

## REVISIÓN

# CANNABIS Y RIESGO DE PSICOSIS

(Rev GPU 2016; 12; 1: 51-53)

José Tomás Donoso<sup>1</sup>, Maritza Bocić<sup>2</sup>

Aproximadamente 160 millones de personas o 4% de la población mundial entre 15 y 64 años de edad han usado cannabis al menos una vez en el año pasado, siendo la cannabis o marihuana la sustancia ilegal (en Chile) más comúnmente usada alrededor del mundo. La prevalencia de consumo de drogas en población de entre 12 y 64 años de edad, durante el último año, en Chile alcanza un 6,7% para Marihuana, cifra menor que las reportadas en Estados Unidos (12,5%), Canadá (13,6%) y Argentina (7,2%), pero mayores a la de otros países como Colombia (2,3%) y Brasil (2,8%).

Muchos medicamentos así como sustancias ilícitas pueden inducir síntomas psicóticos. El DSM-5 lo define como la presencia de delirios y/o alucinaciones durante o posterior a una intoxicación, retiro o exposición a una sustancia, siendo este evento no explicable por otro tipo de trastorno psicótico. En la presente revisión no se ahondará sobre la diferencia entre el Primer episodio psicótico y el trastorno psicótico, ambos inducidos por sustancias propiamente tal, diagnósticos aún difíciles de separar en primera instancia.

## INTRODUCCIÓN

La psicosis es una condición de la mente en general definido como una pérdida del juicio de realidad. Se estima que alrededor de 13 a 23% de la población experimenta síntomas psicóticos en algún momento de su vida, y entre el 1-4% reuniría los criterios para un trastorno psicótico (1, 2).

Las propiedades psicotrópicas de la *Cannabis sativa*, o más comúnmente llamada "marihuana", es conocido desde tiempos inmemoriales donde las preparaciones psicoactivas de cannabis han sido usadas en

la historia por al menos 4.000 años para fines médicos y religiosos. Actualmente distintas corrientes y agrupaciones médicas aceptan el uso recreacional sugiriendo que su uso inhalado –fumar– no produce daño en la salud a largo plazo, postura controversial que aún reviste debate en la actualidad. Independiente de esto, se ha recopilado evidencia en la pasada y presente década sobre el riesgo a largo plazo en el uso de marihuana en la salud mental, así como sus posibles efectos a nivel cerebral. La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo exponer la evidencia actual en la relación existente entre el uso de Cannabis y el riesgo de Psicosis.

<sup>1</sup> Interno de Medicina Universidad de Santiago totodonoso@gmail.com

<sup>2</sup> Docente Escuela de Medicina Universidad de Santiago.

Aproximadamente 160 millones de personas o 4% de la población mundial entre 15 y 64 años de edad ha usado cannabis al menos una vez en el año pasado, siendo la cannabis o marihuana la sustancia ilegal (en Chile) más comúnmente usada alrededor del mundo (3). La prevalencia de consumo de drogas en población de entre 12 y 64 años de edad, durante el último año, en Chile alcanza un 6,7% para Marihuana, cifra menor que las reportadas en Estados Unidos (12,5%), Canadá (13,6%) y Argentina (7,2%), pero mayores a la de otros países como Colombia (2,3%) y Brasil (2,8%) (4).

Muchos medicamentos así como sustancias ilícitas pueden inducir síntomas psicóticos (5). El DSM-5 lo define como la presencia de delirios y/o alucinaciones durante o posterior a una intoxicación, retiro o exposición a una sustancia, siendo este evento no explicable por otro tipo de trastorno psicótico. En la presente revisión no se ahondará sobre la diferencia entre el Primer episodio psicótico y el trastorno psicótico ambos inducidos por sustancias propiamente tal, diagnósticos aún difíciles de separar en primera instancia.

