



Jueves 9 de febrero de 2012

Mesa redonda:
"Adolescencia"

Moderador:

Patricio José Ruiz Lázaro

CS Manuel Merino. Alcalá de Henares. Madrid

■ **Redes sociales: sus efectos sobre la salud**

Juan Carlos Diezma Criado

Técnico superior de Salud Pública. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Madrid

■ **Aspectos legales de la atención al adolescente**

Fernando León Vázquez

Médico de Familia. Grupo Lex Artis Somanfyc. CS Universitario San Juan de la Cruz. Pozuelo de Alarcón. Madrid

■ **Consumo de cannabis y psicosis**

Francisco Arias Horcajadas

Psiquiatra. Hospital Universitario Fundación Alarcón. Madrid

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Arias Horcajadas F. Consumo de cannabis y psicosis. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 21-36.

Consumo de cannabis y psicosis

Francisco Arias Horcajadas.

Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alarcón. Madrid.

farías1012@gmail.com

RESUMEN

El consumo de cannabis es altamente prevalente entre los jóvenes, existiendo controversia sobre los riesgos psicosociales de dicho consumo. De estos riesgos hay que destacar la posibilidad de que el cannabis sea un factor de riesgo de una enfermedad tan grave e incapacitante como la esquizofrenia. Se dispone de una serie de estudios de cohortes que apoyan la idea del consumo de cannabis como inductor de síntomas psicóticos y como factor precipitante de la esquizofrenia. Además, es una de las drogas de mayor consumo entre pacientes con trastornos mentales graves con efectos nocivos para la evolución de los mismos. La psicoterapia cognitivo-conductual y las estrategias motivacionales han demostrado su eficacia en esta población. Los casos clínicos destacan que la abstinencia de cannabis va a ser uno de los factores más relevantes en la evolución de la psicosis y que la mayoría de los clínicos optan por el uso de antipsicóticos atípicos para el manejo de estos cuadros, aunque tienen escasos efectos sobre el consumo. Como conclusión, consideramos que el consumo de cannabis está claramente asociado con la inducción de síntomas psicóticos y, probablemente, es un factor de riesgo de la esquizofrenia en personas con una vulnerabilidad genética o psicosocial, siendo necesarias medidas preventivas en los grupos de alto riesgo que son fundamentalmente los consumidores de grandes cantidades de cannabis y los que inician el consumo en la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

Existe la creencia bastante extendida de que el cannabis es una "droga blanda", con escasos efectos perjudiciales. La percepción de riesgo de la droga es muy baja, lo que favorece la extensión de su consumo. Sin embargo, cada vez se conoce más sobre sus efectos psiquiátricos perjudiciales. El consumo prolongado y de grandes cantidades de cannabis, principalmente cuando se inicia a una edad precoz, puede ocasionar psicosis. El consumo en jóvenes puede alterar el desarrollo cerebral y favorecer estos cuadros. Además, entre los pacientes con esquizofrenia, dicho consumo empeora el pronóstico.

Las personas que padecen esquizofrenia presentan el consumo frecuente de una gran variedad de drogas como son el tabaco, el alcohol, la cocaína y el cannabis. Al comparar este grupo de pacientes con muestras de personas sanas o con otros problemas mentales, uno de los consumos más destacados es el de cannabis. Así, al menos una cuarta parte de los pacientes con esquizofrenia se consideran consumidores habituales de cannabis, cifra muy superior a la observada en otras poblaciones. Este hecho ha llevado a hipotetizar que dicho consumo pueda tener un papel en la etiología de la esquizofrenia y, recientemente, han surgido múltiples datos apoyándolo.

Se han propuesto diversas explicaciones para justificar dicha frecuencia, así se han descrito mejoras en las alteraciones neurobiológicas propias de la esquizofrenia con el consumo de ciertas drogas, mejoras en algunos aspectos clínicos aunque empeoren otros, atenuación de efectos secundarios de los psicofármacos, mejoras en los déficits de habilidades sociales y en la integración social. Se ha propuesto que los cambios neurobiológicos propios de la esquizofrenia puedan favorecer el propio consumo, que las capacidades reforzantes de las drogas, fundamental en su potencial adictivo, difieran en los pacientes psicóticos respecto a otras personas. Por último, la explicación de mayor interés para la salud pública y con mayor soporte empírico, es el potencial del cannabis de poder causar una esquizofrenia. Vemos pues, que la relación entre psicosis y consumo de cannabis es compleja y no cabe una explicación única y simplista.

El descubrimiento de un sistema de neurotransmisión sobre el que actúan los cannabinoides ha llevado al desarrollo de múltiples investigaciones sobre sus funciones fisiológicas. Es un sistema relevante en el desarrollo cerebral y regulando funciones fundamentales como el apetito, el metabolismo energético, la analgesia, el control motor y diversos procesos neuroendocrinos y neurovegetativos. Pero, además, destaca el papel de este sistema modulador en el sistema de recompensa cerebral, en la regulación emocional y la respuesta al estrés. Se considera que su disfunción puede estar implicada en la etiopatogenia de una variedad de trastornos mentales incluyendo las psicosis y los trastornos adictivos. La disfunción primaria de este sistema o la secundaria debida al consumo continuado de cannabis puede así favorecer el desarrollo de una serie de trastornos mentales.

Cannabis sativa

La Cannabis sativa es una planta dioica, es decir, se distinguen plantas masculinas y femeninas. Ambas plantas tienen componentes psicoactivos, aunque se asocia con las plantas femeninas una mayor capacidad psicoactiva. Las mayores concentraciones de Δ^9 -THC (Tetrahidrocannabinol) se encuentran en los brotes florecidos y en menor cantidad en las hojas. Las semillas no tienen Δ^9 -THC. Los brotes y las hojas de la planta femenina secretan una resina que podría ser una reacción adaptativa para proteger la semilla del calor. El hachís hace referencia al producto obtenido de ese exudado resinoso con alta concentración de Δ^9 -THC. La variedad de la planta usada con fines recreativos tiene una concentración de Δ^9 -THC de 2-5%. Con las mejoras de cultivo (técnicas de cultivo hidropónico) y mejoras genéticas se han obtenido plantas con mayor concentración de Δ^9 -THC, de hasta un 20%. En Europa el consumo procede principalmente de la planta cultivada en Marruecos que pasa a través de España, por lo que España es el país con mayor número de incautaciones y también uno de los países de mayor consumo de cannabis.

