

Cannabis y su asociación con psicosis: ¿qué sabemos?

Lucía Seré

*Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional, Fundación INECO, Fundación Favaloro, CONICET
E-mail: lsere@ineco.org.ar*

Dolores Cardona

*Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional, Fundación INECO, Fundación Favaloro, CONICET
E-mail: dcardona@ineco.org.ar*

Marcelo Cetekovich

*Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional, Fundación INECO, Fundación Favaloro, CONICET
E-mail: mcetekovich@ineco.org.ar*

Resumen

Las psicosis son un grupo de enfermedades que producen una enorme carga sanitaria y emocional para quienes las padecen y sus familias. En las últimas décadas se ha destacado la necesidad de intervenciones precoces para mejorar el pronóstico de las mismas. Desde hace tiempo se ha postulado que el consumo de cannabis es un factor de riesgo agregado a otros factores como la carga genética y alteraciones en el desarrollo. Por tal razón, y a la luz de un creciente movimiento en pos de una legalización de su uso, es de vital importancia contar con información fehaciente que permita comprender los pormenores de la relación entre el abuso de cannabis y el desarrollo de psicosis. Es el objetivo del presente trabajo revisar la información disponible al respecto. Más allá de algunas críticas metodológicas, los resultados epidemiológicos proveen una fuerte evidencia para transmitir como mensaje de salud pública que el uso de cannabis puede incrementar el riesgo de trastornos psicóticos.

Palabras clave: Cannabis - Psicosis – Esquizofrenia - Relación causal - Genética

CANNABIS AND ITS ASSOCIATION WITH PSYCHOSIS: WHAT DO WE KNOW?

Abstract

Psychoses are a group of diseases that cause enormous health and emotional burden for the patient and their families. In recent decades, the need for early intervention to improve their prognosis has been highlighted. It has long been postulated that cannabis use is a risk factor added to other factors such as genetics and developmental abnormalities. For this reason, and in the light of a growing movement for legalization of its use, it is vitally important to have reliable information to understand the details of the relationship between cannabis abuse and the development of psychosis. The purpose of this paper is to review the available information on the subject. Beyond some methodological criticisms, epidemiological findings provide strong evidence that cannabis use may increase the risk of psychotic disorders, a public health message that should be spread.