Es conocido que existe una asociación en el uso regular de marihuana y los desórdenes psicóticos (Degenhardt y Hall, 2001; Tien y Anthony, 1990). Numerosos estudios muestran la asociación entre el uso de marihuana y el riesgo de psicosis (Tabla 1). Moore *et al.* (2007) publicaron un metaanálisis de siete estudios longitudinales reportando un incremento del riesgo de cualquier efecto psicótico en los usuarios de marihuana, cuyos datos fueron consistentes en que el aumento en su frecuencia de uso se relaciona con un mayor riesgo (6). Apoyando este hallazgo, un estudio reportó que el año de iniciación en el uso de cannabis predice el año de inicio de la psicosis, con una brecha aproximada de 7-8 años (7). Además existe una relación entre el año de inicio de la psicosis y el uso de marihuana, siendo 2,70 años más precoz comparado con los no usuarios de la droga. Los efectos de la psicosis varían desde síntomas reportados hasta diagnóstico clínico de Esquizofrenia (7, 8).

Si sabemos que existe una fuerte relación existente entre psicosis y el uso de marihuana, la pregunta a contestar es ¿Por qué la gran mayoría de usuarios de cannabis nunca desarrollará algún síntoma psicótico? Se ha intentado dilucidar algunos factores que influyen en el desarrollo de síntomas psicóticos en usuarios de cannabis (9):

**CANTIDAD, DURACIÓN Y FRECUENCIA DEL USO DE CANNABIS.** Como mencionamos anteriormente, la relación entre el tiempo, cantidad e inicio de consumo está ampliamente evidenciada, siendo un riesgo estos para el desarrollo e inicio de síntomas psicóticos. Al parecer la frecuencia

de consumo condiciona un aumento en la frecuencia de episodios psicóticos, siendo su relación estadísticamente más fuerte en cuanto al cese del consumo y la reducción de síntomas psicóticos (10). Cabe mencionar en este apartado que los distintos tipos de marihuana que se comercializan tienen distintas proporciones en los dos mayores constituyentes de la sustancia; Delta-9-tetrahidrocannabinol (d-9-THC) y Cannabidiol. Esto resulta interesante, ya que se ha intentado demostrar el posible efecto que poseen las sustancias por separado, mostrando un claro efecto opuesto entre ellas; incluso la tendencia muestra a que el Cannabidiol podría tener efectos antipsicóticos (11). Siendo el d-9-THC el principal componente psicoactivo, actualmente los productos y la tendencia muestra que la marihuana más comercializada en zonas urbanas muestra altos niveles de d-9-THC y bajos o nulos de cannabidiol, siendo este un posible factor en la incidencia de psicosis (12).

**EXPOSICIÓN TEMPRANA A LA CANNABIS.** La adolescencia es un periodo de plasticidad cerebral particularmente vulnerable a los distintos tóxicos. Los datos obtenidos parecen apoyar la hipótesis de que la exposición de adolescentes a los cannabinoides puede representar un factor de riesgo para desarrollar síntomas psicóticos en la adultez, a través de una interferencia en los procesos madurativos cerebrales en la adolescencia. Esto eventualmente llevaría a un defecto en la conectividad y funcionalidad similar a lo que ocurre en pacientes esquizofrénicos, afectando principalmente el sistema endocannabinoide que poco dilucidado está y se encuentra en constante estudio. La hipótesis aún persiste y los datos actuales sugieren que el consumo de marihuana, particularmente en el periodo adolescente, presentaría un riesgo para desarrollar síntomas psicóticos. Se espera que en futuros estudios esta relación pueda ser esclarecida (13).

**FACTORES GENÉTICOS.** No existe un modelo genético claro que influya en la precipitación de síntomas psicóticos en los usuarios de marihuana. En un estudio de caso-control McGuire *et al.* (1995) evidenciaron que el riesgo de esquizofrenia fue diez veces mayor para los familiares de pacientes consumidores que desarrollaron psicosis en comparación con los familiares de pacientes no usuarios de marihuana que desarrollaron psicosis. Esto pone en muestra el posible efecto psicotigénico de la marihuana (14). Muchos genes podrían estar implicados. Estudios de los Investigadores Van Winkel y el Riesgo Genético y Efectos de Psicosis (GROUP en inglés) (2011) examinaron la interacción entre cannabis y 152 polimorfismos de un nucleótido en 42 genes, y encontraron que la va-

riación de AKT1 rs249732 (polimorfismo de un nucleótido) podría mediar tanto a corto como a largo plazo la expresión de psicosis asociada al uso de cannabis, sugiriendo que los receptores de dopamina D2 estarían involucrados en las vías de señalización de AKT1, que son reguladas por cannabinoides, dando estos un efecto de regularización negativa (*downstream*) a los receptores D2 (15). De todas formas, la variación de un solo gen no podría explicar la diferencia en las sensibilidades a la marihuana (delta-9-THC) en individuos con riesgo de psicosis. Es posible que estén involucrados varios genes en un proceso multifactorial que haría a ciertos individuos más vulnerables a desarrollar eventos psicóticos frente al consumo de cannabis.