En el cannabis se han identificado más de 400 sustancias diferentes, de las cuáles unas 60 pertenecen químicamente al grupo de los cannabinoides. El primer cannabinoide

aislado fue el cannabinal y posteriormente el cannabidiol, pero se observó que estos no eran los responsables de los efectos psicoactivos hasta que se caracterizó el Δ^9 -THC en 1964. El Δ^9 -THC y el cannabinal constituyen el 95% de los principios activos de la planta. El cannabidiol está poco presente en las plantas para consumo recreativo y se considera que puede contrarrestar algunos efectos del Δ^9 -THC, describiéndose efectos ansiolíticos y antipsicóticos. Por lo tanto, la proporción presente de Δ^9 -THC y cannabidiol en la planta puede ser relevante en las consecuencias psiquiátricas derivadas del consumo de cannabis.

Farmacología del cannabis

Los cannabinoides son muy liposolubles por lo que permanecen mucho tiempo en el organismo depositados en el tejido graso. Las vías fundamentales de administración son la respiratoria por su mayor rapidez de absorción y la vía oral que tiene bastante tradición (por ejemplo recetas con cannabis) a pesar de que por esta vía el THC está sometido a un bajo grado de absorción intestinal y un importante metabolismo de paso hepático. Con fines terapéuticos o de investigación se han utilizado las vías rectal, intravenosa, sublingual o intraocular.

El Δ^9 -THC se transforma en el hígado en 11-hidroxi- Δ^9 -THC que es un metabolito activo y después múltiples metabolitos inactivos (más de 80) como el ácido 11 nor- Δ^9 -THC-9 carboxílico que puede detectarse en orina. El 11-hidroxi- Δ^9 -THC puede alcanzar el cerebro más rápidamente que el Δ^9 -THC. El metabolismo hepático se lleva a cabo por el citocromo P450, fundamentalmente por las isoformas 2C9 y 3A. La vida media de eliminación es sobre 30 horas, pudiéndose detectar metabolitos en orina durante 2-4 semanas. El Δ^9 -THC atraviesa la placenta y pasa a la leche materna.

Sistema endocannabinoide

El descubrimiento de un sistema de neurotransmisión sobre el que actúan los cannabinoides es muy reciente pero ha llevado al desarrollo de múltiples investigaciones

sobre sus funciones fisiológicas y su potencial terapéutico, además de aclarar los mecanismos de actuación del cannabis. Se ha objetivado que es un sistema filogenéticamente antiguo y muy extendido. En 1990 se identificó el primer receptor cerebral cannabinoide y en 1994 el primer ligando endógeno, la anandamida.

En la actualidad están identificados dos receptores cannabinoides: el **CB1** presente fundamentalmente en cerebro pero se va conociendo su presencia en otros órganos. El receptor **CB2** se relacionó inicialmente con el sistema inmune pero, igualmente se va describiendo otras funciones distintas y una localización más generalizada, incluyendo el cerebro. En el cerebro el receptor CB1 se localiza principalmente en cerebelo y ganglios basales indicando un papel en la coordinación motora, en hipocampo con un papel en la memoria, en córtex en relación con la regulación de funciones cognitivas, en tálamo regulando mecanismos del dolor y las emociones o en hipotálamo regulando el apetito. Es un receptor ampliamente distribuido en el sistema nervioso. Los dos son receptores acoplados a proteínas G. Los dos ligandos endógenos principales son la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol. La anandamida es una molécula con una estructura química muy distinta de los cannabinoides, con menos afinidad receptorial que el Δ^9 -THC, siendo un agonista del receptor CB1. El 2-araquidonil-glicerol es más abundante e interacciona con receptores CB1 y CB2. Además se han descrito los mecanismos de síntesis y degradación de dichos endocannabinoides. La síntesis se produce a partir de precursores fosfolipídicos de la membrana celular y el catabolismo se realiza a través de las enzimas amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y monoacilglicerol lipasa.

Es un sistema de neurotransmisión que modula a muchos otros sistemas como el dopaminérgico y el de otras aminas cerebrales como serotonina y noradrenalina, a los sistemas gabaérgico, glutamatérgico y opioide.

Epidemiología

Los datos son muy variables respecto a la extensión del consumo de cannabis. La metodología es muy variable y

la población objeto de estudio igualmente. A la hora de valorar los resultados hay que tener en cuenta que se utilizan medidas muy dispares, como consumo en alguna ocasión a lo largo de la vida, varios consumos semanales, consumo habitual con distintos puntos de corte, consumo diario, consumo perjudicial o presencia de problemas asociados al consumo y, menos frecuentemente, dependencia de cannabis según los criterios diagnósticos presentes en la actualidad tipo DSM-IV y CIE-10.

Es la droga ilegal más usada en todos los países de nuestro entorno. Sobre un 60% de los estudiantes reconocen haber consumido cannabis en alguna ocasión y sobre un 20-25% en el último mes. La dependencia de cannabis a lo largo de la vida se estima en un 1.5-2.5%. La edad media de inicio en el consumo se calcula en torno a los 14.5 años.

Múltiples estudios coinciden en destacar la alta prevalencia de consumo y dependencia de cannabis en pacientes con esquizofrenia. Las drogodependencias más frecuentes en pacientes psicóticos son las de nicotina, alcohol y cannabis. Estas dos últimas afectan cada una a más de un 25% de estos pacientes, siendo la coocurrencia de las distintas dependencias lo habitual.

Algunos trabajos centrados en pacientes con primeros episodios psicóticos confirman estas cifras elevadas. Esto sugiere que el consumo de cannabis no es secundario a la toma de medicación antipsicótica ni que se consuma para alivio de los síntomas psicóticos.

