



TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica
narrativa

TRASTORNOS PSICÓTICOS
ASOCIADOS AL CONSUMO DE
CANNABIS EN POBLACIÓN
INFANTO-JUVENIL

*PSYCHOTIC DISORDERS ASSOCIATED
WITH CANNABIS CONSUMPTION IN
CHILD-ADOLESCENT POPULATION*

ALUMNA: INÉS SEGOVIA MOLINA

TUTOR: Dr. D. VICENTE MOLINA RODRÍGUEZ

COTUTORA: Dra. Dña. SORAYA GEIJO URIBE



ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3-4
2. INTRODUCCIÓN	4-7
3. MÉTODO.....	7-9
a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	7
b. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	7-8
c. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8-9
d. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	8
4. RESULTADOS.....	10-18
a. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS	10
b. CONSUMO DE CANNABIS. EPIDEMIOLOGÍA.....	10
c. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SEC).....	11-12
d. SEC Y NEURODESARROLLO.....	12
e. CONSUMO DE CANNABIS EN ADOLESCENTES Y TRASTORNOS PSICÓTICOS. INICIO PRECOZ.....	13-14
f. CONSUMO DE CANNABIS EN ADOLESCENTES Y TRASTORNOS PSICÓTICOS. CONSUMO FRECUENTE.....	14-15
g. CONSUMO DE CANNABIS EN ADOLESCENTES Y TRASTORNOS PSICÓTICOS. EVOLUCIÓN.....	15-16
h. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.....	16-17
i. LA HIPÓTESIS “TWO-HIT” DE LA ESQUIZOFRENIA.....	17
j. INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA.....	17-18
5. DISCUSIÓN.....	18-20
6. LIMITACIONES.....	20-21
7. CONCLUSIÓN.....	21-22
8. BIBLIOGRAFÍA.....	22-23
9. ANEXOS.....	24-28
10. PÓSTER.....	29

RESUMEN

Antecedentes: El cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo. Este consumo ha aumentado notablemente entre la población infanto-juvenil y la psicosis asociada al consumo de cannabis en este rango de edad es un hallazgo frecuente en la práctica clínica. **Objetivo:** conocer la relación entre el consumo de cannabis en etapas precoces de la vida y el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos. **Método:** se ha realizado una revisión bibliográfica narrativa mediante la búsqueda de artículos en bases de datos y revistas científicas. Diez artículos fueron seleccionados para realizar el análisis de datos. **Resultados:** La adolescencia es un período de importante desarrollo neurológico y la exposición al cannabis en esta etapa puede producir efectos adversos más graves y persistentes en comparación con la exposición en la vida adulta. Además del inicio precoz del consumo, hay que tener en cuenta otros factores como la frecuencia de dicho consumo, la posible vulnerabilidad genética y el contenido de tetrahidrocannabinol entre otros. **Conclusión:** A pesar de la existencia de controversia y ser este un tema sometido a debate, la evidencia de la literatura científica actual apoya la relación entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos. Posiblemente el cannabis actúa amplificando la vulnerabilidad genética del individuo favoreciendo el desarrollo de psicosis. Por ello, sería necesaria la elaboración de programas de prevención dirigidos a la población infanto-juvenil, considerada la población más vulnerable.

Palabras clave: cannabis, marihuana, psicosis, adolescente, adolescencia, infancia, riesgo.

ABSTRACT

Background: cannabis is the illegal drug most widely consumed in the world. This consumption has been increased markedly among the child-adolescent population and the psychosis associated with cannabis use in this age range is a frequent finding in clinical practice. **Aim:** to know the relationship between the consumption of cannabis in early stages of life and the risk of developing psychotic disorders. **Method:** a narrative bibliographic review has been carried out through the search of articles in databases and scientific journals. Ten articles were selected to perform the data analysis. **Results:** Adolescence is a period of significant neurological development and exposure to cannabis at this stage can produce more serious and persistent adverse effects compared to exposure in adult life. In addition to the early start of consumption, other factors must be taken into account, such as the frequency of consumption,

possible genetic vulnerability and the content of tetrahydrocannabinol, among others.

Conclusion: Despite the existence of controversy and this being a subject under debate, the evidence from the current scientific literature supports the relationship between cannabis use in adolescence and the increased risk of developing psychotic disorders. Possibly the cannabis acts amplifying the genetic vulnerability of the individual giving rise to the development of psychosis. Therefore, it would be necessary to develop prevention programs aimed at the child and adolescent population, being considered the most vulnerable population.

Keywords: cannabis, marijuana, psychosis, adolescent, adolescence, childhood, risk.

Introducción

La psicosis se puede definir como un síndrome o como un conjunto de enfermedades que producen gran afectación y deterioro, no sólo del individuo sino también del entorno familiar, social y laboral, además de ocasionar un importante gasto sanitario. La prevalencia para cualquier trastorno psicótico en la población general ronda el 3,5%, del que se estima que un 0,9% corresponde a la esquizofrenia¹.

La esquizofrenia y algunos trastornos psicóticos se abordan de una manera conjunta debido a que no existen síntomas patognomónicos de la esquizofrenia y los diferentes trastornos psicóticos en gran medida se diferencian entre sí por criterios arbitrarios de intensidad, duración y tipo de síntomas. Además, los diferentes trastornos psicóticos se comprenden mejor como formando parte de un conjunto de factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, síntomas y curso/pronóstico. Todos los trastornos psicóticos tienen en común tanto el tratamiento farmacológico antipsicótico como el psicosocial, con aspectos particulares que variarán en función del tipo y gravedad del trastorno. Las diferencias entre los distintos tipos de trastornos psicóticos son de tipo cuantitativo más que cualitativo y lo que les une es, con mucho, más de lo que los separa. En este sentido, la esquizofrenia es el trastorno que se encuentra en el polo extremo de gravedad y cronicidad del espectro psicótico. Al grupo total de la esquizofrenia y psicosis relacionadas se las considera psicosis del espectro esquizofrénico (PEE) o psicosis no afectivas (PNA)².

El término "psicosis" carece de una definición unificada, se considera que engloba enfermedades en las que existe una alteración del juicio de realidad, y por

tanto una incapacidad para discernir entre la realidad interna y la externa³. En la infancia y adolescencia el concepto de psicosis es similar al de la vida adulta, definiéndose como una pérdida de los límites y/o del contacto con la realidad, lo que según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM5)⁴, se traduce en “anomalías en uno o más de los siguientes cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos”. Esta amplia definición se apoya en diferentes signos y síntomas según cada paciente, en función de sus características personales (edad, estadio madurativo), vitales y del trastorno psicótico concreto que padezca⁵.

El delirio ha sido desde siempre el eje central de la investigación psicopatológica. En líneas generales, hoy se asume internacionalmente que un delirio es una “falsa creencia”, no depende del resultado final sino de la elaboración errónea del mismo y el gran impacto que supone en la vida psíquica. Las ideas delirantes pueden tener un contenido variado teniendo como ejemplos, los delirios de persecución, de referencia y de perjuicio, entre otros ⁶.

Por otro lado, las experiencias perceptivas más representativas y centrales en la historia de la psicopatología son las alucinatorias. Aunque existen numerosas investigaciones que refieren la aparición de alucinaciones entre la población general, éstas han estado asociadas al campo de la psicosis y hoy en día siguen siendo un criterio clave para su diagnóstico ^{3,6}.

