



Adicciones

ISSN: 0214-4840

secretaria@adicciones.es

Sociedad Científica Española de Estudios
sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras
Toxicomanías
España

Arias Horcajadas, Francisco

Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia

Adicciones, vol. 19, núm. 2, 2007, pp. 191-203

Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías
Palma de Mallorca, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122037008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

revisión

Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia

FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS

Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

Enviar correspondencia a:

Francisco Arias Horcajadas. Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. 28922 Alcorcón (Madrid). e-mail: farias@fhalccon.es

Recibido: Agosto 2006.
Aceptado: Febrero 2007.

RESUMEN

El consumo de cannabis es altamente prevalente entre los jóvenes, existiendo controversia sobre los riesgos psicosociales de dicho consumo. De estos riesgos hay que destacar la posibilidad de que el cannabis sea un factor de riesgo de una enfermedad tan grave e incapacitante como la esquizofrenia. Sobre este tema ha surgido recientemente una avalancha de información que es pertinente revisar. Se dispone de una serie de estudios de cohortes que apoyan la idea del consumo de cannabis como inductor de síntomas psicóticos y como factor precipitante de la esquizofrenia. Dichos estudios presentan una serie de limitaciones metodológicas que analizamos de forma crítica, como son la medida de diversas variables resultado, la heterogeneidad en las medidas de vulnerabilidad a la psicosis, la dificultad para controlar todos los posibles factores de confusión o la interpretación inadecuada de los resultados obtenidos. 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 riesgo que son fundamentalmente los consumidores de grandes cantidades de cannabis y los que inician el consumo en la adolescencia.

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

ABSTRACT

Cannabis use is extremely prevalent in young people and there is controversy over the psychosocial harm of this use. One risk stands out – that of the possibility of cannabis being a risk factor of an illness as serious and incapacitating as schizophrenia. An avalanche of information has emerged recently on this subject, which it is essential to review. There are a number of cohort studies that support the idea of cannabis use as inducing psychotic symptoms and a precipitating factor of schizophrenia. These studies have some methodological limitations, which we subject to critical analysis, such as the different outcome evaluations, heterogeneity in the measurements of vulnerability to the psychosis, the difficulty in controlling the possible confusion factors and the inadequate interpretation of the results obtained. In conclusion, we consider that the use of cannabis is clearly associated with the inducement of psychotic symptoms and is, possibly, a risk factor of schizophrenia in people with a genetic or psychosocial vulnerability, preventive methods being necessary in high-risk groups. These are fundamentally those of users of large quantities of cannabis and those who initiate use in adolescence.

Key words: cannabis, psychosis, schizophrenia, risk factor, vulnerability.

INTRODUCCIÓN

Recentemente se ha producido una avalancha de información sobre la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia que ha aportado valiosos datos sobre esta relación. La información procede fundamentalmente de las siguientes

fuentes: estudios de cohortes que han investigado el consumo de cannabis como factor de riesgo de las psicosis, estudios clínicos valorando el efecto del consumo de cannabis en pacientes psicóticos y estudios experimentales sobre los efectos del cannabis en las psicosis. A esto hay que añadir la descripción del sis-

tema cannabinoide endógeno y los datos sobre su posible implicación en las psicosis y en las adicciones.

En la relación entre psicosis y consumo de cannabis podemos afirmar que existen una serie de aspectos sobre los que disponemos de bastante evidencia que los sustentan, estos son: 1. Un porcentaje elevado de esquizofrénicos consume cannabis. 2. El consumo de cannabis induce síntomas psicóticos. 3. Dicho consumo produce psicosis inducidas. 4. El cannabis incrementa los síntomas positivos de la esquizofrenia. 5. El consumo aumenta el riesgo de recaídas e ingresos por psicosis. 6. La existencia de menos síntomas negativos psicóticos en los consumidores de cannabis.

Por otro lado, en la relación entre consumo de cannabis y psicosis hay otros aspectos más controvertidos y con datos 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 cuales 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 esquizofrenia (personalidad previa, disfunciones neurobiológicas o factores sociales). Con la información disponible se podría sugerir que el cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia pero faltan por conocer que otros factores intervienen o modulan esa relación.

Esta revisión realiza un análisis crítico de dicha información, a diferencia de otras revisiones que se limitan a presentar los datos. Hay que señalar que existen excelentes revisiones recientes sobre el tema (Arseneault, Cannon, Witton y Murray, 2004; Leweke, Gerth y Klosterkotter, 2004; Smit, Bolier y Cuijpers, 2004). Se trata de una revisión de los artículos que consideramos de mayor interés sobre este tema, haciendo especial énfasis en los trabajos más recientes.

UN ELEVADO PORCENTAJE DE ESQUIZOFRENICOS ES CONSUMIDOR DE CANNABIS.

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 señalaron que un 47% de los sujetos con esquizofrenia presentaban una drogodependencia asociada (Regier, Farmer, Rae, Locke, Keith y Judd, et al., 1990). Las muestras clínicas de esquizofrénicos

concuerdan en señalar que sobre la mitad de estos pacientes presentan dependencia de drogas incluido el alcohol. Las drogodependencias más frecuentes en pacientes psicóticos son las de nicotina, alcohol y cannabis (Arias, Sánchez y Padín, 2002a; Batel, 2000; DeQuardo, Carpenter y Tandon, 1994; Green, Young y Kavanagh, 2005).

Los estudios centrados en primeros episodios psicóticos confirman estas cifras elevadas (Green, Tohen, Hamer, Strakowski, Lieberman y Glick, et al., 2004; Van Mastrigt, Addington y Addington, 2004). Esto sugiere que el consumo de cannabis no es secundario a la toma de medicación antipsicótica ni que se consuma como automedicación para alivio de los síntomas psicóticos.

