannabis en particular, en pacientes con esquizofrenia. En el estudio Epidemiologic Catchment Area (ECA) en población general señalan, que un 47% de los sujetos con esquizofrenia, presentan una drogodependencia asociada. Las muestras clínicas de esquizofrénicos, concuerdan en señalar, que sobre la mitad de estos pacientes, presentan dependencia a drogas, incluido el alcohol. Las drogodependencias más frecuentes en pacientes psicóticos son nicotina, alcohol y Cannabis²⁴.

CONSUMO DE CANNABIS FACTOR DE RIESGO DE ESQUIZOFRENIA

El tema más candente en la actualidad y de mayor relevancia para la salud pública, es la posibilidad de que el consumo de cannabis, pueda ser un factor de riesgo de una enfermedad tan grave y limitante como la esquizofrenia, dado que si fuera así, se trataría del único agente causal conocido de la esquizofrenia, que sería evitable.

Para intentar responder a esta pregunta, es inevitable hacer referencia a los criterios de causalidad ampliamente establecidos descritos por Bradford-Hill²⁵:

1. Fuerza de la asociación. Cuanto mayor es la asociación de una enfermedad con un factor de riesgo, mayor es la posibilidad, de que la relación sea causal. Esta fuerza de asociación se mide con la odds ratio (OR) y estas son muy elevadas, por ejemplo en la relación entre consumo de tabaco y cáncer de pulmón²⁶.
2. Secuencia temporal. El factor de riesgo debe preceder al comienzo de la enfermedad²⁷. A veces no es fácil establecerlo por el periodo de inducción de la enfermedad, como es el caso de la esquizofrenia, en la cual desconocemos cuando podemos hablar realmente de su inicio.
3. Efecto dosis-respuesta. La observación de que la frecuencia de enfermedad se incrementa con la dosis, tiempo y nivel de exposición, proporciona mayor apoyo a la interpretación causal²⁸.
4. Consistencia. Valora que los resultados de la asociación sean constantes y se repitan entre los diversos estudios.
5. Coherencia o plausibilidad biológica. Valora si la hipotética relación tiene sentido, en el contexto de los conocimientos científicos y biológicos del momento, si es así, existen más argumentos para aceptar una interpretación causal.
6. Especificidad de la asociación. Valora si el factor de estudio está asociado sólo con una enfermedad, de forma que la introducción de dicho factor, se sigue de la aparición de la enfermedad y su retirada de la eliminación de ella. La especificidad de una asociación apoya la interpretación causal.
7. Evidencia experimental. La demostración experimental es la prueba causal por excelencia, pero en muchos casos no es posible realizarla por cuestiones éticas. Por lo tanto, no existen en la actualidad evidencias clínicas, que apoyen la existencia de una psicosis cannábica, como una entidad diferencial²⁹.

Es conocido que el Tetrahidrocannabinol (THC) incrementa la actividad dopaminérgica mesolímbica y que los agonistas del receptor CB1, incrementan la liberación de dopamina en el córtex y el sistema dopaminérgico, está implicado en la psicosis. En Transferasa (COMT) con la inducción de psicosis por el cannabis. Los pacientes que tienen menor actividad dopaminérgica, por la presencia de una enzima COMT menos activa, y presentan un consumo de cannabis más precoz, serán los de mayor riesgo³⁰.

Este estudio es relevante por demostrar la interacción genes-ambiente en la etiología de la esquizofrenia. Asimismo, cuando se han considerado algunos indicadores de vulnerabilidad, como antecedentes familiares o presencia de síntomas prodrómicos, el consumo de cannabis tiene mayor riesgo de producir esquizofrenia, que en los sujetos sin dichos factores de vulnerabilidad³¹.

En una revisión sobre este tema, señala que la vulnerabilidad es necesaria, si se considera la extensión del consumo de cannabis y, sin embargo, el incremento moderado en el riesgo de esquizofrenia y la falta de aumento evidente de su incidencia. Sin embargo, la vulnerabilidad es difícil de medir y especificar. En los estudios de cohortes revisados, sólo consideran algunas medidas de vulnerabilidad, como la historia familiar de psicosis o la presencia de experiencias previas inusuales³².