La psicosis asociada al consumo de cannabis y otras sustancias psicoactivas es un hallazgo muy frecuente en la práctica clínica⁷. El consumo de cannabis está muy extendido entre la población, siendo la droga ilegal de mayor consumo. Según datos del National Institute on Drug Abuse, aproximadamente 94 millones de norteamericanos (el 40% de los mayores de 12 años) y 70 millones de personas en la UE (el 22% de la población adulta) han consumido cannabis alguna vez en la vida. En España más de 8,6 millones de personas (un 28,6% de la población entre 15 y 64 años) han consumido marihuana en alguna ocasión⁸. En adolescentes, en Estados Unidos y varios países de la Unión Europea, el consumo de cannabis puede igualar al consumo de drogas legales, con una edad de inicio en el consumo muy precoz (alrededor de los 14 años) según la encuesta ESTUDES^{9, 10}. El inicio precoz en el consumo de cannabis se debe, en gran parte, a la falsa creencia de que dicho consumo no causa ningún problema de salud ni de comportamiento. Por tanto, este es uno de los factores determinantes que ha llevado a consecuencias mentales adversas

y a la necesidad de implantar diferentes programas educativos en edades muy tempranas (a partir de 11 años) para intentar prevenir su consumo en un futuro más o menos próximo¹¹. Además, varias investigaciones han señalado que el cannabis se comporta de manera distinta al resto de las sustancias, al asociarse a un mayor riesgo de psicosis crónica, e incluso a una relación de causalidad con la esquizofrenia; de ahí que se haya planteado la necesidad de clasificar la psicosis por cannabis como un cuadro diferente al de las psicosis relacionadas con otras sustancias^{7, 9}.

La Cannabis sativa es una planta que contiene como principal principio activo el delta-9-tetrahidrocannabinol (9-THC). Se han identificado receptores específicos de los cannabinoides (CB1 y CB2) en el sistema nervioso central, incluida la médula espinal, y en el sistema nervioso periférico. Hay una alta densidad de estos receptores en la corteza cerebral, los ganglios de la base del cerebro y el hipocampo. Se ha identificado un ligando natural similar al 9-THC en el sistema nervioso, donde está ampliamente distribuido¹².

La descripción de un sistema cannabinoide endógeno o endocannabinoide (SEC) ampliamente extendido en nuestro cerebro y el conocimiento de su implicación en una amplia variedad de funciones como la regulación emocional, la respuesta al estrés, funciones cognitivas, o en el desarrollo cerebral, sugiere que un posible mecanismo del cannabis para producir esta amplia variedad de manifestaciones sean las modificaciones que el delta-9 tetrahidrocannabinol (9-THC) puede producir sobre dicho sistema, sistema que puede estar previamente normal o existir una disfuncionalidad que favorezca dichas alteraciones. El 9-THC es un agonista parcial del receptor cannabinoide CB1 y se considera el principal responsable de los efectos psicoactivos del cannabis y de los efectos deletéreos psiquiátricos, nocivos, de dicho consumo^{13, 14}.

La adolescencia es un período de especial vulnerabilidad y la exposición al cannabis puede producir efectos adversos más graves y persistentes que la exposición durante la vida adulta¹⁴. Dada la importancia del SEC en el desarrollo del cerebro humano, es normal que el uso prolongado del consumo de cannabis ocasione durante la adolescencia una interrupción de los procesos de maduración normal que se produce en el sistema nervioso central (SNC). A su vez, esto podría ocasionar cambios duraderos en la estructura y función del cerebro que produciría una mayor vulnerabilidad a los trastornos mentales⁹.

Debido al creciente aumento del consumo de cannabis en la población infanto-juvenil como consecuencia de la menor percepción del riesgo que tiene este sector de

la población sobre los riesgos de la exposición a esta droga, se ha generado en estos momentos un mayor interés en investigar la relación entre el consumo de cannabis y su contribución a la aparición de trastornos psicóticos.

Por todo lo anteriormente expuesto y con el presente estudio de revisión bibliográfica narrativa, se pretendió conocer la relación entre los trastornos psicóticos y el consumo de cannabis en etapas precoces de la vida, población infanto-juvenil, debido a las alteraciones que esta droga produce en el neurodesarrollo.

Método

Para la elaboración de este trabajo fin de grado (TFG), se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica narrativa de los artículos más relevantes relacionados con el consumo de cannabis en población infanto-juvenil y su relación con el desarrollo de trastornos psicóticos. Esta revisión bibliográfica se efectuó entre los meses de diciembre de 2018 y marzo de 2019.

En este TFG hemos seguido las recomendaciones dadas por la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) con ligeras adaptaciones y cambios adecuados al presente trabajo ¹⁵.

Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión que hemos tenido en cuenta para la realización de esta revisión son los siguientes:

- Estudios que abordaran la relación entre el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos cuya población a estudio se encontrara comprendida entre los 12 y los 19 años de ambos sexos.
- Artículos a texto completo publicados tanto en inglés como en español.
- Artículos publicados entre 2009 y 2019 tanto en la comunidad europea como en la comunidad norteamericana.

Se excluyeron todos aquellos artículos que abordaran la relación entre el consumo de cannabis y otros trastornos psiquiátricos diferentes a los trastornos psicóticos, así como estudios que abordaran la relación entre los trastornos psicóticos y el consumo de otras sustancias diferentes al cannabis.

Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron como recurso las siguientes bases de datos: *Scielo*, *Scopus*, *Pubmed*, *Biblioteca Cochrane Plus*, *Medes* y *Biblioteca*

Nacional de Ciencias de la Salud. Además, se realizaron búsquedas en otras fuentes como *Google scholar/académico* y la revista científica *The British Journal of Psychiatry (BPJ)*, de gran relevancia en el mundo de la salud mental.

A la hora de realizar la búsqueda de artículos en las citadas bases de datos, se han utilizado las siguientes palabras clave (*keywords*) y *Medical Subject Headings* (términos *MeSH*) tanto en inglés como en español y tanto de forma aislada como en combinación mediante el operador booleano “AND”: “*cannabis*” “*marihuana*”, “*psychosis (psicosis)*”, “*adolescent (adolescente)*”, “*adolescence (adolescencia)*”, “*childhood*”, “*risk*”.

Selección de estudios

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos y otras fuentes se encontraron un total de 120 artículos. Tras la lectura del título se eliminaron un total de 12 artículos por encontrarse duplicados. De los 108 artículos restantes fueron eliminados por incumplir los criterios de inclusión a nivel de título y/o abstract un total de 82 artículos. Además, se excluyeron 16 artículos por no cumplir el objetivo de esta revisión tras la lectura a texto completo. De esta manera resultaron diez artículos para realizar el análisis de la presente revisión bibliográfica.

Se realizó un Diagrama de Flujo (Flowchart) para representar el proceso de selección de los estudios (Figura 1).

Extracción y análisis de los datos

Para analizar los diez artículos seleccionados, se realizó una tabla resumen que contiene la siguiente información: referencia del artículo, objetivo del estudio, método utilizado (tipo de estudio, tamaño de la muestra, instrumento utilizado y edad de los sujetos incluidos en los estudios) resultados y conclusiones (Anexo tabla 1).