CANNABIS Y PSICOSIS

Explicaciones sobre la relación entre consumo de cannabis y esquizofrenia

Existen varias hipótesis para explicar la relación entre consumo de cannabis y esquizofrenia:

La hipótesis de la automedicación sugiere que el consumo de drogas se produce para el alivio del malestar psíquico relacionado con el padecimiento de la psicosis o el alivio

de los efectos secundarios del tratamiento. Los estudios recientes cada vez dan menos sustento a esta hipótesis, sin embargo no puede descartarse que en un determinado porcentaje de pacientes esta explicación se ajuste bien a la realidad.

Frente a la hipótesis de la automedicación, basada en un modelo de refuerzo negativo, es decir, se intenta aliviar ciertas molestias presentes, se ha propuesto la hipótesis de la adicción primaria que sugiere que la adicción en sí mismo es un síntoma primario relacionado directamente con los procesos neuropatológicos de la esquizofrenia, procesos que favorecen el refuerzo positivo con el consumo y, por lo tanto, aumentan la vulnerabilidad al consumo de drogas.

Vulnerabilidad común para ambos trastornos. Es posible que las mismas disfunciones neurobiológicas o factores ambientales comunes predispongan a la esquizofrenia y al consumo de drogas. Una explicación alternativa es la hipótesis cannabinoide de la psicosis. El sistema cannabinoide endógeno (SEC) puede estar implicado en la producción de síntomas psicóticos (de forma directa o por interrelación con el sistema dopaminérgico), así como en el sistema de recompensa cerebral implicado en la adicción a drogas. Se han descrito diversos polimorfismos genéticos de este sistema relacionados con la dependencia de drogas y la esquizofrenia.

La hipótesis etiológica defiende que el consumo de cannabis por sí sólo provocaría una esquizofrenia. Esta teoría es la que ha recibido más sustento experimental en los últimos años en relación con la publicación de una serie de estudios de cohortes con resultados consistentes entre ellos. Uno de los hallazgos de estas cohortes que quisiéramos destacar es que cuando el consumo de cannabis era más precoz, el riesgo de psicosis era claramente superior. Dentro de esta, se podría incluir la hipótesis de la vulnerabilidad que sugiere que en individuos predispuestos para la psicosis, el consumo de cannabis la podría precipitar. La predisposición genética, la presencia de ciertas alteraciones neurobiológicas o una personalidad esquizoide previa junto al consumo de drogas con potencial psicomimético inducirían una

psicosis crónica que no se produciría o lo haría más tarde en ausencia de dicho consumo.

El consumo para mejorar la socialización del paciente psicótico. Es evidente que muchos pacientes psicóticos no excesivamente deteriorados consumen drogas para poder integrarse y mantener un grupo de amistades, teniendo en cuenta las dificultades en las relaciones interpersonales de estos pacientes. De esta forma, se observa que los psicóticos adictos tienen mejores habilidades sociales que los no adictos, aunque posteriormente su funcionamiento psicosocial empeore debido al propio consumo.

Relaciones entre cannabis y psicosis

Recientemente se ha producido una avalancha de información sobre la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia. La información procede fundamentalmente de las siguientes fuentes: estudios de cohortes que han investigado el consumo de cannabis como factor de riesgo de las psicosis, estudios clínicos valorando el efecto del consumo de cannabis en pacientes psicóticos y estudios experimentales sobre los efectos del cannabis en las psicosis. A esto hay que añadir la descripción del sistema cannabinoide endógeno y los datos sobre su posible implicación en las psicosis y en las adicciones.

En la relación entre psicosis y consumo de cannabis podemos afirmar que:

1. Un porcentaje elevado de esquizofrénicos consume cannabis.
2. El consumo de cannabis induce síntomas psicóticos, las denominadas psicosis inducidas e incrementa los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) de la esquizofrenia.
3. El consumo aumenta el riesgo de recaídas e ingresos por psicosis.
4. Existen menos síntomas negativos psicóticos (aplanamiento afectivo, embotamiento del pensamiento, aislamiento social) en los consumidores de cannabis.

Por otro lado, hay otros aspectos más controvertidos como es si el consumo de cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia. En relación con este tema, revisaremos las controversias existentes sobre si el consumo de cannabis puede adelantar la edad de inicio de una esquizofrenia, los posibles mecanismos biológicos por los cuáles el cannabis puede inducir una psicosis, la necesidad o no de una vulnerabilidad previa para la psicosis y su asociación con otros factores de riesgo de la esquizofrenia (personalidad previa, disfunciones neurobiológicas o adversidad social). Con la información disponible se podría sugerir que el cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia pero faltan por conocer que otros factores intervienen o modulan esa relación.

1. El consumo de cannabis induce síntomas psicóticos y psicosis agudas

Estudios epidemiológicos han constatado que el consumo de cannabis se ha asociado con la presencia de ideas delirantes y alucinaciones auditivas y visuales de carácter transitorio tras el consumo y se cita el trabajo clásico de Thomas¹ que detectó la presencia de ideas de persecución o alucinaciones auditivas en un 15% de consumidores de cannabis. En una entrevista a 571 estudiantes se observó que el consumo de cannabis se asoció con la presencia de experiencias psicóticas, controlando el efecto de otros posibles factores de confusión². Resulta interesante la revisión realizada sobre el uso de cannabis como antiemético donde se señaló que entre los efectos secundarios destacaba un 6% de alucinaciones y un 5% de ideas paranoides, frente al 0% en los grupos placebo³.

Bastantes estudios clínicos demuestran la inducción de psicosis agudas (es decir, presencia de delirios y alucinaciones no limitados al periodo de intoxicación) en relación con el consumo y, de esta forma, estos trastornos psicóticos inducidos por cannabis son cuadros aceptados en las nosologías actuales. Por un lado, se han descrito psicosis con presencia de síntomas confusionales y alucinaciones fundamentalmente visuales, en relación con el consumo de dosis elevadas de cannabis o de preparados de cannabis muy potentes. Por otro lado, el consumo de cannabis produce psicosis agudas indistinguibles de un episodio de psicosis funcional como la esquizofrenia. Hay

que destacar que sobre el 50% de estos diagnósticos de psicosis inducidas evolucionan a una esquizofrenia⁴.