Keywords: Cannabis - Psychosis - Schizophrenia - Causal relation - Genetics

*“No es una guerra contra la droga,
es la defensa de nuestra mente.”*

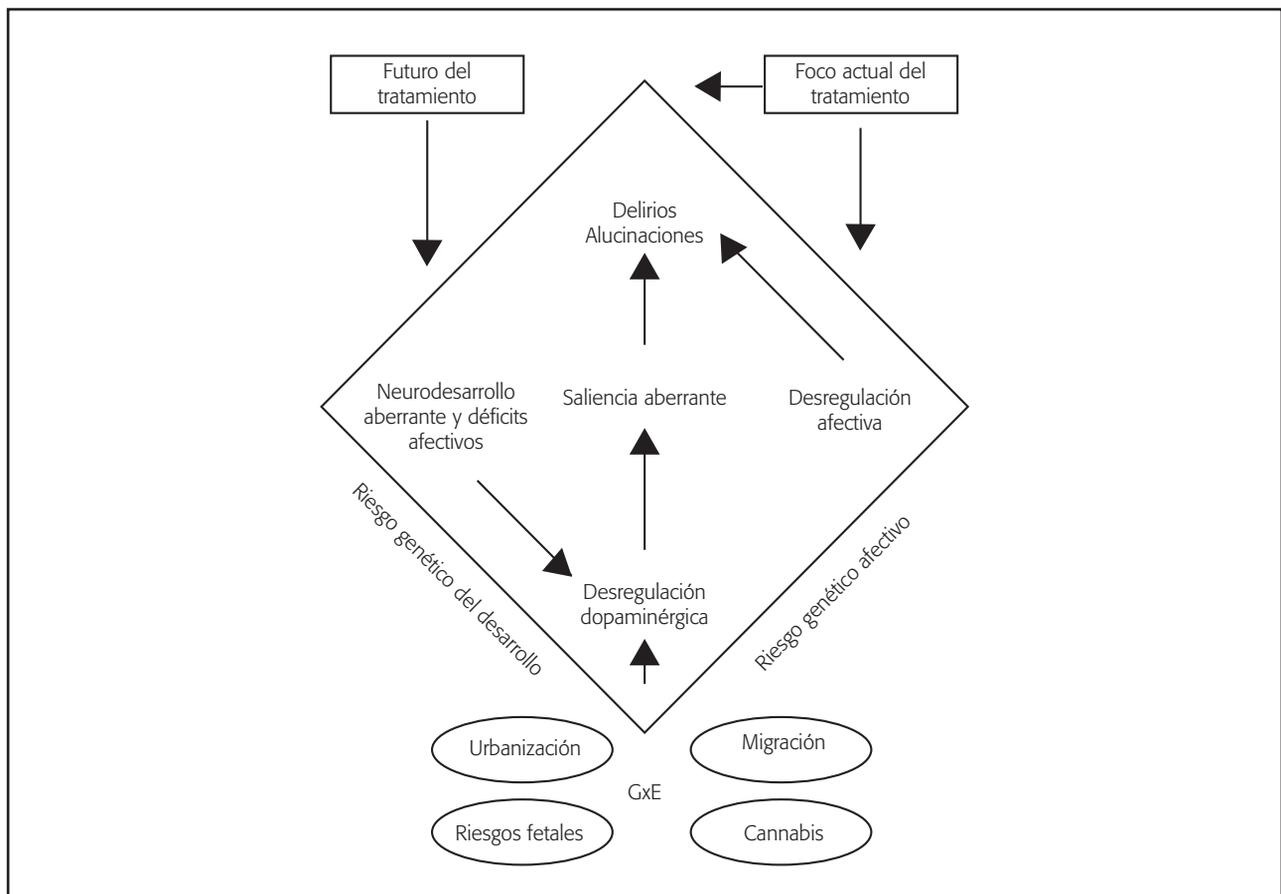
Erika Madras

Introducción

La alta heredabilidad (80%) de la esquizofrenia se debe a influencias genéticas y a los efectos medioambientales que moderan dichos genes (interacción genes por ambiente) (1). Existe susceptibilidad genética para desarrollar esquizofrenia; sin embargo, lo que se hereda no es la enfermedad sino una alteración en el neurodesarrollo. La expresión conductual de esta vulnerabilidad generalmente aparece restringida a alteraciones leves en

la cognición, cierta suspicacia o a desregulación emocional, que impactarán sutilmente en la funcionalidad. Durante la adolescencia los individuos que heredan esta vulnerabilidad, al ser expuestos a insultos medioambientales como el cannabis, migraciones, urbanicidad y factores de riesgo fetales podrían desarrollar un estado anormal de liberación de dopamina, dando lugar a la saliencia aberrante que explica los síntomas psicóticos que llevan al paciente a consultar (ver Figura 1, extraída de J Van Os, S Kapur (2009)).

Figura 1. Un modelo de esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados.



Este modelo reúne las dimensiones afectivas y no afectivas de los cambios psicopatológicos con los genes implicados. El neurodesarrollo aberrante contribuye a alteraciones biológicas, mientras que la desregulación afectiva contribuye a explicaciones cognitivas de saliencia aberrante. GxE: interacción gen-ambiente.

La ciencia del cannabis ha venido experimentando un renacimiento en los últimos años. El cannabis es la droga recreativa más utilizada en el mundo, y en los últimos tiempos es objeto de escrutinio tanto por sus potenciales efectos tóxicos como por su uso terapéutico (2). No es el

objetivo del presente estudio abordar el tema del uso medicinal del cannabis ni emitir posición sobre su potencial legalización. Sólo estudios longitudinales bien diseñados permitirán dirimir este tema. Como primer punto, es de crucial importancia revisar la información disponible que

vincula el abuso de cannabis con el desarrollo de psicosis, por las enormes implicancias sanitarias que esto podría llegar a tener.

Transcurrieron casi 30 años desde que Andreasson y col. demostraron en 1987 una asociación entre el uso de cannabis y el subsecuente comienzo de esquizofrenia (3). Transcurrió más de una década antes de que se intentaran replicar los resultados. Como señalan Gage y col. en su reciente revisión, actualmente se han publicado muchos trabajos de estudios prospectivos longitudinales sobre este tema. En esta revisión se examinaron exhaustivamente los sesgos, factores de confusión, causas reversibles, y otras explicaciones para dicha asociación. Los autores concluyen que: *“Más allá de todo, los resultados de los trabajos epidemiológicos proveen una fuerte evidencia para transmitir como mensaje de salud pública que el uso de cannabis puede incrementar el riesgo de trastornos psicóticos”* (3).