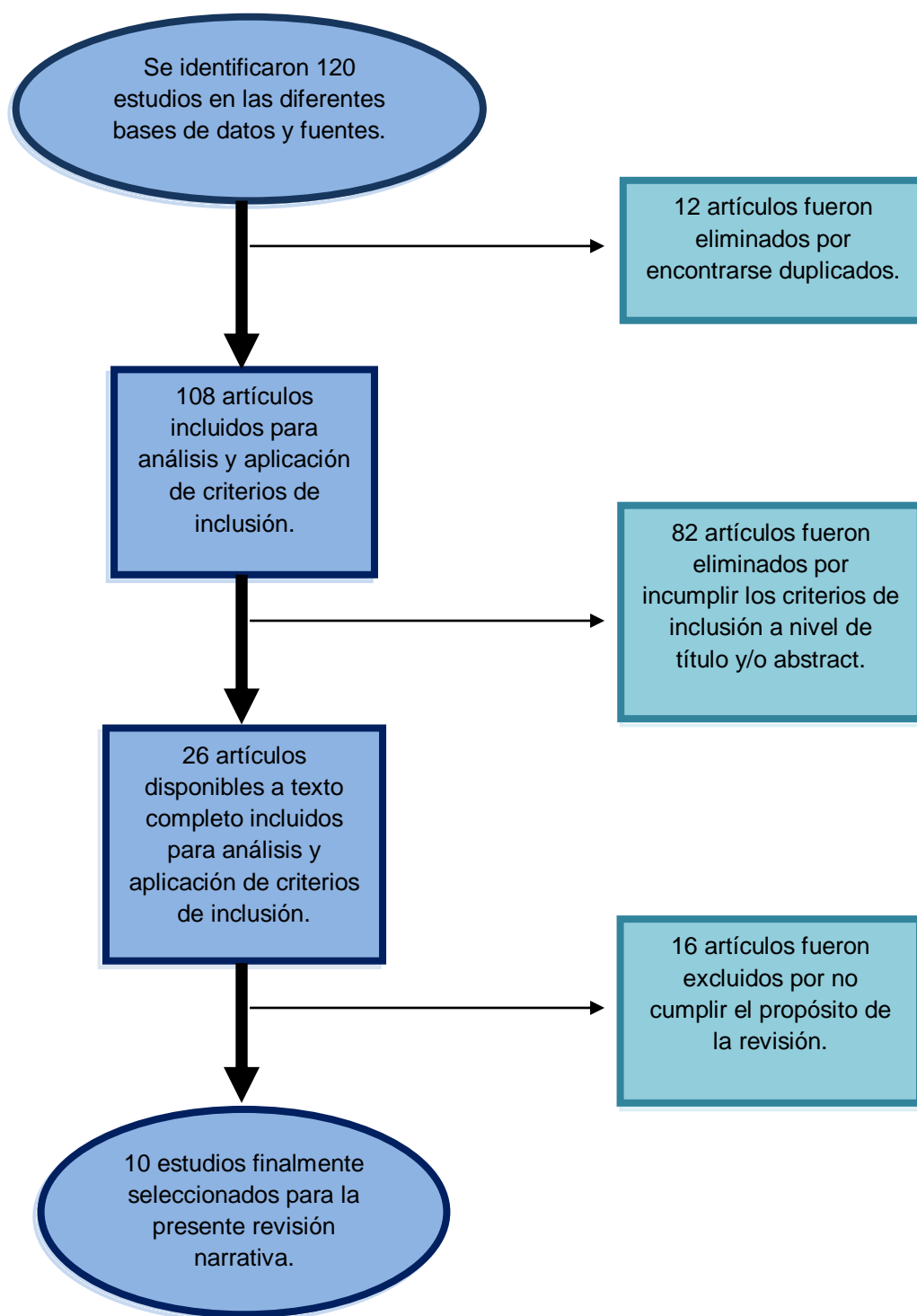


Figura 1. Diagrama de flujo (*flowchart*) para la selección de artículos.

Principales características descriptivas de los estudios

La presente revisión se centró en los datos más relevantes de la literatura científica encontrada, se han incluido 7 revisiones bibliográficas narrativas¹⁶⁻²², 1 estudio de casos y controles²³, 1 estudio analítico observacional prospectivo²⁴ y 1 estudio de cohortes²⁵.

Todos los estudios analizaron muestras de sujetos entre 12 y 19 años, en las que relacionaban el inicio precoz del consumo de cannabis con el inicio de trastornos psicóticos.

Aunque no es posible hacer comparaciones directas entre las muestras en cada estudio, sí es posible llegar a algunas conclusiones al hacer estas comparaciones. Los resultados se detallan en las siguientes subsecciones.

Consumo de cannabis. Epidemiología.

Todos los estudios realizados en los últimos años coinciden en la alta prevalencia en el consumo de cannabis a nivel mundial, con aproximadamente 183 millones de usuarios¹⁶, siendo la sustancia ilícita más utilizada especialmente entre los más jóvenes¹⁶⁻²⁵.

Al analizar los datos obtenidos relativos a la situación geográfica de los estudios encontramos que, en general, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda tienen la mayor incidencia de consumo de cannabis, seguidos por Canadá y los países de la Unión Europea, mientras que los países de África, Asia y América del Sur tienden a tener el consumo más bajo¹⁷.

Existe una mayor disponibilidad de cannabis entre la población más vulnerable y una menor percepción del daño, en parte debido a la difusión de la marihuana como terapia medicinal y a la ideología prolegalizadora del cannabis^{16, 18-21}. El inicio temprano del consumo de cannabis, definido por la mayoría de los autores como antes de los 15 años, se asocia a dependencia entre muchos de los usuarios, y los jóvenes de 12 a 17 años de edad, cuya prevalencia de consumo de cannabis se estima en 13,4%, representan un sector de la población más vulnerable^{17, 18}. Por ello, la asociación entre el consumo de cannabis a edades precoces y el desarrollo de trastornos psicóticos es un problema grave de salud pública¹⁸.

Sistema endocannabinoide (SEC)

El Cannabis se refiere a la marihuana y otras preparaciones obtenidas a partir de la planta *Cannabis sativa*. El ingrediente psicoactivo del Cannabis es principalmente Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), aunque hay más de 60 compuestos relacionados¹⁹.

El aislamiento del THC dio como resultado el conocimiento de un receptor al cual este compuesto se une de forma específica y saturable. Este receptor se denominó receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1R) y pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR)^{17, 22}.

A principios de la década de 1990, este receptor canababinoide se determinó genéticamente y su distribución se cartografió en el cerebro utilizando análisis de hibridación in situ y de unión a radioligando. Se encontró que este receptor existe sobre todo a nivel presináptico y su activación inhibe la liberación de neurotransmisores desde el terminal del axón.^{17, 22}. Estudios inmunohistoquímicos, farmacológicos y electrofisiológicos revelaron que los CB1R están situados en terminales que liberan ácido gamma-aminobutírico (GABA) fundamentalmente, aunque también se localizan en terminales que liberan glutamato, serotonina, dopamina y acetilcolina²¹.

Los CB1R están ubicados más densamente en regiones clave del cerebro involucradas en el desarrollo neurológico del adolescente, como el hipocampo, el cerebelo, la amígdala basolateral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal.^{16, 17, 22}. También se expresan, aunque en menor medida, dentro de poblaciones microgliales y se ha demostrado que su activación precoz por cannabinoides extrínsecos puede afectar a las funciones de las células gliales, como la migración hacia sitios con daño o lesión^{17, 22}.

La presencia de receptores endógenos para THC sugirió la existencia de una sustancia endógena que se uniera a estos receptores. El descubrimiento de ligandos endógenos para el receptor de cannabinoides (endocannabinoides) ocurrió poco después de la caracterización del receptor. Se encontró que estos ligandos eran lípidos neuroactivos derivados del ácido araquidónico obtenidos a partir de precursores fosfolipídicos de la membrana. N-araquidoniletanolamina o anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) son los dos ligandos primarios más conocidos dentro de los endocannabinoides^{17, 22}.

La arquitectura molecular de la señalización endocannabinoide indica que este sistema no se comporta de la manera en que lo hacen la mayoría de los sistemas de neurotransmisores. Es decir, se cree que los endocannabinoides son liberados por las células post-sinápticas, funcionando como señales retrógradas que activan los CB1R localizados a nivel presináptico limitando la liberación del neurotransmisor sináptico. Como tal, este sistema representa un papel crucial en el mantenimiento de la plasticidad sináptica.

Los últimos datos publicados en la literatura actual han demostrado que este sistema también puede desempeñar un papel altamente especializado y funcionalmente distinto durante el neurodesarrollo que se extiende más allá de la regulación de la liberación de neurotransmisores¹⁷.