2. El consumo de cannabis incrementa los síntomas positivos de la esquizofrenia

La mayoría de los autores observan un incremento de los delirios y las alucinaciones de los pacientes con esquizofrenia en relación con el consumo de cannabis. En un seguimiento realizado a 232 sujetos tras un primer episodio psicótico, se observó la presencia de más síntomas positivos en los consumidores de drogas, la mayoría consumidores de cannabis⁵. Igualmente, otros autores⁶ y un metaanálisis apoyan estos hallazgos⁷. De cualquier forma, hay otros estudios negativos. Posiblemente en pacientes clínicamente estables y en primeros episodios este efecto no sea tan visible.

3. El consumo de cannabis aumenta el riesgo de ingresos y recaídas por psicosis

El consumo de cannabis es un factor de riesgo establecido para las recaídas en pacientes con esquizofrenia: por un lado, empeora el cumplimiento terapéutico, pero también incrementa el riesgo al controlar estadísticamente por dicho incumplimiento⁸. Algunos autores han señalado que cuando existe un buen cumplimiento terapéutico, el efecto de cannabis sobre las recaídas es más destacado⁹. El riesgo es mayor que para otras drogas¹⁰. Además el consumo repercute negativamente en la respuesta al tratamiento¹¹.

4. El consumo de cannabis se asocia con menos síntomas negativos en la esquizofrenia

Un tema más controvertido hace referencia a sí los psicóticos consumidores de cannabis presentan menos síntomas psicóticos negativos. Algunos autores apoyan una menor presencia de estos entre los adictos o, al menos, con menos intensidad. Nosotros también observamos una menor gravedad de los síntomas negativos en los dependientes de cannabis, aunque señalamos un posible efecto diferencial del efecto de cada droga, así el de alcohol se asoció con una mayor presencia de estos¹². En

la mayoría de los trabajos no se considera este posible efecto diferencial y dado la frecuente coocurrencia de estos consumos, esto podría explicar en parte los resultados divergentes. Otros trabajos observan mayor presencia de síntomas negativos en experimentos con la administración de THC¹³.

Dos metaanálisis confirman la menor presencia de síntomas negativos^{7, 14}, aunque no pueden establecer conclusiones sobre el tipo de relación, es decir, si el consumo alivia síntomas negativos o, si por el contrario, como parece más plausible son los psicóticos con mejor funcionamiento psicosocial y mayores habilidades sociales, es decir, con menos síntomas negativos, los que se implican más en el consumo.

5. El consumo de cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia

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

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

- **Fuerza de la asociación.** Cuanto mayor es la asociación de una enfermedad con un factor de riesgo, mayor es la posibilidad de que la relación sea causal. Esta fuerza de asociación se mide con la odds ratio (OR).
- **Secuencia temporal.** El factor de riesgo debe preceder al comienzo de la enfermedad. A veces no es fácil establecerlo por el periodo de inducción de la enfermedad, como es el caso de la esquizofrenia, en la cuál desconocemos cuando podemos hablar realmente de su inicio.
- **Efecto dosis-respuesta.** La observación de que la frecuencia de enfermedad se incrementa con la dosis, tiempo y nivel de exposición, proporciona mayor apoyo a la interpretación causal.

- **Consistencia.** Valora que los resultados de la asociación sean constantes y se repitan entre los diversos estudios.
- **Coherencia o plausibilidad biológica.** Valora si la hipotética relación tiene sentido en el contexto de los conocimientos científicos y biológicos del momento, si es así existen más argumentos para aceptar una interpretación causal.
- **Especificidad de la asociación.** Valora si el factor estudiado está asociado sólo con una enfermedad. La especificidad de una asociación apoya la interpretación causal.
- **Evidencia experimental.** La demostración experimental es la prueba causal por excelencia, pero en muchos casos no es posible realizarla por cuestiones éticas. No es realizable desde el punto de vista ético la asignación aleatoria de unos sujetos a la administración crónica de cannabis para evaluar si el resultado es de una esquizofrenia o no.

5.1. El consumo de cannabis adelanta la edad de inicio de la esquizofrenia

Respecto a sí el consumo de cannabis se asocia a una edad de inicio de la esquizofrenia más precoz, los primeros datos fueron controvertidos, fundamentalmente por la dificultad en identificar la edad de inicio de la esquizofrenia y dado que la mayoría de los estudios fueron retrospectivos. Los trabajos más recientes, prospectivos y metodológicamente más potentes son consistentes en señalar el adelanto en el primer episodio psicótico entre los consumidores.

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

En los últimos años se han publicado un número importante de estudios de cohortes apoyando una relación causal entre consumo de cannabis y psicosis.

El trabajo pionero fue publicado en Lancet en 1987 por Andreasson *et al.*¹⁵ que fueron los primeros en sugerir

que dicho consumo podría ser un factor etiológico de la esquizofrenia. Los autores entrevistaron a 45.570 soldados, a los que le preguntaron sobre el consumo de cannabis. Un 9.4% de la muestra fueron considerados consumidores. Un 1.7% se clasificaron como altos consumidores. Realizaron un seguimiento de 15 años, momento en el cual valoraron ingresos con el diagnóstico de esquizofrenia obtenido de un registro nacional sueco de ingresos. Calcularon un riesgo relativo (RR) de 2.4 de riesgo de ingresos por esquizofrenia en aquellos que eran consumidores, cifra que se elevaba a 6 en el grupo de altos consumidores, señalando un efecto dosis dependiente. Cuando se calculó el RR ajustado por otros factores de confusión para el grupo de altos consumidores, este se redujo de forma relevante a 2.3 (IC: 1-5.3). El estudio fue criticado por no ajustar por la presencia de otros consumos o por la personalidad previa, además no había datos sobre consumo reciente y la asociación no era específica pues más de la mitad de los altos consumidores presentaban diagnósticos distintos de la psicosis (neurosis y trastornos de personalidad). Los autores concluyeron que el consumo de cannabis puede ser un factor estresante que precipita la esquizofrenia en sujetos vulnerables.