EL CONSUMO DE CANNABIS INDUCE SÍNTOMAS PSICÓTICOS

Estudios epidemiológicos han constatado que el consumo de cannabis se ha asociado con la presencia de ideas delirantes y alucinaciones auditivas y visuales de carácter transitorio tras el consumo (Tien y Anthony, 1990) y se cita el trabajo clásico de Thomas (1996) que detectó la presencia de ideas de persecución o alucinaciones auditivas en un 15% de consumidores de cannabis. Más recientemente, en una entrevista a 571 estudiantes se observó que el consumo de cannabis se asoció con la presencia de experiencias psicóticas, controlando el efecto por otros posibles factores de confusión (Verdoux, Gindre, Sorbara, Tournier y Swendsen, 2003). Resulta interesante destacar la revisión realizada sobre el uso de cannabis como antiemético donde se señaló que entre los efectos secundarios destacaba un 6% de alucinaciones y un 5% de ideas paranoides, frente al 0% en los grupos placebo (Tramer, Carroll, Campbell, Reynolds, Moore y McQuay, 2001).

EL CONSUMO DE CANNABIS INDUCE PSICOSIS AGUDAS

Disponemos de bastantes series 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 potentes (Chaudry, Moss, Bashir y Suliman, 1991; Chopra y Smith, 1974; Talbott y Teague, 1969).

Por otro lado, el consumo de cannabis produce psicosis agudas indistinguibles de un episodio de psicosis funcional (Favrat, Menetrey, Augsburger, Rothuizen, Appenzeller y Buclin, et al., 2005; Jiménez, Sánchez, Zazo, Arias y Soto, pendiente de publicación; Tenant y Groesbeck, 1972). Estas psicosis inducidas por el consumo de cannabis pueden ser el antecedente de una esquizofrenia (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto y Munk-Jorgensen, 2005).

EL CONSUMO DE CANNABIS INCREMENTA LOS SÍNTOMAS POSITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Aunque no todos los trabajos son concordantes, la mayoría de los autores observan un incremento de los delirios y las alucinaciones de los pacientes con esquizofrenia en relación con el consumo de cannabis. Así, Treffert (1978) describió la evolución de 4 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 cannabis (Buhler, Hambrecht, Loffler, van der Heiden y Hafner, 2002). Igualmente, otros autores señalaron que los sujetos con esquizofrenia que presentan consumo de cannabis tienen más síntomas psicóticos positivos (Bersani, Orlandi, Gherardelli y Panzeri, 2002; Margolese, Negrete, Tempier y Gill, 2006) y un metaanálisis confirma estos hallazgos (Talamo, Centorrino, Tondo, Dimitri, Hennen y Baldessarini, 2006).

De cualquier forma, hay otros estudios negativos en este sentido. Posiblemente en pacientes clínicamente estables y en primeros episodios este efecto no sea tan visible (Arias, et al., 2002a; Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt y Joyce, 2006). Los resultados discrepanciales también se explican en parte por el efecto del consumo concomitante de otras drogas (Dubertret, Bidard, Ades y Gorwood, 2006).

EL CONSUMO DE CANNABIS AUMENTA EL RIESGO DE INGRESOS Y RECAÍDAS POR PSICOSIS

El consumo de cannabis se asocia con un incremento del número de ingresos por psicosis. El riesgo es mayor que para otras drogas (Arendt y Munk-Jorgensen, 2004). El consumo de cannabis es un factor de riesgo establecido para las recaídas en pacientes con esquizofrenia: por un lado, empeora el cumplimiento terapéutico (Buhler, et al., 2002), pero también incrementa el riesgo al ajustar estadísticamente por dicho incumplimiento (Arias, Sánchez y Padín, 2002b; Cas-

pari, 1999; Linszen, Dingemans y Lenior, 1994). Algunos autores han señalado que cuando existe un buen cumplimiento terapéutico, el efecto de cannabis sobre las recaídas es más destacado (Hunt, Bergen y Bashir, 2002). Además el consumo de cannabis repercute en la respuesta al tratamiento (Kumra, Thaden, DeThomas y Kranzler, 2005).

EL CONSUMO DE CANNABIS SE ASOCIA CON MENOS SÍNTOMAS NEGATIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Un tema controvertido hace referencia a si los psicóticos consumidores de cannabis presentan menos síntomas psicóticos negativos. Algunos autores apoyan una menor presencia de estos entre los adictos (Bersani, et al., 2002; Compton, Furman y Kaslow, 2004) o, al menos, con menos intensidad (Buhler, et al., 2002). Nosotros también observamos una menor severidad de los síntomas negativos en los dependientes de cannabis, aunque señalamos un posible efecto diferencial del efecto de cada droga, así el consumo de tabaco y de cannabis se asoció con menos síntomas negativos pero, por el contrario, el de alcohol se asoció con una mayor presencia de estos (Arias, et al., 2002a). En la mayoría de los trabajos no se considera este posible efecto diferencial y dada la frecuente coocurrencia de estos consumos, podría explicar en parte los resultados divergentes entre distintos estudios.

Otros trabajos observan mayor presencia de síntomas negativos en experimentos con la administración de tetrahidrocannabinol (THC) (D'Souza, Perry, MacDougall, Ammerman, Cooper y Wu, et al., 2004; D'Souza, Abi-Saab, Madonick, Forselius-Bielen, Doersch y Braley, et al., 2005).

Dos metaanálisis recientes confirman la menor presencia de síntomas negativos en psicóticos con consumo de drogas (Potvin, Sepehry y Stip, 2006; Talamo, et al., 2006), aunque no pueden establecer conclusiones sobre el tipo de relación, es decir, si el consumo alivia síntomas negativos o, si por el contrario, son los psicóticos con mejor funcionamiento psicosocial y mayores habilidades sociales los que se implican más en el consumo.

Por lo tanto, los datos disponibles sugieren una asociación del consumo de drogas en psicóticos con la presencia de menos síntomas negativos aunque la explicación de esta relación no está establecida.

¿EXISTE UNA 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 produci-

do 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 afecto. Así trabajos clásicos señalaban la presencia de más hostilidad, conductas bizarras y menos alteraciones del pensamiento que en la esquizofrenia, con una rápida respuesta a los neurolépticos (Thacore y Shukla, 1976) o más hipomanía y menos alucinaciones auditivas (Rottanburg, Robins, Ben-Arie, Teggin y Elk, 1982). Un trabajo más reciente indica 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 esquizofrenia (Nuñez y Gurpegui, 2002). 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 esquizofrénico. Así, usando la entrevista Present State Examination (PSE), se observó que eran indistinguibles en la psicopatología (McGuire, Jones, Harvey, Bebbington, Toone y Lewis, et al., 1994).