Igualmente en otra revisión se considera que el consumo de cannabis no es causa suficiente necesaria para la esquizofrenia, dado que la mayoría de consumidores no desarrollan esquizofrenia y la generalidad de las esquizofrenias no son debidas al consumo, pero se considera, que forma parte de una compleja constelación de factores causales³³.

Sin embargo, en un comentario relacionado con esta revisión se señala, que la definición de factor causal, es que provoque un aumento de riesgo, como se ha demostrado con el cannabis y al igual que ocurre con la relación entre tabaco y cáncer de pulmón, no implica que siempre tiene que provocar dicho resultado.

Aspectos controvertidos de la teoría etiológica. Uno de los inconvenientes más citados contra la teoría etiológica es la falta de aumento de incidencia reciente de la esquizofrenia a pesar del evidente incremento del consumo de cannabis.

Así, analizando varias cohortes australianas desde la década de los 40, se hace patente dicho incremento en el consumo sin que ocurra lo mismo con las cifras de esquizofrenia³⁴. Igualmente se comenta que la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas disímiles con diferencias

muy importantes en el consumo de cannabis. Esto sugiere que si el consumo de cannabis es un factor de riesgo, no sería de los más relevantes. De cualquier forma, hay datos que justifican esa aparente contradicción.

De esta forma, se ha descrito que está aumentando la incidencia de esquizofrenia en ciertas áreas marginales, que va pasando de una similitud de prevalencia de esquizofrenia por sexos, a un predominio en el varón, que tiene mayor prevalencia de consumo que la mujer y, para otros autores, el posible aumento de incidencia de esquizofrenia, estaría por venir en los años próximos.

Otros autores señalan que la dependencia de drogas es similar entre psicosis afectivas y esquizofrenia, por lo que no sería tan específica dicha asociación³⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Arias F, Sánchez S, Padín JJ. Relevancia del consumo de drogas en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2002; 30: 65-73.
- 2.- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558-72.
- 3.- Caton CL, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, et al. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 137-45.
- 4.- Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine* 2006; 36:431-40.
- 5.-Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31: 608-12.
- 6.- Bersani G, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology* 2002; 35: 289-95.
- 7.- Leweke FM, Gerth CW, Klosterkotter J. Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs* 2004; 18:895-910.
- 8.- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15;57(10):1117-27.
- 9.- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 2002;325: 1212-3.
- 10.- Batel P. Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry* 2000; 15: 115-22.
- 11.- Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2005; 11: 355-8.
- 12.- Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ. Comorbid substance use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research* 2006; 86: 251-5.
- 13.- Barnes TR, Mutsaers SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 2006; 188: 237-42.
- 14.- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 2005; 19: 187-94.
- 15.- Favrat B, Menetrey A, Augsburger M, Rothuizen LE, Appenzeller M, Buclin T, et al. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 2005; 5, 17.
- 16.- Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Safety*, 2002; 25: 467-71.
- 17.- Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, van der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse-a retrospective and

prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia* 2002; 15-19

18.- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry* 2005; 187:510-5.

19.- Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Research*, 2005; 134:37-42.

20.- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* 2004; 66: 125-35.

21.- Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002; 105: 173-8.

22.- Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2004; 39: 97- 105.

23.- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.

24.- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 2002; 325: 1212-3.

25.- Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Research* 2001; 48:83-92.

26.-Kumra S, Thaden E, DeThomas C, Kranzler H. Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 73: 369-71.

27.- Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry* 2005; 187: 510-5.

28.- Wade D. Cannabis use and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2005 :162, 401.

29.- Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2005; 187: 306-13.

30.- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1117-27.

31.- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal* 2005; 330: 11.

32.- Hall W. Is cannabis use psychotogenic? *Lancet* 2006; 367: 193-5.

33.- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2108-14.

34.-De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Diseases* 2003;2,5.

35.-Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* 2003; 33: 15-