¿Existe evidencia estadísticamente significativa que sugiera que el uso de cannabis causa psicosis?

Varias investigaciones han demostrado que la administración aguda de delta 9-tetrahidrocannabinol (THC), el ingrediente psicoactivo del cannabis, induce psicosis transitoria como también cambios cognitivos y electroencefalográficos consistentes con psicosis (4).

La variabilidad de la potencia del cannabis también plantea un problema: la planta produce por lo menos 80 sustancias químicas, y las dos que mejor se conocen, THC y cannabidiol (CBD), varían no solo en su potencia sino en su proporción en diferentes tipos de cannabis (5).

En las últimas cinco décadas, el cultivo selectivo ha incrementado la concentración de THC en el cannabis disponible en muchos países. Por ejemplo, el contenido de THC en el cannabis de los años sesenta en Inglaterra y Holanda era menor al 3%; actualmente hay variedades de alta potencia disponibles con 16% de THC en Inglaterra y 20% en Holanda (5). Más aún, el tradicional hashís (resina) contiene THC y una proporción similar de CBD, pero nuevas variedades, tales como sinsemilla, tienen altos niveles de THC y prácticamente no tienen CBD. En trabajos experimentales, el CBD reduce las propiedades psicoactivas del THC, y los usuarios de cannabis con THC y CBD en muestras de cabello son menos propensos a tener síntomas psicóticos comparándolo con los usuarios de cannabis con solo THC en las muestras de cabello (6). Di Forti y col. mostraron que el riesgo asociado con cannabis de alta potencia es mucho mayor que el riesgo asociado con el uso de hashís (resina) (7).

Dos nuevas tendencias han emergido recientemente: productos que contienen 40% de THC y cannabinoides sintéticos, los cuales se encuentran más ampliamente disponibles (5). El THC es un agonista parcial del receptor de cannabinoide tipo 1 y muchos cannabinoides sintéticos son agonistas. Consecuentemente, la psicosis aguda es un evento adverso muy frecuente.

Un argumento en contra de que el cannabis tenga un rol causal en psicosis es que el uso de cannabis se hizo más frecuente en el último período del siglo XX, sin un cambio obvio en la incidencia de la esquizofrenia (5). Hay poca evidencia confiable sobre tendencias

temporales en la incidencia de la esquizofrenia, lo que hace difícil saber si esta declaración es verdadera o no. Lo que sí sabemos es que la incidencia de esquizofrenia es más alta en países como Inglaterra y Holanda, donde el cannabis de alta potencia está tomando el mercado, en relación a países como Italia donde se fuman formas más tradicionales de cannabis (5).

En condiciones multifactoriales como las psicosis, el incremento de un factor de riesgo puede ser balanceado por la disminución de otro factor. En muchos países han disminuido las muertes por enfermedades cardíacas pese al incremento en las tasas de obesidad, y eso no significa que la obesidad no esté relacionada con las enfermedades cardíacas; la coincidente disminución en el consumo de tabaco podría ser una explicación (5). Esta declinación también podría ser relevante en la presente discusión, ya que han surgido recientes sugerencias de que el tabaquismo podría también incrementar el riesgo de psicosis (8). Los indicios de causalidad provienen de trabajos clínicos.

Los usuarios de cannabis que desarrollan un trastorno psicótico se presentan a los servicios psiquiátricos a una edad significativamente más temprana que los pacientes que nunca consumieron cannabis. De Forti y col. sugieren una asociación dosis-respuesta, con las personas de uso diario de alta potencia de cannabis experimentando su primer episodio de psicosis, en promedio, seis años antes que aquellos que nunca consumieron cannabis (9).

Con frecuencia se afirma que los individuos con psicosis empiezan a usar cannabis para lidiar con síntomas prodrómicos o con síntomas de psicosis desagradables en sí mismos. Sin embargo, hay poca evidencia para esta afirmación. Trabajos empíricos dejan en claro que los pacientes con psicosis usan cannabis por las mismas razones hedónicas que el resto de la población. Aunque muchos pacientes con psicosis saben que desarrollarán ideas paranoides, el disfrute inmediato lo supera (10). Algunos pacientes con psicosis no pueden dejar de usar cannabis, probablemente porque son dependientes de la droga. Estudios de tomografías por emisión de positrones evidenciaron que los usuarios de cannabis, como las personas dependientes de otras drogas, muestran una disminución de la dopamina estriatal. En contraste, personas con esquizofrenia idiopática generalmente tienen una aumentada síntesis de dopamina estriatal (5).