Las características que ayudan más a diferenciar una psicosis relacionada con el consumo de una esquizofrenia son los antecedentes familiares de drogodependencias (Caton, Drake, Hasin, Dominguez, Shrout y Samet, et al., 2005) o la personalidad previa (Nuñez y Gurpegui, 2002) más que las características clínicas. Por lo tanto, no disponemos en la actualidad de evidencias que apoyen la existencia de una psicosis cannábica como una entidad diferencial.

¿EL CONSUMO DE CANNABIS ES UN FACTOR DE RIESGO DE LA ESQUIZOFRENIA?

El tema más candente actualmente 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-Hill (Shakir y Layton, 2002):

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 pulmón, así en algún estudio se obtiene hasta una OR de 40 para dicha asociación (Stellman, Takezaki, Wang, Chen, Citron y Djordjevic, et al., 2001).

2. Secuencia temporal. El factor de riesgo debe preceder al comienzo de la enfermedad. A veces no es fácil establecerlo por el periodo de inducción de la enfermedad, como es el caso de la esquizofrenia, en la cuál 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 causal.
4. Consistencia. Valora que los resultados de la asociación sean constante 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 estudiado 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. No es realizable desde el punto de vista ético la asignación aleatoria de unos sujetos a la administración crónica de cannabis para evaluar si el resultado es de una esquizofrenia o no.

A continuación, realizaremos una revisión crítica de los estudios recientes que han analizado la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia para posteriormente ver si se cumplen estos criterios. En primer lugar, vamos a valorar si el consumo de cannabis puede adelantar la edad de inicio de la esquizofrenia, lo cuál sería un dato que apoyaría la causalidad.

1. ¿El consumo de cannabis adelanta la edad de inicio de la esquizofrenia?

Respecto a si el consumo de cannabis se asocia a una edad de inicio de la esquizofrenia más precoz, los datos son bastante controvertidos, fundamentalmente por la dificultad en identificar la edad de inicio de la esquizofrenia y dado que la mayoría de los estudios que lo han investigado suelen ser retrospectivos. Hay que señalar que, aunque con frecuencia se observa

que el consumo de cannabis es más precoz que la esquizofrenia, tenemos que considerar la distinta historia natural de cada trastorno. De igual forma, hasta un tercio de los psicóticos comienza el consumo de cannabis posteriormente al inicio de su cuadro (Bersani, et al., 2002).

Uno de los trabajos más recientes y más interesantes apoyan que el primer episodio psicótico puede presentarse hasta 7 años antes en los consumidores de cannabis (Veen, Selten, van der Tweel, Feller, Hoek y Kahn, 2004), aunque cuando valoraban otros aspectos clínicos de la psicosis no se observaba ese inicio más precoz. Otros trabajos recientes tienden a confirmar ese adelanto de la edad de inicio (Arendt, et al., 2005; Barnes, et al., 2006).

Aún cuando el consumo de cannabis adelanta la edad de inicio, pueden existir otras explicaciones alternativas a la causal. Así Wade (2005) plantea estas posibilidades: El consumo adelanta el inicio de la psicosis en individuos que la desarrollarían más tarde. El cannabis induce esquizofrenia en sujetos que no la desarrollarían sin el consumo. Por último, la más factible para el autor, es que el cannabis no influye en la edad de inicio y la asociación se debe a que los más jóvenes son más proclives al consumo.

Así pues hay datos sugerentes de una edad de inicio más precoz de la esquizofrenia en consumidores pero no es consistente entre todos los estudios.

2. Estudios de cohortes sobre la asociación entre consumo de cannabis y psicosis.

En los últimos años se han publicado un número importante de trabajos procedentes de estudios de cohortes apoyando una relación causal entre consumo de cannabis y psicosis que vamos a revisar detenidamente.

El trabajo pionero fue publicado en Lancet en 1987 por Andreasson, Allebeck, Engstrom y Rydberg, que fueron los primeros en sugerir que dicho consumo podría ser un factor etiológico de la esquizofrenia. Los autores entrevistaron a 45.570 soldados, a los que le preguntaron sobre el consumo de cannabis. Un 9.4% de la muestra fueron considerados consumidores. Un 1.7% se clasificaron como altos consumidores (consumo en más de 50 ocasiones). Realizaron un seguimiento de 15 años, momento en el cual valoraron ingresos con el diagnóstico de esquizofrenia obtenidos de un registro nacional sueco de ingresos. Calcularon un riesgo relativo (RR) de 2.4 de riesgo de ingresos por esquizofrenia en aquellos que eran consumidores, cifra que se elevaba a 6 en el grupo de altos consumidores, señalando un efecto dosis dependiente. Cuando se calculó el RR ajustado por otros factores de confusión para el grupo de altos

consumidores, este se redujo de forma relevante a 2.3 (IC: 1-5.3). El estudio fue criticado por no ajustar por la presencia de otros consumos o por la personalidad previa, además no había datos sobre consumo reciente y la asociación no era específica pues más de la mitad de los altos consumidores presentaban diagnósticos distintos de la psicosis (neurosis y trastornos de personalidad). De los 246 casos de esquizofrenia detectados, 49 habían probado el cannabis (21 eran altos consumidores) y un 3% de consumidores desarrollaron esquizofrenia. Es decir, la mayoría de los esquizofrénicos no tenían antecedentes de consumo y la mayoría de los consumidores no desarrollaron esquizofrenia. Los autores concluyeron que el consumo de cannabis puede ser un factor estresante que precipita la esquizofrenia en sujetos vulnerables.