Sistema endocannabinoide y neurodesarrollo

El SEC modula el neurodesarrollo (proliferación neuronal, neurogénesis, migración, trayectoria axonal) y la manipulación del SEC en períodos clave del neurodesarrollo como la etapa prenatal y durante la etapa que nos concierne, la infanto-juvenil, produce alteraciones a largo plazo en la cognición, asociadas con alteraciones de la plasticidad sináptica^{21, 22}.

La adolescencia se refiere al período de tiempo de desarrollo entre la infancia y la edad adulta, y en los seres humanos se considera generalmente que abarca las edades de 10 a 19 años¹⁶. Se trata de un período crítico del desarrollo humano que se caracteriza por cambios sustanciales a nivel físico, psicológico y social. Estos cambios están respaldados por la remodelación de las regiones cerebrales involucradas en sistemas cognitivos, emocionales, motivacionales y sensoriomotores destacando estructuras límbicas como el hipocampo y la corteza prefrontal²⁰. En particular esto implica la poda extensa de las sinapsis corticales (que conduce a una reducción de la materia gris cortical) y el aumento de la mielinización²⁰. Diversas investigaciones sostienen que el SEC está implicado en estos dos procesos clave^{17, 20, 22}.

Al igual que el receptor de cannabinoides, los propios ligandos endocannabinoides parecen mostrar cambios en el desarrollo durante la adolescencia¹⁷.

Parece bastante probable que la interrupción de la señalización normativa de endocannabinoides durante la adolescencia pueda tener consecuencias importantes en la función cerebral adulta.

Consumo de cannabis en adolescentes y trastornos psicóticos. Inicio precoz.

Se han presentado varias hipótesis²⁴ para intentar explicar el mecanismo por el cual el consumo de cannabis en la adolescencia podría hacer a una persona más susceptible a desarrollar trastornos psicóticos como la esquizofrenia.

Los resultados de los diferentes estudios¹⁶⁻²⁵ coinciden en el hecho de que la adolescencia es un período de mayor vulnerabilidad debido al neurodesarrollo que tiene lugar, de manera que la exposición a cannabis en esta etapa puede producir efectos adversos más graves y persistentes que la exposición durante la vida adulta.

El inicio precoz del consumo de cannabis se ha asociado con déficits cognitivos que pueden estar relacionados con los efectos neurotóxicos del cannabis en el cerebro en desarrollo²⁰.

Los estudios^{18, 21} indican que los consumidores de cannabis adolescentes relatan síntomas que coinciden con los síntomas psicóticos prodrómicos, que pueden presentarse de forma subclínica y mantenerse en el tiempo si persiste el consumo de cannabis. En esta línea Bagot, K.S., et al.¹⁸, observó en su revisión como, en comparación con los adolescentes que iniciaron el consumo de cannabis entre los 15 y los 18 años, los que lo iniciaron antes de los 12 años tenían una probabilidad 3.1 veces mayor de experimentar síntomas psicóticos y aquellos con inicio del consumo entre los 12 y 15 años de edad, tenía una probabilidad 1.2 veces mayor de desarrollar síntomas psicóticos graves.

En todos los estudios recogidos en las diferentes revisiones bibliográficas¹⁶⁻²² parece haber una asociación más fuerte entre consumo de cannabis y el desarrollo de un trastorno psicótico cuando el inicio del consumo se produce antes de los 16 años^{18, 19, 21} aunque algunos autores como Lodhi, R.J., et al.²³, lo amplían a los 20 años.

Por otro lado, algunos autores^{18, 21} señalan que comenzar a una edad temprana no sólo aumenta el riesgo de presentar psicosis, sino que también aumenta el riesgo de que los trastornos psicóticos emerjan a edades más tempranas en comparación con los usuarios posteriores o aquellos que nunca consumen.

Los estudios^{17, 19, 24} han conducido a la postulación de una "hipótesis endocannabinoide de esquizofrenia" según la cual, el consumo de cannabinoides exógenos en forma de cannabis durante la adolescencia puede alterar el desarrollo normal del sistema endocannabinoide que se produce durante esta etapa y favorecer la aparición de trastornos psicóticos.

Como cita Malone, D.T., et al.¹⁷, en su revisión bibliográfica, un estudio de resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (PET) publicado bajo el título *Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study*, mostró que los sujetos que comenzaron a consumir cannabis antes de los 17 años tenían un cerebro de menor volumen a nivel global con menor porcentaje de materia gris cortical y volúmenes más grandes de materia blanca. Posteriormente se observó que este aumento de sustancia blanca se producía a nivel de hipocampo mientras que a nivel del lóbulo parietal el porcentaje era menor. A través de diferentes estudios de neuroimagen citados en el artículo ¹⁸ se observó que los sujetos con riesgo de psicosis pueden ser particularmente vulnerables a los cambios estructurales o la pérdida de volumen cerebral que se produce por consumo de cannabis en etapas precoces.

Como se mencionó anteriormente, las neuronas de la corteza prefrontal experimentan una clara remodelación durante la adolescencia. Las neuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal tienen receptores CB1 que cuando se activan dan como resultado una disminución en la liberación extracelular de GABA^{17, 24}. Por lo tanto, se ha sugerido que la activación exógena de los CB1R durante la adolescencia puede alterar el equilibrio de los pulsos inhibidores gabaérgicos a las neuronas piramidales en la corteza prefrontal que podría dar lugar a alteraciones de las funciones cognitivas¹⁹.

Consumo de cannabis en adolescentes y trastornos psicóticos. Consumo frecuente.

Como bien sabemos el cannabis, al igual que la mayoría de las drogas de abuso, causa un aumento de la dopamina extracelular. Esto probablemente se debe a la activación de los CB1R en las interneuronas GABAérgicas que hacen sinapsis con las neuronas dopaminérgicas¹⁷.

Se ha postulado que la sensibilización a la dopamina es la base del desarrollo de las anomalías dopaminérgicas asociadas con la esquizofrenia y se cree que comienza en la adolescencia^{17, 18}. Es posible que el uso repetido de cannabis en la adolescencia conduzca a la sensibilización del sistema dopaminérgico mesolímbico endógeno y es por esto que el consumo de cannabis durante la adolescencia puede desembocar en el desarrollo de trastornos psicóticos en comparación con el consumo de cannabis durante la edad adulta ^{17, 18}.

Dentro de nuestros estudios analizados destacamos el estudio de Mustonen, A., et al.²⁵. Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte del norte de Finlandia

iniciada en 1986 cuyo objetivo fue examinar la asociación entre el consumo de cannabis en adolescentes de 15 a 16 años y el riesgo de psicosis a la edad de 30 años. De los consumidores de cannabis, 18 de los 375 (4,8%) recibieron un diagnóstico de psicosis durante los 15 años de seguimiento. Entre las personas sin consumo de cannabis en la adolescencia, la incidencia de psicosis fue del 1,7%. El consumo de cannabis entre los 15 y los 16 años se asoció con psicosis [Riesgo Relativo (RR) no ajustado= 2,85; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,73–4,67]. Además, al igual que Mustonen, A., et al.²⁵, otros autores como los citados en la revisión de Bagot, K.S., et al.¹⁸, encontraron que el consumo de cannabis en 5 o más ocasiones y el uso sistemático (diario) se asociaron con un mayor riesgo de padecer síntomas psicóticos de primer orden. En el estudio de Mustonen, A., et al.²⁵, se observa un RR= 6,5 y un IC del 95%: 3-13,9 para esta asociación.

En relación con la frecuencia de consumo de cannabis se ha demostrado que los adolescentes con consumo diario de cannabis tienen una mayor probabilidad de psicosis de aparición aguda en comparación con aquellos que no consumen a diario^{18, 19, 24}.