El consumo de cannabis después de un primer episodio psicótico se asocia con mal pronóstico. Un trabajo prospectivo de cohorte recientemente publicado, en el que se siguió a 220 pacientes con un primer episodio psicótico que se presentaron en los servicios psiquiátricos del sur de Londres, Inglaterra, encontraron que el uso continuado de cannabis después del comienzo de la psicosis se asoció con un elevado riesgo de recaídas. Los resultados revelan que dicha asociación es dependiente de la dosis de consumo de cannabis (11).

El perjudicial efecto de que los pacientes con establecida psicosis continúen usando cannabis fue ilustrado por Schoeler y col. en un reciente meta-análisis, mostrando que los pacientes con psicosis que continúan usando cannabis tienen tasas más elevadas de recaídas en relación a los que dejaron de usar cannabis o a aque-

llos que nunca habían usado (12). Este resultado no será de ninguna sorpresa para los clínicos que reiteradamente observan las rápidas recaídas en nuevos episodios psicóticos con el retorno al uso de cannabis.

La evidencia de que solamente una minoría de usuarios de cannabis (incluso usuarios pesados) desarrolla psicosis implica que los individuos varían en la susceptibilidad. Dos trabajos caso-control han reportado que la variación del gen AKT1 incrementa el riesgo de enfermedades psicóticas entre los usuarios de cannabis, y un tercer trabajo mostró que los usuarios que portan esta variación muestran una mayor respuesta psicotogénica al fumar cannabis (13). Otro reporte indica que una variante del gen para el receptor de dopamina D2 también podría incrementar el riesgo de psicosis (14). El involucramiento de estos dos genes postsinápticos es compatible con la propuesta de que el mecanismo subyacente a la relación entre cannabis y psicosis es por una supersensibilidad postsináptica (15). Hay muchos *loci* asociados al riesgo incrementado de esquizofrenia. Todavía no es claro si el cannabis interactúa con la susceptibilidad genética general a la esquizofrenia o solo con algunos genes, por ejemplo, más involucrados en los sistemas endocannabinoides y dopaminérgicos (5).

A pesar de que en este artículo nos hemos focalizado en los síntomas psicóticos, no podemos dejar de lado el impacto que tiene sobre las funciones neurocognitivas en los consumidores de uso persistente de inicio en la adolescencia. Los dominios neuropsicológicos de mayor afectación son las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (16).

Algunos trabajos encontraron que el antecedente de trauma infantil sumado al consumo de cannabis incrementa el riesgo absoluto de psicosis en comparación con estos factores de riesgo por separado (17,18).

El trabajo de salud y desarrollo multidisciplinario Dunedin (estudio de cohorte de nacimiento de 1037 individuos nacidos en Dunedin, Nueva Zelanda, en 1972-3), tuvo una tasa de seguimiento de 96% hasta los 26 años de edad. Se obtuvo información sobre síntomas psicóticos a la edad de 11 años y uso de drogas de abuso a edades de 15 años y 18 años mediante auto reportes. Se realizaron evaluaciones psiquiátricas a la edad de 26 años mediante un programa de entrevista estandarizada para obtener diagnósticos DSM-IV (manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición). Se analizaron los datos de un grupo representativo de 759 individuos (74%) que arrojaron resultados sobre la salud mental de adulto, el uso de sustancias ilícitas de los adolescentes, y los síntomas psicóticos en la infancia (19).

Los autores concluyen que el uso de cannabis se asocia a un mayor riesgo de experimentar síntomas psicóticos, incluso luego de controlar si los síntomas eran preexistentes, indicando que el uso de cannabis no es secundario a una psicosis preexistente. Mostraron que

el riesgo fue específico para el uso de cannabis y que los adolescentes que comienzan a consumir cannabis a la edad de 15 años tienen mayor asociación al trastorno esquizofreniforme que aquellos que iniciaron el consumo a partir de los 18 años de edad; sugiriendo que este sería el periodo de mayor vulnerabilidad (19). Existe evidencia en modelos animales que sustentan la teoría de que la adolescencia es el período crítico en el desarrollo del sistema endocannabinoide, involucrado en la neuroplasticidad y en el neurodesarrollo (20,21).