Esta cohorte sueca fue reevaluada a los 27 años y publicada en el 2002 (Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg y Lewis, 2002) en el trabajo posiblemente más potente desde el punto de vista metodológico respecto a la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia. Estos autores evaluaron una muestra de 50.087 sujetos, valorando el consumo de cannabis por autoinformes y los ingresos por esquizofrenia según el registro ya citado. Consideraron las críticas del trabajo previo y controlaron el efecto por otros consumos y rasgos de personalidad previos que midieron de forma indirecta a través de medidas de integración social del sujeto. Detectaron un 1.4% de esquizofrenias en el grupo de consumidores frente a un 0.6% en los no consumidores, cifras que parecen bastante realistas. Las OR ajustadas fueron de 1.5 para la presencia de cualquier consumo y de 3.1 (IC: 1.7-5.5) para el grupo de altos consumidores, observando por lo tanto un efecto dosis dependiente y una asociación significativa sobre todo para los consumidores más intensos, aunque con una fuerza de asociación moderada. El efecto fue específico dado que no observaron un incremento de diagnósticos de otras psicosis. La principal duda que crea este trabajo es que ajustan por una serie de variables de confusión que ellos refieren como posibles factores de riesgo de la esquizofrenia que habitualmente no están considerados como tales, como son consumo de tabaco, cociente intelectual, edad paterna, etc. La fracción atribuible poblacional que obtienen es del 13%, es decir, el porcentaje en que disminuiría la incidencia de esquizofrenia si se suprimiera el consumo de cannabis en la población, cifra muy destacada aunque hay que considerar que se calcula a partir de los datos de incidencia brutos obtenidos sin tener en cuenta que otros factores de confusión asociados al consumo pueden haber sobrevalorado dichas cifras de incidencia. Las principales limitaciones de este trabajo son que no existen datos sobre la persistencia en el consumo y la medida indirecta de los rasgos de personalidad premorbida. Los

autores concluyen que el consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente para la esquizofrenia.

Simultáneamente se publicó en la misma revista los datos de la cohorte Dunedin procedente de Nueva Zelanda (Arseneault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi y Moffitt, 2002). La muestra era de 1037 sujetos. Se valoraba la existencia de síntomas psicóticos a la edad de 11 años como medida de vulnerabilidad a la esquizofrenia, el consumo de cannabis a los 15 y 18 años y se realizaba una entrevista estandarizada a los 26 años. Evalúan presencia de síntomas psicóticos y el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme. Observan que el consumo de cannabis se asocia con mayor riesgo de síntomas psicóticos y trastorno esquizofreniforme a los 26 años, aunque cuando se ajusta por la presencia de síntomas psicóticos previos, el riesgo desciende y deja de ser significativo para el trastorno esquizofreniforme. Cuando se ajusta por el consumo de otras drogas, es significativa la asociación con el consumo de cannabis a los 15 años pero no a los 18 años. Los autores señalan que la asociación es específica con la esquizofrenia pero no con la depresión, pero cuando se analizan las tablas se observa como el consumo de cannabis a los 18 años tiene mayor riesgo de cuadros depresivos incluso ajustando por las otras variables de confusión. Los autores concluyen que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de síntomas psicóticos y que es específico para el consumo de cannabis y psicosis. Nosotros destacaríamos de este trabajo que el consumo más precoz de cannabis se asocia con el mayor riesgo de síntomas psicóticos.

El estudio Nemesis fue realizado con una cohorte holandesa (van Os, Bak, Hanssen, Bijl, de Graaf y Verdoux, 2002). Se evaluaron 4045 sujetos sin psicosis y 59 psicóticos y se realizó un seguimiento de 3 años. Se realizó una entrevista con el CIDI (Composite International Diagnostic Interview) y se reentrevistó con el SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV), además se usó el BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). La vulnerabilidad a la psicosis se midió por la presencia de síntomas psicóticos mediante el CIDI. Evaluaron la presencia de síntomas psicóticos, la severidad de la psicosis y el diagnóstico de psicosis basado en la necesidad de cuidados, que se podría considerar equivalente a un diagnóstico de esquizofrenia. En este último caso, 4 clínicos basándose en la información disponible de las entrevistas, consideraban si el sujeto necesitaba cuidados por su psicosis. Detectaron 7 casos de psicosis, de los cuales el 57% eran consumidores de cannabis. El consumo basal de cannabis predijo la presencia de síntomas psicóticos, la severidad de la psicosis y la necesidad de cuidados por psicosis, en este último caso la OR fue tan elevada como de 12 (IC: 2.2-64.3). El efecto fue dosis dependiente. Los autores señalaron que el 80% de los casos de psicosis se asociaban a la exposición al

cannabis y a la vulnerabilidad a la psicosis de forma conjunta y que tenía más efecto el consumo basal que el consumo reciente de cannabis. La fracción atribuible poblacional era extremadamente alta como los autores reconocen por el escaso número de casos incidentes, de un 50% para el diagnóstico de psicosis basado en necesidad de cuidados. Los autores concluyen que el cannabis incrementa el riesgo de psicosis y empeora el pronóstico.

Una cohorte israelí (Weiser, Knobler, Noy y Kaplan, 2002) valoró el riesgo de psicosis en relación con el consumo de drogas en general pero no el de cannabis en particular, aunque entre el 26-36% de los adictos consumían cannabis. Evaluaron 50.413 adolescentes con problemas conductuales extraídos de una cohorte de 270.000 sujetos y valoraron el ingreso por esquizofrenia en un seguimiento de 5-11 años. Observaron que la dependencia de drogas se asociaba con el doble de riesgo de ingresos por esquizofrenia. Así 12.4% de los ingresados por esquizofrenia eran adictos frente a un 5.9% de adictos entre los no ingresados, siendo el RR ajustado de 2 (IC: 1.3-3.1). La asociación era específica para la esquizofrenia y no se asociaba con los trastornos afectivos.

En otro estudio de cohortes llevado a cabo en Nueva Zelanda (Fergusson, Horwood y Swain-Campbell, 2003) se realizó un seguimiento de 1265 niños y se les valoró a los 18-21 años. Consideraron la presencia de dependencia de cannabis a través del CIDI pero valoraron la presencia de síntomas psicóticos mediante un instrumento autoaplicado como el SCL-90. Igualmente ajustaron por la presencia de síntomas psicóticos previos valorados por el SCL-90. Los autores observaron que la dependencia de cannabis se asociaba con mayor porcentaje de síntomas psicóticos a los 18 y 21 años, ajustado por múltiples factores de confusión como otros consumos, otros diagnósticos psiquiátricos, funcionamiento sociofamiliar y presencia de síntomas psicóticos previos. La OR ajustada fue de 1.8 (IC: 1.2-2.6). Por lo tanto, hay que destacar que miden síntomas psicóticos y no esquizofrenia, que el instrumento para medirlo posiblemente no es el más adecuado y que la presencia de síntomas psicóticos previos no está claro si indica vulnerabilidad a la psicosis o ya una psicosis propiamente dicha.