Tanto en este estudio²⁵ como en el resto de los citados en esta revisión encontramos un efecto dosis-respuesta que sugiere que el consumo más frecuente de cannabis se asocia con un mayor riesgo de psicosis incluso cuando se ajusta con múltiples covariables²⁴. En muchos de estos estudios^{18, 25} las medidas de asociación se mantuvieron significativas ($p < 0.05$) en las parejas de hermanos, disminuyendo la probabilidad de que factores de confusión no medidos afectaran al resultado.

Consumo de cannabis en adolescentes y trastornos psicóticos. Evolución.

Algunos estudios^{18, 20} han demostrado que los trastornos psicóticos en el contexto de adolescentes consumidores de cannabis, se asocian con un mejor funcionamiento social premórbido en comparación con los adolescentes con un primer episodio psicótico sin consumo de cannabis, lo que puede deberse al desarrollo de menos síntomas negativos.

En un estudio realizado en España publicado bajo el título *Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study)*, se encontró que los pacientes que presentaban un episodio precoz de psicosis (edad promedio de 15,5 años) tenían una tasa más alta de síntomas positivos y menos síntomas negativos si eran consumidores de cannabis en comparación con los que no lo eran¹⁷.

Un mejor funcionamiento social puede conducir a una mayor exposición y acceso a sustancias ilícitas a través de un aumento de los contactos sociales. Sin embargo, también hay evidencia de que aquellos pacientes con trastornos psicóticos y antecedentes de consumo de cannabis durante la adolescencia tienen resultados clínicos, funcionales y terapéuticos más pobres con una mayor carga de la enfermedad²⁰. El hallazgo de la asociación entre el consumo de cannabis y el peor funcionamiento académico es consistente con la investigación en estudiantes sin psicosis que también demuestran un bajo rendimiento académico en el contexto de consumo de cannabis¹⁸.

Hay ciertos factores que hacen que sea difícil demostrar que el consumo de cannabis durante la adolescencia cause trastornos psicóticos tan graves como la esquizofrenia. La frecuencia y la cantidad de cannabis consumida, además de las diferentes formas de preparación, son factores que son difíciles de tener en cuenta. Las variedades de cannabis varían mucho en la cantidad del principal componente psicoactivo THC. Los estudios ^{16, 17, 19, 20} concluyeron que fumar cannabis de mayor potencia (sinsemilla o *skunk*) aumenta el riesgo de desarrollar psicosis.

Además, la concentración de otros cannabinoides en las preparaciones de cannabis puede ser importante. Por ejemplo, varios estudios en animales así como ensayos clínicos sugieren que el cannabidiol, un componente no psicoactivo, tiene actividad antipsicótica^{16, 17, 19}. Además, se ha sugerido que el cannabidiol puede proteger contra algunos efectos pro-psicóticos del THC. Los adolescentes parecen ser más susceptibles al aumento de las concentraciones de THC (y concentraciones más bajas de cannabidiol) en el cannabis^{16, 17, 19}.

Predisposición genética

Si una minoría vulnerable tenía una predisposición para desarrollar trastornos psicóticos como la esquizofrenia, un polimorfismo genético en esta cohorte podría ser el responsable. Aunque se han implicado varios genes importantes en el desarrollo del sistema nervioso (AKT1, BDNF y NRG) que podrían estar relacionados con los trastornos psicóticos y el cannabis, el polimorfismo del gen COMT presenta una mayor evidencia al respecto²⁰. La catecol-o-metiltransferasa (COMT) es una enzima involucrada en el metabolismo de la dopamina sináptica, y las alteraciones en la función dopaminérgica están implicadas en la patogenia de los trastornos psicóticos^{17, 20}.

Tanto Malone, D.T., et al.¹⁷, como Bagot, K.S., et al.¹⁸, en sus revisiones hacen referencia a la existencia de un polimorfismo del gen COMT, mediante el cual una

variante en el codón 158 [mutación de Guanina a Adenina con cambio de sentido que produce valina (Val) en lugar de metionina (Met)], se asocia con una disminución sustancial de la actividad enzimática. En los últimos años, la evidencia de una serie de estudios, entre ellos Lodhi, R.J., et al.²³, ha revelado que existe un mayor riesgo de desarrollar psicosis en adultos con este polimorfismo de valina COMT después de la exposición al cannabis en la adolescencia, fundamentalmente antes de los 20 años (p-valor=0,029). Además, la vulnerabilidad genética era creciente en relación con el genotipo COMT (Val/Val > Val/Met > Met/Met). Esto es probable debido a la asociación entre el alelo Val y el aumento de los niveles de señalización dopaminérgica mesolímbica¹⁸.

La hipótesis “two-hit” de la esquizofrenia

Teniendo en cuenta las alteraciones que produce el cannabis en el neurodesarrollo adolescente y la demostrada vulnerabilidad genética a los trastornos psicóticos, Malone, D.T., et al.¹⁷, y Rubino, T., et al.²², hablan de esta hipótesis comentada por muchos autores. La hipótesis afirma que un primer evento indeseable (por ejemplo, una alteración del desarrollo prenatal o post-natal temprano) actúa como un factor de vulnerabilidad y produce una susceptibilidad a largo plazo a un evento adverso adicional (segundo evento indeseable), que puede precipitar los síntomas psicóticos. Las investigaciones señalan a la alteración del catabolismo dopaminérgico (polimorfismo del gen COMT) como primer evento indeseable y a la exposición al cannabis en la adolescencia como segundo evento indeseable. Este segundo evento indeseable afectaría de forma importante el neurodesarrollo de un individuo ya vulnerable y desencadenaría manifestaciones sintomáticas como déficits en las funciones ejecutivas y alteraciones conductuales^{17, 22}.

Investigación preclínica

Los modelos animales son fundamentales para el estudio de los trastornos psiquiátricos ya que permiten el uso de métodos invasivos, que no pueden utilizarse por razones éticas en los seres humanos²⁰. De esta forma se consigue modelar la fase adolescente en animales para investigar el impacto del consumo de cannabis en el desarrollo cerebral adolescente que podría conferir una vulnerabilidad a trastornos psicóticos posteriores^{17, 22}. Obviamente, es imposible reproducir la esquizofrenia en su totalidad, incluyendo todos los aspectos de los síntomas positivos, negativos y cognitivos en un animal. Sin embargo, una serie de paradigmas de comportamiento se han considerado como modelos de traducción válidos para evaluar los tres síntomas

diferentes, como la inhibición prepulso (IPP) del reflejo de la respuesta del sobresalto, interacción social e hiperactividad inducida por fármacos.

En estudios experimentales^{20, 22} se observó como la administración del THC reproducía tanto los síntomas positivos como los síntomas negativos y cognitivos de la psicosis, e inducía déficit en la inhibición prepulso (IPP), al igual que se observa en la psicosis, de manera dosis-dependiente ^{20, 22}. El cuadro de comportamiento que surge de estos resultados apoya la hipótesis de que la exposición en la adolescencia a los cannabinoides podría representar un factor de riesgo para desarrollar síntomas similares a los psicóticos en la edad adulta¹⁷. Estudios similares citados en el artículo ²², llevados a cabo en roedores adultos, no son capaces de reproducir dichas conductas lo que sugiere una vulnerabilidad del cerebro adolescente a la exposición al cannabis.

Discusión

El objetivo principal planteado en nuestra revisión narrativa se centró en dilucidar la relación entre el consumo de cannabis en la etapa infanto-juvenil y el desarrollo de trastornos psicóticos. A pesar de que existen numerosos datos en la literatura científica actual que relacionan claramente el consumo de cannabis precoz con los trastornos psicóticos, éste ha sido un tema sometido a debate durante décadas.