Esta cohorte sueca fue reevaluada a los 27 años¹⁶ en el trabajo posiblemente más potente desde el punto de vista metodológico respecto a la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia. Estos autores evaluaron una muestra de 50.087 sujetos. Consideraron las críticas del trabajo previo y controlaron el efecto por otros consumos y rasgos de personalidad previos. Detectaron un 1.4% de esquizofrenias en el grupo de consumidores frente a un 0.6% en los no consumidores. Las OR ajustadas fueron de 1.5 para la presencia de cualquier consumo y de 3.1 (IC: 1.7-5.5) para el grupo de altos consumidores, observando por lo tanto un efecto dosis dependiente y una asociación significativa sobre todo para los consumidores más intensos, aunque con una fuerza de asociación moderada. La fracción atribuible poblacional que obtienen es del 13%, es decir, el porcentaje en que disminuiría la incidencia de esquizofrenia si se suprimiera el consumo de cannabis en la población. Los autores concluyen que el consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente para la esquizofrenia.

Simultáneamente se publicó los datos de la cohorte Dunedin¹⁷. La muestra era de 1037 sujetos. Se valoraba la existencia de síntomas psicóticos a la edad de 11 años como medida de vulnerabilidad a la esquizofrenia, el consumo de cannabis a los 15 y 18 años y se realizaba una entrevista estandarizada a los 26 años. Observan que el consumo de cannabis se asocia con mayor riesgo de psicosis a los 26 años. Nosotros destacaríamos de este trabajo que el consumo más precoz de cannabis se asocia con el mayor riesgo de síntomas psicóticos.

El estudio Nemesis fue realizado con una cohorte holandesa¹⁸. Se evaluaron 4045 sujetos sin psicosis y 59 psicóticos y se realizó un seguimiento de 3 años. El consumo basal de cannabis predijo la presencia de síntomas psicóticos, la gravedad de la psicosis y la necesidad de cuidados por psicosis, en este último caso la OR fue tan elevada como de 12 (IC: 2.2-64.3). El efecto fue dosis dependiente. Los autores señalaron que el 80% de los casos de psicosis se asociaban a la exposición al cannabis y a la vulnerabilidad a la psicosis de forma conjunta y que tenía más efecto el consumo basal que el consumo reciente de cannabis. Los autores concluyen que el cannabis incrementa el riesgo de psicosis y empeora el pronóstico.

En otro estudio de cohortes llevado a cabo en Nueva Zelanda¹⁹ se realizó un seguimiento de 1265 niños y se les valoró a los 18 y 21 años. Los autores observaron que la dependencia de cannabis se asociaba con mayor porcentaje de síntomas psicóticos a los 18 y 21 años, ajustado por múltiples factores de confusión. La OR ajustada fue de 1.8 (IC: 1.2-2.6).

En la cohorte realizada en Munich²⁰ se realizó una entrevista clínica a 2437 jóvenes de entre 14 y 24 años y un seguimiento de 4 años. El uso de cannabis en más de 5 ocasiones incrementó el riesgo de síntomas psicóticos (OR ajustado de 1.5 (IC: 1.1-2.1)). Se observó un efecto dosis dependiente. El efecto fue mayor con una predisposición a la psicosis. Así la diferencia de riesgo entre consumidores y no era de 5.6% en el grupo de no predispuestos para la psicosis y de 23.8% para los predispuestos para la psicosis, es decir, había una interacción entre consumo y dicha predisposición.

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

- Existe asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, aunque la fuerza de la asociación es leve o moderada. Se ha calculado una OR promedio alrededor de 2.
- Existe una secuencia temporal que va de consumo de cannabis a psicosis, aunque no está bien controlada la existencia de síntomas prodromáticos dada la dificultad de valorarlos.
- Existe una relación dosis-respuesta evidente y temporal, así el consumo más precoz de cannabis lleva a un mayor riesgo de psicosis.
- Hay bastante consistencia entre los distintos estudios.
- Como veremos a continuación existe una plausibilidad biológica.
- Posiblemente la asociación no es específica entre consumo de cannabis y psicosis. Cada vez se disponen de más datos que apoyan una relación del consumo de cannabis con otros trastornos mentales.

5.3. Aspectos controvertidos de la teoría etiológica

Uno de los inconvenientes más citados contra la teoría etiológica es la falta de aumento de incidencia reciente de la esquizofrenia a pesar del evidente incremento del consumo de cannabis. Así, analizando varias cohortes australianas desde la década de los 40, se hace patente dicho incremento en el consumo sin que ocurra lo mismo con las cifras de esquizofrenia²¹. Igualmente se comenta que la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas con diferencias en el consumo de cannabis. De cualquier forma, hay datos que justifican esa aparente contradicción. Se ha descrito un aumento en la incidencia de esquizofrenia en ciertas áreas marginales donde existe mayor consumo de cannabis, que se va pasando de una similitud de prevalencia de esquizofrenia por sexos a un predominio en el varón que tiene mayor consumo que la mujer y, que posiblemente sí que hay

diferencias en las cifras de prevalencia de esquizofrenia entre distintas culturas.

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

De cualquier forma, la gran incógnita que nos queda es que no podemos descartar que exista un tercer factor asociado con el consumo de cannabis y la esquizofrenia que actúe como factor de confusión. No puede descartarse que exista una disfunción neurobiológica que predisponga al consumo y a la psicosis, que haya una asociación con una personalidad premórbida común (múltiples trabajos observan una asociación entre consumo de cannabis y esquizotipia), que existan factores sociales desfavorables como factores de riesgo de ambos o la presencia de trastornos conductuales infantiles que predispongan a ambos. Así, el consumo podría estar indicándonos una vulnerabilidad a la esquizofrenia o ser una manifestación precoz de la misma.

La mayoría de autores defienden que el consumo es un factor de riesgo en sujetos vulnerables para la psicosis y esa vulnerabilidad puede ser biológica o psicosocial. Como hemos visto cuando se han considerado algunos indicadores de vulnerabilidad como antecedentes familiares o presencia de síntomas prodrómicos, el consumo de cannabis tenía mayor riesgo de producir esquizofrenia que en los sujetos sin dichos factores de vulnerabilidad^{18, 20, 22}. En una revisión sobre este tema se refiere que la vulnerabilidad es necesaria, si se considera la extensión del consumo de cannabis y, sin embargo, el incremento moderado en el riesgo de esquizofrenia y la falta de aumento evidente de su incidencia²³.