La cohorte publicada más recientemente se realizó en Munich (Henquet, Krabbendam, Spauwen, Kaplan, Lieb y Wittchen, et al., 2005a). Se realizó una entrevista clínica a 2437 jóvenes de entre 14 y 24 años y un seguimiento de 4 años. Se midió la presencia de síntomas psicóticos a través del CIDI. El uso de cannabis en más de 5 ocasiones incrementó el riesgo de síntomas psicóticos (OR ajustado de 1.5 (IC: 1.1-2.1)). La mayoría de los síntomas psicóticos (el 80%) se presentó en no consumidores. Se obser-

vó un efecto dosis dependiente. El efecto fue mayor con una predisposición a la psicosis que nuevamente se midió por una puntuación elevada en la escala de ideación paranoide o psicoticismo del SCL-90. Así la diferencia de riesgo entre consumidores y no era de 5.6% en el grupo de no predispuestos para la psicosis y de 23.8% para los predispuestos para la psicosis, es decir, había una interacción entre consumo y dicha predisposición. De cualquier forma, volvemos a comentar que no está claro hasta qué punto se mide predisposición o realmente la existencia ya previa de psicosis. La fracción atribuible poblacional para la presencia de síntomas psicóticos fue de un 6%. Los autores concluyen que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de síntomas psicóticos, aunque no se valoró la presencia de esquizofrenia.

Volviendo a los criterios de causalidad de Bradford-Hill con estos datos, podríamos señalar que:

- Existe asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, aunque la fuerza de la asociación es leve o moderada. Se ha calculado una OR promedio alrededor de 2. Ya hemos visto como las OR disminuían de forma ostensible cuando se ajustaban por variables de confusión, por lo que es posible que otras variables de confusión no tenidas en cuenta puedan atenuar aún más esa asociación.
- Existe una secuencia temporal que va de consumo de cannabis a psicosis, aunque no están bien controlados la existencia de síntomas prodrómicos dada la dificultad de valorarlos.
- Existe una relación dosis-respuesta evidente y temporal, así el consumo más precoz de cannabis lleva a un mayor riesgo de psicosis.
- Hay bastante consistencia entre los distintos estudios.
- Como veremos a continuación existe una plausibilidad biológica.
- Posiblemente la asociación es específica entre consumo de cannabis y psicosis. Aunque algunos datos indican una relación con los cuadros depresivos esta es más débil.

3. 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 esquizofrenia (Degenhardt, 2003). Igualmente se comenta que la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas muy diferentes (Jablensky, Sartorius, Ernberg, Anker,

Korten y Cooper, et al., 1992) 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 posiblemente está aumentando la incidencia de esquizofrenia en ciertas áreas marginales, que posiblemente 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 la esquizofrenia (Kavanagh, Waghorn, Jenner, Chant, Carr y Evans, et al., 2004) por lo que no sería tan específica dicha asociación.

Desde el punto de vista metodológico se han criticado una serie de aspectos de los estudios de cohortes mencionados como son: la dificultad de valorar pródromos de la esquizofrenia, el uso de autoinformes del consumo y de la presencia de síntomas psicóticos o la posibilidad de que el consumo de cannabis sea mantenido y produzca síntomas psicóticos agudos que se confunden con la esquizofrenia.

De cualquier forma, la gran duda que nos queda para poder afirmar con rotundidad que el consumo de cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia es que no podemos descartar que exista un tercer factor asociado con el consumo de cannabis y la esquizofrenia que actúe como factor de confusión. Así se observó que el consumo de tabaco era el factor de confusión no considerado que llevó a afirmar que el consumo de café era un factor de riesgo del cáncer de páncreas. No puede descartarse que exista una disfunción neurobiológica que predisponga al consumo y a la psicosis, que haya una asociación con una personalidad premórbida común (múltiples trabajos observan una asociación entre consumo de cannabis y esquizotipia (Schiffman, Nakamura, Earleywine y LaBrie, 2005; Skosnik, Spatz-Glenn y Park, 2001), que existan factores sociales desfavorables como factores de riesgo de ambos o la presencia de trastornos conductuales en la infancia que predispongan a ambos. De datos procedentes del estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), se señala que el consumo de drogas en la esquizofrenia se asocia de forma importante con la presencia de trastornos conductuales en la infancia (Swartz, Wagner, Swanson, Stroup, McEvoy y Canive, et al., 2006). El consumo puede estar indicándonos una vulnerabilidad a la esquizofrenia o ser una manifestación precoz de la misma.

Posiblemente el consumo es un factor de riesgo en sujetos vulnerables para la psicosis y esa vulne-

rabilidad puede ser biológica o psicosocial. Como hemos visto cuando existía una predisposición a tener síntomas psicóticos, el efecto del cannabis era más potente. Estudios que se han centrado en valorar esa interacción entre vulnerabilidad a la psicosis y consumo así lo han señalado (Verdoux, et al., 2003). Una mayor vulnerabilidad genética podría explicar las diferencias en la asociación entre consumo de tabaco y cáncer de pulmón entre americanos y japoneses (OR de 40 para los primeros y de 3.5 para los segundos), aunque no podían descartarse factores externos (Steinman, et al., 2001). Una vulnerabilidad genética puede favorecer la inducción de esquizofrenia por el consumo de cannabis. Así se ha observado la asociación entre un polimorfismo genético de la Catecol-O-Metil Transferasa (COMT) con la inducción de psicosis por el cannabis. Los pacientes que tenían menor actividad dopaminérgica por la presencia de una enzima COMT menos activa y presentaban un consumo de cannabis más precoz serían los de mayor riesgo (Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray y Harrington, et al., 2005). 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 prodromicos, el consumo de cannabis tenía mayor riesgo de producir esquizofrenia que en los sujetos sin dichos factores de vulnerabilidad (Henquet, et al., 2005a; Van Os, et al., 2002; Verdoux, et al., 2003; Verdoux, Tournier y Cougnard, 2005).

En una revisión sobre este tema se refiere 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 y en los estudios de cohortes realizados sólo consideraban algunas medidas de vulnerabilidad como la historia familiar de psicosis o la presencia de experiencias previas inusuales (Hall, 2006).