Son numerosos los estudios epidemiológicos y clínicos que ponen de manifiesto esta relación como hemos encontrado en el artículo ⁹, pero existen aspectos controvertidos como son: la aparente falta de incremento en la prevalencia e incidencia de esquizofrenia a pesar del incremento del consumo de cannabis, el mecanismo por el cual el cannabis puede producir psicosis, la necesidad o no de vulnerabilidad genética, ambiental y/o psicosocial previa, la direccionalidad de la relación (si es un factor etiológico, consumo como automedicación o bidireccionalidad entre consumo y psicosis) o si existe o no vulnerabilidad genética o ambiental común para ambos trastornos.

Uno de los aspectos a favor de la relación entre cannabis y psicosis es la elevada prevalencia del consumo en primeros episodios psicóticos, sugiriendo que el consumo precede a la psicosis y no al revés^{9, 14}.

La dirección de las asociaciones temporales entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos todavía no se ha explicado completamente debido a las

implicaciones éticas que tendría la realización de los ensayos clínicos necesarios para su estudio.

Se han propuesto varias hipótesis considerando la dirección del efecto. Existe evidencia de la llamada "hipótesis de automedicación", donde se supone que los individuos consumen cannabis para aliviar sus síntomas psicóticos o mejorar su estado de ánimo. En los últimos años esta hipótesis ha ido perdiendo apoyos y ha sido generalmente rechazada. Existe una mayor evidencia que apoya una asociación en la dirección opuesta. Esto se conoce como la "hipótesis del daño", donde el consumo de cannabis causa o exacerba los síntomas psicóticos. Finalmente, hay algunos estudios longitudinales citados en el artículo ²⁴ que sugieren una relación bidireccional entre el consumo de cannabis y las experiencias o síntomas psicóticos.

Por otro lado, un fuerte sustento a la hipótesis causal del cannabis como factor de riesgo de la psicosis se debe a la multitud de trabajos^{18, 19, 22} que observan una edad de inicio de la psicosis mucho más precoz entre los consumidores de cannabis frente a los que no lo son y, además conforme más precoz es la edad de primer consumo de cannabis, más precoz es el inicio de la psicosis, sugiriendo el papel causal del cannabis, por lo menos como factor precipitante, como también se corrobora en el estudio ²⁶.

La mayoría de los estudios^{18, 20, 23-25} evalúan los daños del consumo de cannabis empleando la duración y la frecuencia, pero descuidan las medidas de la potencia del cannabis o la cuantificación del THC y las concentraciones de cannabidiol. De forma significativa, han comenzado a surgir casos de psicosis tras el uso de cannabis con un contenido de THC mucho más elevado^{16, 17, 19}. Parece que la predominancia de este compuesto frente al cannabidiol se asocia con mayor riesgo de aparición de cuadros psicóticos, mientras que si es a la inversa parece que disminuye el riesgo. Esta relación con la potencia del cannabis sería otro sustento a la hipótesis causal.

Hasta ahora, hemos reflejado los argumentos a favor de la relación causal entre el cannabis en etapas precoces y la psicosis pero, también existen argumentos detractores. Un argumento expuesto en contra⁹ es que no se ha observado un aumento en los diagnósticos de esquizofrenia, teniendo en cuenta el incremento de la incidencia del consumo de cannabis en todo el mundo. Esto sugiere que si el consumo de cannabis es un factor de riesgo, no sería de los más relevantes.

De cualquier forma, la evidencia experimental favorece la hipótesis del consumo precoz de cannabis como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos. Además, el consumo de cannabis puede modificar la clínica de la psicosis, se ha relacionado con más presencia de síntomas positivos y síntomas negativos menos prominentes, existiendo trabajos que apoyan un mejor estado cognitivo en los consumidores y otros que discrepan⁹.

La hipótesis de que el consumo de cannabis y la esquizofrenia comparten factores etiológicos comunes está aún abierta a debate. Ambos sucesos podrían ser producto de un mismo factor causal, relacionado en último término con las bases neurobiológicas compartidas por ambos fenómenos^{27, 28}. Un mecanismo común que podría tener su base en el SEC y su relación con la actividad dopaminérgica^{27, 28}. Esta hipotética etiología común no ha sido estudiada aún lo suficiente, pero podría indicar una predisposición a sufrir ambos fenómenos, con el consecuente solapamiento entre consumo y trastorno mental.

En relación con la vulnerabilidad genética existen resultados contradictorios con respecto a la posibilidad de que exista una interacción entre la exposición al cannabis durante la adolescencia y el polimorfismo de la COMT²⁹. Aunque existe una mayor evidencia a favor de esta asociación se requieren estudios de investigación adicionales.

Por último, hay otros factores que podrían estar asociados con el consumo de cannabis en edades tempranas y el desarrollo de psicosis como por ejemplo las experiencias traumáticas en la infancia⁹.

Por todas estas razones, e incluso si no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre si el consumo de cannabis en la etapa adolescente está directamente relacionado con la psicosis en la edad adulta, parece importante informar a las personas vulnerables de que el cannabis puede causar síntomas psicóticos agudos, especialmente en dosis altas.

Limitaciones

En primer lugar, es importante tener en cuenta que solo se revisaron los artículos en inglés y en español, lo que significa que los artículos de gran interés en otros idiomas pueden haber sido omitidos.

Por otro lado resulta compleja la definición del rango de edad infanto-juvenil. En nuestra revisión lo situamos entre los 12 y 19 años, de manera que artículos

relevantes pueden haber quedado excluidos por encontrarse fuera de las edades tomadas como criterio de inclusión.

Al mismo tiempo cada estudio tiene un diseño específico con características que pueden no ser comparables entre sí. Mientras los estudios retrospectivos sufren las limitaciones propias de los sesgos de recuperación de la información, los de carácter longitudinal subsanan esta carencia pero comparten con los anteriores la imprecisión en la medida de ciertas variables o en el control de factores contaminantes.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, se requiere una mayor investigación en este campo que permita ampliar el conocimiento sobre la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastornos psicóticos teniendo en cuenta posibles variables de confusión.

Conclusión

En los últimos años se ha producido un aumento de la evidencia a favor del importante papel del sistema endocannabinoide en la modulación de los procesos de desarrollo neurológico de los adolescentes. Por tanto, la exposición a cannabinoides exógenos durante la etapa infanto-juvenil podría alterar los procesos neuronales normales del neurodesarrollo adolescente, lo que llevaría a una predisposición a desarrollar trastornos psicóticos tan graves como la esquizofrenia, posiblemente relacionados con la disfunción GABAérgica y dopaminérgica.

Existen algunos adolescentes que son más susceptibles a los efectos pro-psicóticos del cannabis, posiblemente debido a una vulnerabilidad genética destacando un polimorfismo en el gen COMT.

Cuanto más temprana sea la edad de inicio del consumo de cannabis y cuanto mayor sea la frecuencia y / o la duración del uso, más sólida será la asociación con el inicio precoz de los síntomas psicóticos y con la gravedad de los mismos. Del mismo modo, se ha observado una relación directamente proporcional entre el contenido de THC y el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos.

En relación con lo anteriormente expuesto, el cannabis posiblemente no sea una causa necesaria o suficiente, sino que actúa amplificando la vulnerabilidad genética del individuo junto a otros factores de riesgo ambientales favoreciendo el desarrollo de trastornos psicóticos.

Frente a la evidencia encontrada, podemos recomendar la necesidad de desarrollar programas de prevención que permitan aumentar el conocimiento sobre los posibles riesgos del consumo de cannabis. Estos programas deben dirigirse en especial a la población más vulnerable, en este caso la población infanto-juvenil, en la que el consumo de cannabis puede tener consecuencias de mayor gravedad.