**FACTORES AMBIENTALES.** Principalmente se han descrito dos factores ambientales que pueden influenciar el desarrollo a futuro de psicosis en una persona consumidora de cannabis. Una es la presencia de traumas sexuales en la infancia, que asociada al consumo incrementa el riesgo de efectos psicóticos (Houston *et al.*, 2008, 2011), relación que ha podido ser replicada en estudios posteriores (10, 16). Y el segundo factor que ha mostrado aumento en la vulnerabilidad es la educación y crianza en locaciones urbanizadas. A pesar de esto, el mecanismo biológico en que se basa el proceso persiste aún desconocido (10).

Todavía queda mucho por discernir en los distintos factores que llevan a la Cannabis sativa como contribuyente al desarrollo de psicosis. Ya no cabe duda de que la marihuana es uno de los tantos factores que pueden desencadenar un episodio psicótico principalmente en adolescentes vulnerables. Se espera, gracias a los avances de la presente década, que se pueda develar las vías y conexiones biológicas de la cannabis para tener a futuro algún posible fármaco que actué eficazmente frente a los efectos psicóticos en pacientes consumidores de marihuana. Conocido esto, se ha mostrado evidencia suficiente para argumentar el riesgo que presentan los jóvenes adolescentes consumidores de marihuana en el posible desarrollo de síntomas psicóticos o un posible trastorno psicótico a futuro (17).

En Chile no hay datos estadísticos sobre la relación existente entre la psicosis y la cannabis, pero sería muy improbable que la población chilena no muestre patrones similares a los estudios internacionales. Con esta evidencia se justifica, a modo de promoción y prevención en salud, alertar a los adolescentes de los posibles efectos deletéreos a futuro que tiene el consumo de marihuana, específicamente de experiencias psicóticas de distinta índole.

## REFERENCIAS

1. Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urbanrural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 663
2. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, *et al.* Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 19
3. Leggett T, United Nations Office on Drugs and Crime. A review of the world cannabis situation. *Bull Narc* 2006; 58: 1
4. United Nations. Informe Mundial Sobre Las Drogas 2010. United Nations
5. Fiorentini A, Volonteri LS, Dragogna F, *et al.* Substance induced psychoses: a critical review of the literature. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 228
6. Moore TH, Zammit S, LingfordHughes A, *et al.* Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319
7. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004; 99: 1333-1341
8. Large M, Sharma S, Compton MT, *et al.* Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic metaanalysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 555
9. Preeti Parakh, Debasish Basu 2013 Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? *Asian Journal of Psychiatry* 2013; 6: 281-287
10. Van Gestel WA, Vreeker A, Schubart CD, MacCabe JH, Kahna RS, Boks MPM. Change in cannabis use in the general population: A longitudinal study on the impact on psychotic experiences. *Schizophrenia Research* 2014; 157: 266-270
11. Bhattacharyya S, Morrison P, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35, 764-774
12. Henquet C, Kuepper R. Does cannabidiol protect against the negative effects of THC? *British Journal of Psychiatry* 2010; 197, 259-260
13. Glen P, Davis G, Compton M, Wang S, Levin F, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research* 2013; 151: 197-202
14. McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis associated psychosis. *Schizophrenia Research* 1995; 15: 277-281
15. Van Winkel R. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 148-157
16. Konings M, Stefanis N, Kuepper R, De Graaf R, Ten M, Van Os J, Bakoula C, Henquet C. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological Medicine* 2012; 42: 149-159
17. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, Franic T, Vidovic D, De Vriendt N, Smeets K, Peuskens J, Van Winkel R. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 2010; 126(2011): 270-276