Igualmente en otra revisión se ha considerado que el consumo de cannabis no es causa ni suficiente ni necesaria para la esquizofrenia, dado que la mayoría de consumidores no desarrollan esquizofrenia y la mayoría de las esquizofrenias no son debidas al consumo, pero se considera que forma parte de una compleja constelación de factores causales (Arseneault, et al., 2004). Sin embargo, en una carta relacionada con esta revisión se señaló 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 y no implica que siempre tenga que provocar el resultado (Luauté, 2004).

4. Plausibilidad biológica.

Con los conocimientos actuales sí disponemos de posibles mecanismos biológicos que expliquen la inducción de psicosis por el consumo de cannabis. Fundamentalmente se centrarían en dos vías: el consumo de cannabis interacciona con el sistema dopaminérgico y favorece la inducción de psicosis o el sistema cannabinoides endógeno está implicado en la fisiopatología de la psicosis.

Sabemos que el THC incrementa la actividad dopaminérgica mesolímbica (Tanda, Pontieri y Di Chiara, 1997) y que los agonistas del receptor CB1 incrementan la liberación de dopamina en el cerebro (Steffens, Engler, Zentner y Feuerstein, 2004) y el sistema dopaminérgico está implicado en la psicosis. En un estudio con SPECT en un paciente esquizofrénico que consumió de forma oculta cannabis se observó como el consumo incrementó la actividad dopaminérgica estriatal y empeoró los síntomas psicóticos (Voruganti, Slomka, Zabel, Mattar y Awad, 2001).

Van surgiendo múltiples datos experimentales que apoyan un papel del sistema cannabinoides en la patogenia de la psicosis, estos los podemos dividir en:

- Estudios genéticos: observan una asociación de la esquizofrenia con un polimorfismo del gen que codifica el receptor CB1 (Ujike, Takaki, Nakata, Tanaka, Takeda y Kodama, et al., 2002).
- Estudios postmortem: observan mayor densidad de receptores CB1 en cerebro de esquizofrénicos (Dean, Sundram, Bradbury, Scarr y Copolov, 2001; Zavitsanou, Garrick y Huang, 2004).
- Estudios neuroquímicos: observan niveles elevados de anandamida en LCR (Giuffrida, Leweke, Gerth, Schreiber, Koethe y Faulhaber, et al., 2004) y en sangre de pacientes esquizofrénicos (De Marchi, De Petrocellis, Orlando, Daniele, Fezza y Di Marzo, 2003).
- Estudios cognitivos: los agonistas CB1 producen efectos cognitivos y perceptivos similares a los observados en la psicosis (Arguello y Jentsch, 2004; Emrich, Leweke y Schneider, 1997; Leweke, Schneider, Radwan, Schmidt y Emrich, 2000; Skosnik, et al., 2001).
- Estudios farmacológicos: la administración intravenosa de THC a sujetos sanos y esquizofrénicos produce síntomas positivos, negativos y cognitivos similares a la psicosis (D'Souza, et al., 2004; D'Souza, et al., 2005), apoyando la denominada hipótesis cannabinoides de la esquizofrenia.

Nosotros hemos estudiado un polimorfismo del gen que codifica el receptor CB1 y otro del gen que codifica la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), principal enzima catabólica de los endocannabinoides, en un grupo de sujetos esquizofrénicos

no consumidores, un grupo de psicóticos consumidores de cannabis, un grupo de consumidores de cannabis no psicóticos y un grupo control de sujetos sanos, observando diferencias en ambos polimorfismos exclusivamente entre el grupo de psicóticos consumidores frente al grupo control. Esto sugiere que una vulnerabilidad genética a nivel del sistema cannabinoides puede favorecer la inducción de cuadros psicóticos en consumidores de cannabis (Datos no publicados).

CONCLUSIONES

A partir de los datos de los estudios epidemiológicos mencionados, han surgido dos posiciones: por un lado, autores como McLeod y colaboradores (Macleod, Oakes, Copello, Crome, Egger, Hickman, et al., 2004) que en un artículo publicado en Lancet sugieren que no hay evidencia suficiente para apoyar una relación casual entre psicosis y consumo, basándose en la ausencia de un incremento en la incidencia de esquizofrenia a pesar del claro incremento reciente en el consumo de cannabis y en que no pueden descartarse la presencia de factores de confusión comunes a ambos trastornos como puede ser la adversidad psicosocial. Por otro lado, una mayoría de autores (Degenhardt, 2003; Irala, Ruiz-Canela y Martínez-González, 2005; Rey y Tenant, 2002; Smit, et al., 2004) y los autores de los distintos estudios epidemiológicos mencionados (Arseneault, et al., 2004; Fergusson, et al., 2003; Henquet, et al., 2005a; van Os, et al., 2002; Verdoux, et al., 2003; Zammit, et al., 2002) defienden que con la información disponible existe un claro papel causal del consumo de cannabis para la inducción de esquizofrenia, aunque con algunos matices diferenciales. La mayoría de los autores referidos consideran que no existe evidencia empírica para apoyar el consumo como automedicación de la psicosis, dado que en las cohortes estudiadas la direccionalidad ha sido siempre desde el consumo a la presentación de la psicosis. Respecto a la hipótesis causal, se diferencian dos posturas, una más extrema sugiere que el consumo de cannabis puede producir una esquizofrenia que no se presentaría sin dicho consumo. Consideramos que esta conclusión no puede mantenerse con la evidencia disponible, se podría llegar a dicha conclusión con un estudio experimental donde se asignara aleatoriamente el consumo de cannabis o la ausencia de este a unos pacientes sanos, algo no disponible y éticamente cuestionable o si se evidenciara un claro incremento de la incidencia de esquizofrenia en paralelo con el incremento del consumo de cannabis. La mayoría de los autores defienden el papel causal en sujetos con alguna vulnerabilidad previa para desarrollar psicosis. Postura que consideramos más acorde con la información disponible. Quedaría por definir que factores genéticos o ambien-

tales favorecen la precipitación de la psicosis por el consumo pero van surgiendo datos en esa línea.