Bibliografía

1. Roncero C, Casas M. *Patología Dual: Fundamentos Clínicos y Terapéuticos*. 1th ed. Barcelona: Marge Books; 2016
2. Peralta-Martín V, Cuesta-Zurita M. Esquizofrenia y psicosis relacionadas. Manual de Psiquiatría [Internet]. 2009 [consultado 20 January 2019]. Disponible en: <https://psicovalero.files.wordpress.com/2014/11/manual-de-psiquiatria.pdf>
3. Eguíluz-Uruchurtu I, Segarra-Echebarría R. Introducción a la psicopatología. 3th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2013.
4. Asociación Estadounidense de psiquiatría. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5 th ed. Barcelona: Médica Panamericana; 2013
5. Herreros-Rodríguez Ó, Díaz-Atienza F. Urgencias derivadas de los trastornos psicóticos en población infanto-juvenil. Manual de urgencias en psiquiatría. 2018
6. Vallejo-Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 8th ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.
7. Neyra del Rosario A. Psicosis aguda y cannabis: ¿el primer paso hacia la psicosis persistente? .Espacio esquizofrenia. 2018; 1(2):25-26.
8. Fernández S, Fernández JR, Secades R, García P. Cannabis y Salud Mental. Actas Españolas de Psiquiatría. 2011; 39(3): 180-190.
9. Arias-Horcajadas F, Rentero-Martín D, Fernández-Artamendi S, Balcells-Oliveró M. Guías clínicas basadas en la evidencia. Comorbilidad psiquiátrica en adicciones. Socidrogalcohol. 2017.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [31 Octubre 2018]. Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2024. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/pnsd/estrategiaNacional/docs/180209 ESTRATEGIA_N.ADICCIONES_2017-2024_aprobada_CM.pdf
11. Hernández-Ramírez ME. Evaluación de un programa de prevención del consumo de sustancias psicoactivas para la infancia. Health and addictions. 2015; 15(1):67-78.
12. Harrison T, Fauci A. Harrison: Principios de medicina interna. 17th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
13. Jacobson M, Watts J, Boileau I, Tong J, Mizrahi R. A systematic review of phytocannabinoid exposure on the endocannabinoid system: Implications for psychosis. European Neuropsychopharmacology. 2019. [consultado 20 January 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22European+neuropsychopharmacology+%3A+the+journal+of+the+European+College+of+Neuropsychopharmacology%22%5BJournal%5D>

14. Parolaro D, Realini N, Vigano D, Guidali C, Rubino T. The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Experimental Neurology*. 2010; 224: 3-14.
15. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*. 2010; 135(11):507-511.
16. Wilson J, Freeman T, Mackie C. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018:121-128.
17. Malone D, Hill M, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 160(3):511-522.
18. Bagot K, Milin R, Kaminer Y. Adolescent Initiation of Cannabis Use and Early-Onset Psychosis. *Substance Abuse*. 2015; 36(4):524-533.
19. Shapiro G, Buckley-Hunter L. What every adolescent needs to know: Cannabis can cause psychosis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010; 69(6):533-539.
20. Levine A, Clemenza K, Rynn M, Lieberman J. Evidence for the Risks and Consequences of Adolescent Cannabis Exposure. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017; 56(3):214-225.
21. Roncero C, Palma-Álvarez R, Barrau V, Urbano N, Martínez-Luna N, Ortiz-Medina M et al. Early cannabis use and its relation to the development of psychiatric disorders: a review. *Salud mental*. 2017; 40(6):291-298.
22. Rubino T, Parolaro D, Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: A brief review of the preclinical evidence, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (2013). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.020>
23. Lodhi R, Wang Y, Rossolatos D, MacIntyre G, Bowker A, Crocker C et al. Investigation of the COMT Val158Met variant association with age of onset of psychosis, adjusting for cannabis use. *Brain and Behavior*. 2017; 7(11).
24. Griffith-Lendering M, Wigman J, Prince van Leeuwen A, Huijbregts S, Huizink A, Ormel J et al. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence-a TRAILS study. *Addiction*. 2012; 108(4):733-740.
25. Mustonen A, Niemelä S, Nordström T, Murray G, Mäki P, Jääskeläinen E et al. Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2018; 212(4):227-233.
26. Helle S, Ringen PA, Melle I, Larsen TK, Gjestad R, Johnsen E, et al. Cannabis use is associated with 3 years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N = 1119). *Schizophr Res*. 2016; 170(1):217–21.
27. Power R, Verweij K, Zuhair M, Montgomery G, Henders A, Heath A et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*. 2014; 19(11):1201-1204.
28. Verweij K, Abdellaoui A, Nivard M, Sainz Cort A, Ligthart L, Draisma H et al. Short communication: Genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017; 171: 117-121.
29. Mané A, Bergé D, Penzol M, Parellada M, Bioque M, Lobo A et al. Cannabis use, COMT, BDNF and age at first-episode psychosis. *Psychiatry Research*. 2017.

ANEXO. TABLA 1 Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

Referencia	Objetivo	Método	Resultados y conclusiones
<p>WILSON, J., <i>et al.</i>¹⁶ 2018</p>	<p>Resaltar la influencia que tienen los productos derivados del cannabis en la salud de los adolescentes. Destacar la necesidad de medidas políticas de prevención a medida que el comercio legal de cannabis continúa emergiendo en todo el mundo.</p>	<p>Búsqueda exhaustiva de literatura a través de PubMed, Google Scholar, y los archivos de los propios autores. La búsqueda involucró términos clave como "adolescencia", "Cannabis", "potencia del cannabis", y "cannabidiol". Esta revisión incluyó artículos escritos en inglés publicados en los últimos 15 años.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>Las variedades de cannabis varían mucho en la cantidad del principal componente psicoactivo THC, pudiendo aumentar el riesgo para los adolescentes a medida que aumentan las concentraciones del mismo. Los futuros programas de prevención deben tratar los distintos tipos de cannabis, la disponibilidad, los riesgos y los daños, para que los adolescentes dispongan de evidencia actualizada, lo que permite la prevención o el retraso del consumo de cannabis entre los más susceptibles a sus efectos perjudiciales.</p>
<p>MALONE, D.T., <i>et al.</i>¹⁷ 2010</p>	<p>Relación entre la exposición de los adolescentes a los cannabinoides y un mayor riesgo de ciertas enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia.</p>	<p>Revisión de investigaciones recientes sobre el sistema endocannabinoide y el consumo de cannabis durante la adolescencia como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>La evidencia epidemiológica sugiere que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para la esquizofrenia, mientras que el consumo de cannabis en individuos con una predisposición a la esquizofrenia provoca una exacerbación de los síntomas y un empeoramiento del pronóstico esquizofrénico. Al igual que con los adultos, definitivamente hay algunos adolescentes que son más susceptibles a los efectos psicóticos del cannabis, posiblemente debido a una vulnerabilidad genética, como un polimorfismo en el gen COMT.</p>

Referencia	Objetivo	Método	Resultados y conclusiones
<p>BAGOT, K.S., <i>et al.</i>¹⁸ 2015</p>	<p>Examinar la relación entre el inicio en la adolescencia de consumo regular de cannabis y el inicio de síntomas prodrómicos, primer episodio de psicosis y síntomas psicóticos en esos adolescentes que consumen cannabis con regularidad.</p>	<p>Se realizó la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, MEDLINE y PsycInfo encontrándose 17 artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en este estudio. Los estudios en esta revisión incluyen participantes que iniciaron el consumo de cannabis antes de los 18 años y tuvieron un primer episodio psicótico antes de los 25 años.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>El inicio del consumo de cannabis en la adolescencia se asocia de un modo dosis-dependiente con la aparición y la severidad de trastornos psicóticos y deterioro funcional. De manera que aquellos que inician el consumo en edades más tempranas y con frecuencias más altas, a pesar de demostrar un mejor funcionamiento social y cognitivo y probablemente menos síntomas negativos al inicio del estudio, tienen peor respuesta al tratamiento con una mayor carga de enfermedad.</p> <p>Estas asociaciones parecen más significativas en adolescentes con alto riesgo de desarrollar un trastorno psicótico.</p>
<p>SHAPIRO, G.K., <i>et al.</i>¹⁹ 2010</p>	<p>Explorar la relación entre el consumo de cannabis y el inicio de la psicosis, teniendo en cuenta que el cannabis es una sustancia muy utilizada, cada vez más aceptada socialmente, legalmente tolerada y consumida por individuos cada vez más jóvenes (población infanto-juvenil).</p>	<p>Esta revisión sintetiza los trabajos publicados considerados relevantes por el autor para la discusión sobre el cannabis y el inicio de la psicosis.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa.</p>	<p>La evidencia sugiere que, junto a otros factores, el cannabis es un factor de riesgo significativo en la etiología de la psicosis. Los adolescentes son más vulnerables al consumo de cannabis y, debido a su etapa de desarrollo mental, los efectos cognitivos son más pronunciados. Se piensa que el mecanismo es neuroquímico con un efecto mayor en aquellos con predisposición a desarrollar trastornos psicóticos.</p> <p>En la conclusión se plantea la importancia de desarrollar medidas políticas para evitar el consumo de cannabis especialmente en este grupo de población vulnerable.</p>