5.4. Plausibilidad biológica

Con los conocimientos actuales disponemos de posibles mecanismos biológicos que expliquen la inducción de

psicosis por el consumo de cannabis. Fundamentalmente se centrarían en dos vías: el consumo de cannabis interacciona con el sistema dopaminérgico y favorece la inducción de psicosis o el sistema cannabinoide endógeno está implicado en la fisiopatología de la psicosis. Sabemos que el THC interacciona con el sistema dopaminérgico mesolímbico y este sistema está implicado en la psicosis. Por otro lado, van surgiendo múltiples datos experimentales que apoyan un papel del sistema cannabinoide en la patogenia de la psicosis, estos los podemos dividir en:

- Estudios genéticos: observan una asociación de la esquizofrenia con variantes genéticas de este sistema²⁴.
- Estudios postmortem: observan mayor densidad de receptores CBI en cortex de esquizofrénicos²⁵.
- Estudios neuroquímicos: observan niveles elevados de anandamida (un cannabinoide endógeno) en LCR²⁶.
- Estudios cognitivos: los agonistas CBI producen efectos cognitivos y perceptivos similares a los observados en la psicosis²⁷.
- Estudios farmacológicos: la administración intravenosa de THC a sujetos sanos y esquizofrénicos produce síntomas positivos, negativos y cognitivos similares a la psicosis^{13, 28}, apoyando la denominada hipótesis cannabinoide de la esquizofrenia.

Nosotros hemos estudiado varios polimorfismos de genes relacionados con el sistema cannabinoide, en un grupo de sujetos esquizofrénicos no consumidores, un grupo de psicóticos consumidores de cannabis, un grupo de consumidores de cannabis no psicóticos y un grupo control de sujetos sanos, observando diferencias en algunos de estos polimorfismos exclusivamente entre el grupo de psicóticos consumidores frente al grupo control. Esto sugiere que una vulnerabilidad genética a nivel del sistema cannabinoide puede favorecer la inducción de cuadros psicóticos en consumidores de cannabis.

6. Tratamiento de la dependencia de cannabis y los trastornos psicóticos asociados

Existe un bajo porcentaje de adictos al cannabis que solicitan tratamiento para su adicción. En muchas ocasiones, la demanda de ayuda coincide con la aparición de un trastorno mental grave en relación con dicho consumo. La escasa demanda de tratamiento se explica en parte por la escasa percepción de riesgo sobre el consumo y, por otro lado, estos no se identifican con el resto de adictos que acuden a los dispositivos asistenciales especializados. El tratamiento ha de realizarse de manera conjunta para la dependencia y los trastornos mentales comórbidos, aunque vamos a separar la información procedente para cada uno de estos.

6.1. Tratamiento de la abstinencia y dependencia de cannabis

Aunque se dispone de un buen número de trabajos valorando intervenciones psicoterapéuticas para la dependencia de cannabis, hay una considerable escasez de ensayos clínicos investigando intervenciones farmacológicas para la dependencia y los trastornos mentales comórbidos, por lo que la información al respecto va a proceder de estudios no experimentales.

La abstinencia al cannabis ha sido una entidad muy discutida y, de esa forma, no aparece en la clasificación diagnóstica DSM-IV, aunque sí aparecerá en el DSM-V, tras haberse descrito las características principales de dicho síndrome (tabla 1). La controversia se ha debido a que con frecuencia este cuadro no se presenta o es muy leve debido a la eliminación lenta del Δ^9 -THC del organismo. Sin embargo, el cuadro se describe en más del 50% de los consumidores intensos o en el 15% de los consumidores regulares y, en algunas ocasiones, con una clínica muy florida.

Como hemos señalado, existen bastantes trabajos investigando la eficacia de distintas intervenciones psicoterapéuticas en la dependencia de cannabis, destacando los dos ensayos clínicos más importantes respecto al tamaño muestral obtenido: el Marijuana Treatment Project³⁰ y el Cannabis Youth Treatment³¹. Igualmente existe una

Tabla 1. Criterios propuestos para el síndrome de abstinencia a cannabis

Síntomas comunes

- Rabia o agresividad
- Pérdida de apetito o peso
- Irritabilidad
- Nerviosismo/ansiedad
- Inquietud
- Insomnio, incluyendo pesadillas.

Síntomas menos frecuentes o equívocos

- Escalofríos
- Humor deprimido
- Dolor abdominal
- Temblor
- Sudoración

Fuente: Budney AJ, et. al²⁹.

revisión de la base de datos Cochrane sobre la eficacia de estos tratamientos³². Las conclusiones fundamentales son: las intervenciones psicoterapéuticas son eficaces en la dependencia de cannabis, las más estudiadas son las estrategias motivacionales y las técnicas cognitivo-conductuales que se mostraron superiores a los grupos control, aunque no hay datos que indiquen la superioridad de una sobre otra, tampoco sobre la duración de la terapia necesaria o los factores predictores de mejor o peor evolución. En general, los dependientes más graves requerirán de intervenciones más intensas y prolongadas en el tiempo. También se destaca la baja adherencia a los tratamientos y las frecuentes recaídas.

Respecto a las intervenciones farmacológicas para la abstinencia y dependencia de cannabis hay una escasez de datos procedentes de ensayos clínicos, muy inferior a los datos existentes para otras adicciones. Por un lado, se han investigado fármacos útiles para otros trastornos mentales y adictivos y, por otro lado, fármacos que actúan específicamente sobre el sistema cannabinoide.

Entre los ansiolíticos, se ha estudiado la buspirona con resultados negativos. Entre los antidepresivos, se han investigado la nefazodona (ya retirada del mercado), el bupropion, la mirtazapina o la fluoxetina con resultados

igualmente negativos. Respecto a los anticomiciales, los resultados con valproato en ensayos clínicos aleatorios han sido negativos. Desconocemos de datos para otros anticomiciales como carbamazepina, oxcarbacepina, gabapentina, topiramato y pregabalina, que podrían tener una utilidad como lo sugiere la experiencia clínica.

El uso de antagonistas opiáceos como la naltrexona, utilizada en la dependencia de opiáceos y de alcohol, ha dado resultados controvertidos y variados en la dependencia de cannabis. Los efectos de la naltrexona son variables dependiendo de la dosis de esta y de la exposición al cannabis, por lo que no se puede recomendar su uso en la actualidad.