En diversas revisiones realizadas recientemente se apoya dicha vulnerabilidad (Degenhardt, 2003; Hall, 2006; Henquet, Murray, Linszen y van Os, 2005b; Semple, McIntosh y Lawrie, 2005; Smit, et al, 2004). La necesidad de una vulnerabilidad explicaría la ausencia de un incremento evidente de la incidencia de esquizofrenia o el hecho de que sólo una minoría de consumidores de cannabis desarrollen esquizofrenia. Según Hall (2006) la interacción entre consumo de cannabis y vulnerabilidad para la psicosis explicaría que el riesgo de psicosis en consumidores sólo esté incrementado en 2-3 veces, que no haya un incremento en la incidencia de psicosis en paralelo con el incremento del consumo y, por último, que la edad de inicio de la esquizofrenia sea más precoz en los consumidores de cannabis. Diversos datos apoyan dicha hipótesis, así en el estudio de Henquet, et al., (2005a) observan un mayor incremento del riesgo de psicosis tras el consumo de cannabis en aquellos con una historia familiar de psicosis o con la presencia de experiencias psicóticas subclínicas previamente. Los experimentos de D'Souza, et al., (2004, 2005) observan un mayor incremento de síntomas positivos y negativos tras la administración de THC en sujetos con esquizofrenia que controles, es decir, más vulnerables. En el trabajo de Verdoux, et al., (2003) se señala una mayor presencia de síntomas psicóticos tras el consumo en sujetos más vulnerables como sugieren la presencia de síntomas psicóticos previos. Igualmente se ha indicado que los sujetos que presentan psicosis inducidas por el consumo de cannabis tienen mayor riesgo de desarrollar una esquizofrenia posteriormente si existe una historia familiar de psicosis (Arendt, et al., 2005). En las cohortes referidas se han perfilado como sujetos más vulnerables al desarrollo de psicosis tras el consumo de cannabis a los adolescentes (Arseneault, et al., 2002), aquellos que tenían algún síntoma psicótico previo (Henquet, et al., 2005a; Van Os, et al., 2002) o mayor riesgo genético por la presencia de una historia familiar de psicosis (Henquet, et al., 2005a). Además se van detectando algunos posibles factores genéticos sugerentes de una mayor vulnerabilidad, como el mencionado previamente polimorfismo de la COMT que parece favorecer los efectos psicotomiméticos del cannabis (Caspi, et al., 2005).

De cualquier forma, hay que destacar la dificultad de valorar dicha vulnerabilidad y la duda de si la presencia de síntomas psicóticos previos son indicios de dicha vulnerabilidad o si son manifestaciones previas de la enfermedad psicótica. Las futuras cohortes deben homogeneizar la variable resultado (esquizofrenia y no sólo síntomas psicóticos), mejorar los instrumentos para valorar la posible vulnerabilidad a la psicosis, así se han usado con frecuencia instrumentos autoaplicados que posiblemente no son los más

adecuados, y controlar múltiples posibles factores de confusión que no se han considerado hasta la actualidad. De cualquier forma, estos estudios recientes de cohortes han resucitado el interés por un tema de enorme trascendencia para la salud pública que había quedado relegado en el olvido.

En dicha vulnerabilidad a la psicosis pueden intervenir algunos cambios del sistema cannabinoido, lo que lo convierte en una línea de investigación de alto interés. Queda por determinar como puede intervenir dicho sistema en la fisiopatología de la psicosis, las interacciones entre este sistema y el sistema dopamínérigo y como el consumo de cannabis puede modificar dichos sistemas para favorecer el desarrollo de psicosis.

De cualquier forma, aunque sólo una minoría de pacientes consumidores manifieste psicosis y aunque el consumo sólo realice una pequeña contribución como factor de riesgo de la esquizofrenia, dada la gravedad de esta hay que incidir en las medidas preventivas sobre su consumo especialmente en la población vulnerable, fundamentalmente adolescentes y consumidores de dosis elevadas. Habría que evitar tanto falsas alarmas que lleven a la desconfianza de los consumidores sobre los resultados de los trabajos científicos como el extremo contrario de no tomar medidas preventivas mientras no exista una evidencia certera.

REFERENCIAS

- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A. y Rydberg U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.
- Arendt, M. y Munk-Jorgensen, P. (2004). Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 97-105.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G. y Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, 510-515.
- Arguello, P.A. y Jentsch, J.D. (2004). Cannabinoid CB1 receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 177, 141-150.
- Arias, F., Sánchez, S. y Padín, J.J. (2002a). Relevancia del consumo de drogas en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30, 65-73.
- Arias, F., Sánchez, S. y Padín, J.J. (2002b). Consumo de drogas y riesgo de recaída en la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 9, 63-67.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A. y Moffitt, T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J. y Murray, R.M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Batel, P. (2000). Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry*, 15, 115-122.
- Barnes, T.R., Mutsatsa, S.H., Hutton, S.B., Watt, H.C. y Joyce, E.M. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 188, 237-242.
- Bersani, G., Orlandi, V., Gherardelli, S. y Panzeri, P. (2002). Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology*, 35, 289-295.
- Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., van der Heiden, W. y Hafner, H. (2002). 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 Research*, 54, 243-251.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 249, 45-49.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R. y Harrington, H., et al. (2005). 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*, 57, 1117-1127.
- Caton, C.L., Drake, R.E., Hasin, D.S., Dominguez, B., Shrout, P.E. y Samet, S., et al. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 62, 137-145.
- Chaudry, H.R., Moss, H.B., Bashir, A. y Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 86, 1075-1081.
- Chopra, G.S. y Smith, J.W. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Archives of General Psychiatry*, 30, 24-27.
- Compton, M.T., Furman, A.C. y Kaslow, N.J. (2004). Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophrenia Research*, 71, 61-64.
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E. y Copolov, D. (2001). 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*, 103, 9-15.