Gage y col. concluyen que se necesitan más investigaciones epidemiológicas. Estas deberían adquirir información detallada concerniente no solo a la cantidad y frecuencia sino también al tipo de cannabis usado y al uso de cannabinoides sintéticos; el rol de la concentración de THC y las proporciones THC/CBD deben establecerse más claramente (3). Necesitamos establecer si los adolescentes y las personas con predisposición genética para esquizofrenia son particularmente susceptibles, como algunos trabajos sugieren. La aplicación de una escala poligénica de riesgo para psicosis permitiría establecer esto último al igual que si hay una correlación entre el uso de cannabis y la escala poligénica de riesgo; un trabajo ha sugerido que sólo una pequeña proporción de usuarios de cannabis podría explicarse por la escala poligénica de riesgo, pero esto debe ser replicado.

Gage y col. recuerdan que la prevención es mejor que el tratamiento (3). En esta línea, es bueno recordar que llevó muchos años aceptar que el tabaquismo fuese una causa de cáncer de pulmón y pasaron cuatro décadas antes de que se hicieran serios programas para persuadir a la población de dejar de fumar tabaco. Estimaciones de la fracción de población atribuidas sugieren que 8-24% de las psicosis de diferentes países podrían prevenirse si se previniera el uso pesado de cannabis (6, 22).

Es importante no exagerar los riesgos y tener cuidado de asegurar que la educación pública no se confunda con el debate a favor o en contra de la legalización, y profundice las campañas de prevención y educación en Adicciones y Salud Mental fundamentalmente en el período más sensible, la adolescencia.

Conclusiones

Si bien la mayor parte de las personas que consumen cannabis, sobre todo si lo hacen luego de cierta edad, no tienen mayor riesgo, un porcentaje vulnerable de las mismas va a aumentar sus riesgos en forma exponencial. Si bien esto representaría solo una pequeña proporción de los consumidores, la gravedad de los trastornos y el impacto que los mismos tienen sobre la capacidad de autonomía y proyección vital de las personas afectadas torna imperioso que la revolución cannábica en curso vaya acompañada de una adecuada educación de los trabajadores de la salud y de la población general sobre el punto. ■

Referencias bibliográficas

1. Van Os J, Kapur S. (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635-645.
2. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M (2007) Cannabis, the mind and society: The harsh realities. *Nat Rev Neurosci* 8:885-895.
3. Gage SH, Hickman M, Zammit S (2016): Association between cannabis and psychosis: Epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 79:549-556.
4. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. (2004): The psychotomimetic effects of intravenous delta-9- tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29:1558-1572.
5. Murray, R. M., & Di Forti, M. (2016). Cannabis and Psychosis: What Degree of Proof Do We Require?: Cannabinoids and Psychotic Disorders. *Biological Psychiatry*, 79(7), 514-515. 10.1016/j.biopsych.2016.02.005.
6. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. (2013): Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 27:19-27.
7. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015): Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *Lancet Psychiatry* 2:233-238.
8. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH (2015): Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2:718-725.
9. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014): Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull* 40:1509-1517.
10. Bianconi F, Bonomo M, Marconi A, Kolliakou A, Stilo SA, Iyegbe C, et al. (2015): Differences in cannabis-related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychol Med*.
11. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, et al. Association Between Continued Cannabis Use and Risk of Relapse in First-Episode Psychosis: A Quasi-Experimental Investigation Within an Observational Study. *JAMA Psychiatry*. Septiembre 2016.
12. Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, et al. (2016): Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*.
13. Morgan CJ, Freeman TP, Powell J, Curran HV (2016): AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 6:e738.
14. Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, Ursini G, Porcelli A, Bonvino A, et al. (2015): Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull* 41:1171-1182.
15. Murray RM, Mehta M, Di Forti M (2014): Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis-induced psychosis. *Biol Psychiatry* 75:430-431.
16. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012): Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: E2657-E2664.
17. Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, De Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, et al. (2007): Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med* 37:513-527.
18. Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M (2008): Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 34:580-585.
19. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002): Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-1213.
20. Rubino T, Parolaro D (2008): Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Mol Cell Endocrinol* 286:S108-S113.
21. Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ (2008): Cannabis and the developing brain: Insights from behavior. *Eur J Pharmacol* 585:441-452.
22. Arseneault L, Cannon M, Witton J and Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* (2004), 184:110-117.