Referencia	Objetivo	Método	Resultados y conclusiones
<p>LEVINE, A., et al.²⁰ 2016</p>	<p>Examinar las posibles secuelas en adultos por la exposición al cannabis y los cannabinoides sintéticos en la adolescencia, a través de la evaluación de las cuatro esferas que probablemente se alteran con mayor frecuencia por el uso temprano de cannabinoides: cognición, funcionamiento emocional, riesgo de psicosis y adicción.</p>	<p>Se realizó una búsqueda en la literatura a través de PubMed, PsychInfo, y Google Scholar sin restricciones en cuanto a fecha de publicación. Los términos utilizados para la búsqueda fueron “adolescent,” and “adult,” and either “cannabis,” “marijuana,” “delta-9-tetrahydrocannabinol,” or “cannabinoid,” que luego se combinaron con uno o más de los siguientes términos: “deficit,” “impairment,” “alteration,” “long-term,” “persistent,” “development,” “maturation,” and “pubescent.”</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>Según los datos de la literatura actual, se encuentra una fuerte asociación entre la exposición temprana y frecuente al cannabis y los malos resultados cognitivos y psiquiátricos en la edad adulta, aunque todavía no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre si la exposición al cannabis por sí sola tiene un impacto negativo en el cerebro humano del adolescente. La investigación futura requerirá modelos animales y estudios longitudinales diseñados cuidadosamente, a fin de dilucidar toda la gama de posibles consecuencias adversas y a largo plazo de la exposición a cannabinoides en la adolescencia.</p>
<p>RONCERO, C., et al.²¹ 2017</p>	<p>Relacionar el uso temprano de cannabis con la posterior aparición de alteraciones psicopatológicas.</p>	<p>Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed hasta diciembre de 2016. Se encontraron 15 estudios longitudinales en adolescentes que relacionaban el uso de cannabis con alteraciones mentales; sólo cinco de ellos hacían una diferenciación clara entre inicio temprano <i>versus</i> tardío, por lo tanto fueron los seleccionados para el estudio.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>El uso de cannabis en edades tempranas podría llevar a presentar posteriormente trastornos mentales, sobre todo psicosis. Identificar el consumo de drogas en adolescentes y adultos jóvenes es una estrategia que puede influir en el establecimiento de planes de prevención para evitar y/o disminuir el riesgo de desarrollo de patología mental.</p>

Referencia	Objetivo	Método	Resultados y conclusiones
<p>RUBINO, T., et al.²² 2013</p>	<p>Determinar la relación existente entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el desarrollo de síntomas psicóticos.</p>	<p>Revisión narrativa de la evidencia preclínica en relación con el consumo de cannabis en la adolescencia y el desarrollo de trastornos psicóticos. Se incluyen los resultados más relevantes obtenidos en diferentes laboratorios, en los cuales se administraba THC a roedores en etapa adolescente con un seguimiento posterior de su comportamiento.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> revisión narrativa</p>	<p>En general, los datos preclínicos parecen apoyar la hipótesis de que la exposición de los adolescentes a los cannabinoides puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas similares a los psicóticos en la edad adulta, ya que interfiere con los eventos de maduración que ocurren en el cerebro del adolescente. Esto, eventualmente, conduce a alteraciones que afectan la conectividad cerebral y la funcionalidad similar a las presentes en pacientes esquizofrénicos.</p>
<p>LODHI, R.J., et al.²³ 2017</p>	<p>Investigar la asociación entre el genotipo COMT y el consumo de cannabis en la adolescencia en relación con la edad de aparición de la psicosis.</p>	<p>Se reclutaron 169 sujetos con psicosis. La edad de inicio de la psicosis, definida como la edad del diagnóstico DSM-IV se estableció mediante la entrevista clínica estructurada definida por DSM-IV. Los datos de consumo de cannabis se recolectaron mediante un cuestionario computarizado de autoinforme. El ADN se extrajo de la saliva y el genotipado del polimorfismo COMT Val158Met se realizó mediante los ensayos SNaPshot y TaqMan.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> estudio de casos y controles</p>	<p>El estudio muestra que, en aquellos que consumieron cannabis en edad infanto-juvenil, tener el genotipo rs4680 Val / Val podría asociarse con una edad más temprana de diagnóstico de psicosis, con el Val / Met una edad de diagnóstico ligeramente posterior y el Met / Met aún más tarde.</p> <p>En algunos individuos genéticamente vulnerables, el consumo de cannabis puede estar asociado con un tipo de enfermedad psicótica persistente.</p> <p><u>Conclusión:</u> los datos son indicativos de la necesidad de investigar más a fondo la asociación entre la variante COMT rs4680 y la edad de inicio de psicosis en el contexto del consumo de cannabis en adolescentes.</p>

Referencia	Objetivo	Método	Resultados y conclusiones
<p>GRIFFITH-LENDERING, M.F. H., <i>et al.</i>²⁴ 2012</p>	<p>Examinar la asociación longitudinal entre la vulnerabilidad para la psicosis y el uso de cannabis durante la adolescencia.</p>	<p>Este estudio investigó la relación longitudinal y bidireccional entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad a la psicosis, a través de autoformularios relacionados con el consumo de cannabis y problemas de pensamiento, sociales y de atención, en una muestra de 2120 adolescentes de la población general holandesa.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> analítico observacional prospectivo</p>	<p>Se observa una asociación significativa entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad para la psicosis en todas las evaluaciones. La vulnerabilidad a la psicosis en la adolescencia temprana predijo un posterior consumo de cannabis. Se sugiere que existe una asociación bidireccional causal entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad a la psicosis en adolescentes.</p>
<p>MUSTONEN, A., <i>et al.</i>²⁵ 2017</p>	<p>Examinar la asociación entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el riesgo de psicosis después de realizar un ajuste en relación a los síntomas prodrómicos y otros posibles factores de confusión.</p>	<p>Se recogió información sobre los síntomas prodrómicos de la psicosis y el consumo de cannabis mediante cuestionarios a adolescentes finlandeses entre los 15 y 16 años. Se realizó un seguimiento hasta los 30 años en relación con la aparición de trastornos psicóticos catalogados en el CIE-10, utilizando los registros nacionales.</p> <p><u>Tipo de estudio:</u> estudio de cohortes</p>	<p>El riesgo de psicosis fue elevado en las personas que habían consumido cannabis cinco veces o más (riesgo relativo, RR = 6.5, IC 95% 3.0–13.9). La asociación se mantuvo estadísticamente significativa incluso después de realizar el ajuste con los síntomas prodrómicos, el uso de otras sustancias y psicosis parental (HR = 3.0, IC 95% 1.1–8.0).</p>