- Degenhardt, L. (2003). The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychological Medicine*, 33, 3-6.
- De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F. y Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Diseases*, 2, 5.
- DeQuardo, J.R., Carpenter, C.F. y Tandon, R. (1994). Patterns of substance abuse in schizophrenia: Nature and significance. *Journal of Psychiatric Research*, 28, 267-275.
- Dubertret, C., Bidard, I., Ades, J. y Gorwood, P. (2006). Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research*, 86, 284-290.
- D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T. y Wu, Y.T., et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1558-1572.
- D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A. y Braley, G., et al. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry*, 57, 594-608.
- Emrich, H.M., Leweke, F.M. y Schneider, U. (1997). Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 56, 803-807.
- Favrat, B., Menetrey, A., Augsburger, M., Rothuizen, L.E., Appenzeller, M. y Buclin, T., et al. (2005). Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry*, 5, 17.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J. y Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15-21.
- Giuffrida, A., Leweke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D. y Faulhaber, J., et al. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2108-2114.
- Green, A.I., Tohen, M.F., Hamer, R.M., Strakowski, S.M., Lieberman, J.A. y Glick, I., et al. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66, 125-135.
- Green, B., Young, R. y Kavanagh, D. (2005). Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 306-313.
- Hall, W. (2006). Is cannabis use psychotogenic? *Lancet*, 367, 193-195.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R. y Wittchen, H.U., et al. (2005a). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330, 11.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D. y van Os, J. (2005b). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 608-612.
- Hunt, G.E., Bergen, J. y Bashir, M. (2002). Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophrenia Research*, 54, 253-264.
- Irala, J., Ruiz-Canela, M. y Martínez-González, M.A. (2005). 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*, 11, 355-358.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A. y Cooper, J.E., et al. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine, Monograph Suppl.* 20, 1-97.
- Jiménez, D., Sánchez, S., Zazo, J., Arias, F. y Soto, A. (pendiente de publicación). Ingresos de inmigrantes en una unidad de hospitalización psiquiátrica breve. *Anales de Psiquiatría*.
- Kavanagh, D.J., Waghorn, G., Jenner, L., Chant, D.C., Carr, V. y Evans, M., et al. (2004). Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research*, 66, 115-124.
- Kumra, S., Thaden, E., DeThomas, C. y Kranzler, H. (2005). Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 73, 369-371.
- Leweke, F.M., Schneider, U., Radwan, M., Schmidt, E. y Emrich, H.M. (2000). Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacology, Biochememistry, and Behavior*, 66, 175-181.
- Leweke, F.M., Gerth, C.W. y Klosterkötter, J. (2004). Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs*, 18, 895-910.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M. y Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Luauté, J.P. (2004). Cannabis and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 185, 352-353 (letter).
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M. y Hickman, M., et al. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*, 363, 1579-1588.
- Margolese, H.C., Negrete, J.C., Tempier, R. y Gill, K. (2006). A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance

- abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophrenia Research*, 83, 65-75.
- McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Bebbington, P., Toone, B. y Lewis, S., et al. (1994). Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, 161-167.
- Nuñez, L.A. y Gurpegui, M. (2002). Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 173-178.
- Potvin, S., Sepehry, A.A. y Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36, 431-440.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J. y Judd, L.L., et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of American Medical Association*, 264, 2511-2518.
- Rey, J.M. y Tennant, C.C. (2002). Cannabis and mental health. More evidence establishes clear link between use of cannabis and psychiatric illness. *British Medical Journal*, 325, 1183-1184.
- Rottanburg, D., Robins, A.H., Ben-Arie, O., Teggin, A. y Elk, R. (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet*, 2, 1364-1366.
- Schiffman, J., Nakamura, B., Earleywine, M. y LaBrie, J. (2005). Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Research*, 134, 37-42.
- Semple, D.M., McIntosh, A.M. y Lawrie, S.M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 187-194.
- Shakir, S.A. y Layton, D. (2002). Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Safety*, 25: 467-471.
- Skosnik, P.D., Spatz-Glenn, L. y Park, S. (2001). Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Research*, 48, 83-92.
- Smit, F., Bolier, L. y Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*, 99, 425-430.
- Steffens, M., Engler, C., Zentner, J. y Feuerstein, T.J. (2004). Cannabinoid CB1 receptor-mediated modulation of evoked dopamine release and of adenylyl cyclase activity in the human neocortex. *British Journal of Pharmacology*, 141, 1193-1203.
- Stellman, S.D., Takezaki, T., Wang, L., Chen, Y., Citron, M.L. y Djordjevic, M.V., et al. (2001). Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 10, 1193-1199.
- Swartz, M.S., Wagner, H.R., Swanson, J.W., Stroup, T.S., McEvoy, J.P. y Canive, J.M., et al. (2006). Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 194, 164-172.
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J. y Baldessarini, R.J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 86, 251-255.
- Talbott, J.A. y Teague, J.W. (1969). Marijuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *Journal of American Medical Association*, 210, 299-302.
- Tanda, G., Pontieri, F.E. y Di Chiara, G. (1997). Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*, 276, 2048-2050.
- Tennant, F.S. Jr y Groesbeck, C.J. (1972). Psychiatric effects of hashish. *Archives of General Psychiatry*, 27: 133-136.
- Tien, A.Y. y Anthony, J.C. (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 178, 473-480.
- Thacore, V.R. y Shukla, S.R. (1976). Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33, 383-386.
- Thomas, H. (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 42, 201-207.
- Tramer, M.R., Carroll, D., Campbell, F.A., Reynolds, D.J., Moore, R.A. y McQuay, H.J. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, 323, 16-21.
- Treffert, D.A. (1978). Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard. *American Journal of Psychiatry*, 135, 1213-1215.
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T. y Kodama, M., et al. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 515-518.
- Van Mastrigt, S., Addington, J. y Addington, D. (2004). Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 69-72.
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R. y Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.
- Veen, N.D., Seltten, J.P., van der Tweel, I., Feller, W.G., Hoek, H.W. y Kahn, R.S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 501-506.
- Verdoux, H., Gindre, C., Sorbara, F., Tournier, M. y Swendsen, J.D. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological Medicine*, 33, 23-32.

- Verdoux, H., Tournier, M. y Cougnard, A. (2005). Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophrenia Research*, 79, 69-75.
- Voruganti, L.N., Slomka, P., Zabel, P., Mattar, A. y Awad, A.G. (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research*, 107, 173-177.
- Wade, D. (2005). Cannabis use and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 401.
- Weiser, M., Knobler, H.Y., Noy, S. y Kaplan, Z. (2002). Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 114: 949-955.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I. y Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1199.
- Zavitsanou, K., Garrick, T. y Huang, X.F. (2004). Selective antagonist [³H]SR141716A binding to cannabinoid CB₁ receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 355-360.