En este momento, los datos más positivos proceden de los ensayos con fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide. El cannabidiol que puede revertir los efectos reforzantes del THC se ha sugerido como un potencial tratamiento³³, la nabilona, un agonista cannabinoide sintético, se ha investigado en 6 consumidores³⁴ y, principalmente, el dronabinol, el THC sintético administrado vía oral, se ha considerado que podría ser el equivalente de la metadona en el caso de la dependencia de opiáceos. Este producto se ha mostrado superior al valproato y al placebo en mejorar los síntomas de abstinencia y disminuir el consumo de cannabis, aunque queda por aclarar su posible potencial de abuso o sus posibles efectos adversos psicomiméticos^{35, 36}. Otra alternativa es la utilización de antagonistas cannabinoideos como el rimonabant, ya retirado del mercado por efectos psíquicos adversos, o el taranabant, que bloquean los efectos del THC y se han investigado en otras adicciones como al tabaco, alcohol o cocaína.

6.2. Tratamiento de los trastornos psicóticos asociados al consumo de cannabis

Existe la creencia de que el consumo de cannabis en la esquizofrenia es muy persistente y que las intervenciones terapéuticas son poco eficaces, lo que lleva a un nihilismo terapéutico. Sin embargo, aunque efectivamente la evolución de dicho consumo es más desfavorable que en los adictos no psicóticos, está descrito que un porcentaje

importante abandona el consumo, sobre todo tras un primer episodio psicótico, de ahí la importancia de intervenir sobre dicho consumo³⁷. Además la evolución del consumo de cannabis va a ser uno de los principales factores que va a determinar la de la psicosis y si se consigue la abstinencia de estos sujetos, su curso posterior se va a asemejar a la evolución más favorable de los psicóticos no consumidores³⁸. Dicho consumo, además, puede favorecer una peor respuesta al tratamiento antipsicótico.

El tratamiento ha de ser conjunto de la psicosis y la dependencia, con el objetivo de intentar la abstinencia total por lo previamente comentado, con mayor énfasis tras un primer episodio psicótico. Habrá que establecer medidas para mejorar la adherencia terapéutica, una de las principales dificultades en el tratamiento de estos pacientes, con medidas de supervisión del tratamiento, fármacos con posologías sencillas o inyectables de larga duración y técnicas psicoeducativas y motivacionales.

La psicoterapia cognitivo-conductual y las estrategias motivacionales han demostrado su eficacia en esta población³⁹. Por el contrario, hay pocos ensayos clínicos farmacológicos. Habitualmente el consumo de drogas es criterio de exclusión de los ensayos clínicos con antipsicóticos. Los casos clínicos destacan que la abstinencia de cannabis va a ser uno de los factores más relevantes en la evolución de la psicosis y que la mayoría de los clínicos optan por el uso de antipsicóticos atípicos para el manejo de estos cuadros⁴⁰.

La clozapina es el antipsicótico del que se dispone de más información procedente de investigación básica y clínica apoyando su utilidad en este subgrupo de psicóticos adictos. Además de estar demostrada su eficacia como antipsicótico y para cuadros psicóticos resistentes, se ha descrito su efecto sobre el descenso en el consumo, siendo superior en este sentido a otros antipsicóticos atípicos. Como mecanismos se han propuesto su acción sobre el sistema glutamatérgico, el corregir una supuesta disfunción del circuito de recompensa o su diferente afinidad y velocidad de disociación sobre receptores D2, además de posibles modificaciones sobre receptores cannabinoideos. Las principales limitaciones son sus efectos

secundarios, mal tolerados en esta población, la necesidad de controles hematológicos y las posibles interacciones con otras drogas que puedan consumir estos adictos.

Sobre el resto de antipsicóticos existen numerosas publicaciones pero la mayoría de escasa calidad metodológica. La información se puede dividir en los siguientes apartados:

1. Los datos procedentes de la investigación básica sugieren que los antipsicóticos atípicos son superiores a los típicos (ejemplo el haloperidol) en corregir las alteraciones inducidas por THC.
2. Estudios comparando antipsicóticos típicos y atípicos. La mayoría son estudios abiertos consistentes en el cambio de un antipsicótico típico a uno atípico que sugieren la mayor efectividad de los atípicos.
3. Estudios abiertos con antipsicóticos atípicos. Hay diversos estudios con quetiapina, risperidona y olanzapina, pero no con el resto de antipsicóticos atípicos, sin datos concluyentes.
4. Estudios comparando antipsicóticos atípicos. Son escasos, habitualmente comparando olanzapina con risperidona y señalando similar eficacia antipsicótica y escasa repercusión sobre el consumo.

Se han investigado fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide como antipsicóticos, los cuáles podrían resultar de interés para los adictos psicóticos. Los antagonistas cannabinoideos como el rimonabant, ya retirado del mercado, se investigó en dos ensayos clínicos aleatorios frente a placebo, con escasa eficacia⁴¹⁻⁴² y el cannabidiol presentó resultados controvertidos en varias series de casos⁴³ y datos positivos en un ensayo clínico frente a amisulpride cuyos resultados no han sido publicados aún.

Por lo tanto, la abstinencia de cannabis se asocia claramente con un mejor pronóstico de la psicosis. La terapia cognitivo-conductual y la entrevista motivacional son las que disponen de mayor evidencia científica para su uso en estos pacientes. Los antipsicóticos atípicos serán de elección para el control de los síntomas psicóticos pero con efectos escasos sobre el consumo. Por último, aún

no se dispone de información suficiente para valorar la utilidad de los fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide para los psicóticos adictos al cannabis.

CONCLUSIONES

A partir de los datos de los estudios epidemiológicos mencionados, han surgido dos posiciones: por un lado, autores como McLeod *et al.*⁴⁴ que en un artículo publicado en *Lancet* sugieren que no hay evidencia suficiente para apoyar una relación casual entre psicosis y consumo, basándose en la ausencia de un incremento en la incidencia de esquizofrenia a pesar del claro incremento reciente en el consumo de cannabis y en que no pueden descartarse la presencia de factores de confusión comunes a ambos trastornos como puede ser la adversidad psicosocial. Por otro lado, una mayoría de autores^{45,46} y los autores de los distintos estudios epidemiológicos mencionados^{2,16-20,22} defienden que con la información disponible existe un claro papel causal del consumo de cannabis para la inducción de esquizofrenia, aunque con algunos matices diferenciales. La mayoría de los autores referidos consideran que no existe evidencia empírica para apoyar el consumo como automedicación de la psicosis, dado que en las cohortes estudiadas la direccionalidad ha sido siempre desde el consumo a la presentación de la psicosis. Respecto a la hipótesis causal, se diferencian dos posturas, una más extrema sugiere que el consumo de cannabis puede producir una esquizofrenia que no se presentaría sin dicho consumo. Consideramos que esta conclusión no puede mantenerse con la evidencia disponible. La mayoría de los autores defienden el papel causal en sujetos con alguna vulnerabilidad previa para desarrollar psicosis. Postura que consideramos más acorde con la información disponible. Quedaría por definir que factores genéticos o ambientales favorecen la precipitación de la psicosis por el consumo pero van surgiendo datos en esa línea.

En diversas revisiones realizadas recientemente se apoya dicha vulnerabilidad. La necesidad de una vulnerabilidad explicaría la ausencia de un incremento evidente de la incidencia de esquizofrenia o el hecho de que sólo una minoría de consumidores de cannabis desarrolle esquizo-

frenia. Según Hall²³ la interacción entre consumo de cannabis y vulnerabilidad para la psicosis explicaría que el riesgo de psicosis en consumidores sólo esté incrementado en dos a tres veces, que no haya un incremento en la incidencia de psicosis en paralelo con el incremento del consumo y, por último, que la edad de inicio de la esquizofrenia sea más precoz en los consumidores de cannabis. Diversos datos apoyan dicha hipótesis, así en el estudio de Henquet *et al.*²⁰ observan un mayor incremento del riesgo de psicosis tras el consumo de cannabis en aquellos con una historia familiar de psicosis o con la presencia de experiencias psicóticas subclínicas previamente. En el trabajo de Verdoux *et al.*² se señala una mayor presencia de síntomas psicóticos tras el consumo en sujetos más vulnerables como sugieren la presencia de síntomas psicóticos previos. En las cohortes referidas se han perfilado como sujetos más vulnerables al desarrollo de psicosis tras el consumo de cannabis a los que inician el consumo durante la adolescencia¹⁷, aquellos que tenían algún síntoma psicótico previo^{18, 20} o mayor riesgo genético por la presencia de una historia familiar de psicosis²⁰. Además se van detectando algunos posibles factores genéticos sugerentes de una mayor vulnerabilidad, como un polimorfismo de la enzima COMT (Catecol-O-Metiltransferasa) que parece favorecer los efectos psicomiméticos del cannabis. En dicha vulnerabilidad a la psicosis pueden intervenir algunos cambios del sistema cannabinoide. Queda por determinar como puede intervenir dicho sistema en la fisiopatología de la psicosis, las interacciones entre este sistema y el sistema dopaminérgico y como el consumo de cannabis puede modificar dichos sistemas para favorecer el desarrollo de psicosis.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 1996;42:201-7.
2. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Toumier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* 2003; 33:23-32.
3. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001;323:16-21.
4. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Jorgensen PM. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatr.* 2005;187:510-5.
5. Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, van der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002;54:243-51.
6. Margoless HC, Negrete JC, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res.* 2006;83:65-75.
7. Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ. Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res.* 2006;86:251-5.
8. Arias F, Sánchez S, Padín JJ. Consumo de drogas y riesgo de recaída en la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica.* 2002;9:63-7.

9. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res*. 2002;54:253-64.
10. Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39:97-105.
11. Kumra S, Thaden E, DeThomas C, Kranzler H. Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2005;73:369-71.
12. Arias F, Sánchez S, Padín JJ. Relevancia del consumo de drogas en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30:65-73.
13. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 2005;57:594-608.
14. Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med*. 2006;36:431-40.
15. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2:1483-6.
16. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325:1199.
17. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325:1212-3.
18. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:319-27.
19. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT, Madden PA. Early reactions to cannabis predict later dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1033-9.
20. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330:111.
21. Degenhardt L. The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychol Med*. 2003;33:3-6.
22. Verdoux H, Toumier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res*. 2005;79:69-75.
23. Hall W. Is cannabis use psychotogenic? *Lancet*. 2006;367:193-5.
24. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, et al. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7:515-8.
25. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Progr Neuropsychopharm Biol Psychiatry*. 2004;28:355-60.
26. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, et al. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res*. 2007;94:29-36.

27. Arguello PA, Jentsch JD. Cannabinoid CBI receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;177: 141-50.
28. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, *et al*. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol*. 2004;29:1558-72.
29. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1967-77.
30. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:455-66.
31. Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, *et al*. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abuse Treat*. 2004;27:197-213.
32. Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.:CD005336.DOI:10.1002/14651858.CD005336.pub2
33. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1879-85.
34. Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and Δ^9 -THC in humans discriminating Δ^9 -THC. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116: 86-92.
35. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86:22-9.
36. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zurbaran C, *et al*. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:158-70.
37. Wisdom JP, Manuel JI, Drake RE. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. *Psychiatr Serv*. 2011;62: 1007-12.
38. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P, Ibáñez B, *et al*. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophr Bull*. 2011;37:631-9.
39. Bonsack C, Gibellini Manetti S, Favrod J, Montagrin Y, Besson J, Bovet P, *et al*. Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2011;80:287-97.
40. Arias F, Ramos JA (Coordinadores). Casos clínicos en psiquiatría relacionados con el consumo de cannabis. Madrid: Sociedad Española de Investigación en cannabinoides; 2008.
41. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W. Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:975-84.
42. Kelly DL, Gorelick DA, Conley RR, Boggs DL, Linthicum J, Liu F, *et al*. Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: a randomized, double-blind, pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:86-91.

43. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2009;23:979-83.
44. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363:1579-88.
45. de Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Med Sci Monit.* 2005;11:355-8.
46. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction.* 2004; 99:425-30.