

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS DEL CONSUMO DE CANNABIS

Coordinador

José Antonio Ramos Atance

ISBN: 978-84-690-3742-3

Depósito Legal: M-5370-2007

Edita:

Sociedad Española de investigación en cannabinoides (SEIC)

Dpto. Bioquímica. Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid

28040 Madrid

Imprime:

Reprografía Digital y Servicios CEMA,S.L.

C/ Resina, 13-15, nave 2-5 Madrid 28021.

Todos los derechos reservados. Este libro no podrá ser reproducido por ningún medio, ni total ni parcialmente, sin el previo permiso escrito del autor y del editor.

Índice

Prólogo	5
Introducción	7
Capítulo 1. Efectos producidos por el cannabis: aspectos neuroquímicos.....	11
Capítulo 2. Consumo de cannabis en la Comunidad de Madrid: situación actual y tendencias observables.....	25
Capítulo 3. Esquizofrenia y cannabis	37
Capítulo 4. Consumo de cannabis y psicopatología.....	65
Capítulo 5. Psicosis cannábica ¿sí o no?	79
Capítulo 6. Aspectos cognitivos del consumo de cannabis	93
Capítulo 7. Cannabis y psicosis; un modelo para la comprensión de la interacción genes-ambiente.....	109
Capítulo 8. Variaciones de los genes CNR1 y FAAH en la esquizofrenia y trastornos adictivos	125

Capítulo 9.	Tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas del cannabis	141
Capítulo 10.	Consumo de cannabis en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos	167
Autores		187

Prólogo

El consumo de drogas como la heroína, la cocaína o las drogas de síntesis conlleva una serie de riesgos, en algunos casos de extrema gravedad, que, podemos decir, son bien conocidos y considerados por el conjunto de la sociedad. En el caso de otras sustancias, como es el caso del cánnabis, la tolerancia social hacia su consumo y la baja percepción del riesgo de su consumo, constituyen un hecho muy extendido.

La capacidad de adicción a los derivados del cánnabis, las modificaciones que ocasiona en la conducta, sus consecuencias sobre la actividad intelectual, familiar, laboral y social del consumidor, y su implicación en el desarrollo de patologías psiquiátricas constituyen un hecho evidente, en cuyo conocimiento vamos profundizando paulatinamente gracias al esfuerzo de los investigadores que se dedican a este campo.

Para la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid es imprescindible contar con nuevas aportaciones científicas sobre la realidad del consumo de drogas sobre las que basar las políticas y actuaciones en drogodependencias. Por ese motivo, la Agencia Antidroga, el Instituto de Adicciones de Madrid, la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) y la Asociación Médica para las Adicciones y Patologías Asociadas (AMAPA), han creado la Red Madrileña de Investigación sobre Cánnabis, entidad que tiene como objetivo promover la investigación y difusión de información científica sobre el cánnabis, además de servir como foro de intercambio de conocimiento entre científicos y técnicos en drogodependencias.

La primera jornada organizada por esta entidad, dedicada a los Aspectos Psiquiátricos del Consumo de Cánnabis, ha arrojado unos resultados sumamente interesantes, que ahora se difunden a través de esta publicación. Todo aquel científico,

técnico, profesional o simple interesado sobre esta faceta de los riesgos del consumo del cannabis encontrará en sus páginas información de máxima relevancia e interés.

Confío en que esta nueva aportación de las evidencias científicas sobre el riesgo del consumo de cannabis influya, con el esfuerzo de todos, en transmitir a la sociedad una información objetiva y realista sobre esta sustancia, incrementando la percepción del riesgo.

Manuel Molina Muñoz

Director gerente de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid

Introducción

El 31 de Mayo del 2006 celebramos en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense una reunión sobre un tema tan controvertido como es el de los “efectos psiquiátricos del consumo de cannabis”. En ella pudimos comprobar la generosidad de los ponentes que no solo nos aportaron sus conocimientos sobre el tema, sino que también participaron en una mesa redonda, que ha sido de las mejores a las que he asistido en el campo de la investigación de las drogodependencias.

Los mejores “indicadores” del entusiasmo del público fueron:

- a) Que pese a su duración, el respetable no mostró signos de aburrimiento, o lo disimulo muy bien.
- b) El número y, porque no decirlo, el interés y la calidad de las preguntas realizadas, así como la de las respuestas recibidas.
- c) Que, por imposiciones horarias, tuvimos que acabar la reunión todavía con el coloquio vivo.
- d) Que algunos de los asistentes, con los que me he encontrado posteriormente, han corroborado la calidad de la reunión.

Uno de los problemas con el que solemos toparnos en este nuestro país es que reuniones, incluso mucho mas interesantes que la anteriormente citada, quedan en el olvido, por no haber sido capaces de recogerlas en forma de libro. Como muy bien sabemos, la palabra puede “agitar” nuestra mente, pero en la mayoría de los casos queda posteriormente olvidada en el desván, que no baúl, de nuestros recuerdos. Si lo que escuchamos en una reunión queda recogido en el papel, tendremos un recuerdo mas tangible de aquello que oímos en su momento y que puede llegar a sernos útil en el futuro.

Animados por esta idea, una vez acabada la reunión, invitamos a los ponentes y a otros expertos en el tema, a que nos enviaran un capítulo, con el fin de que las personas que trabajan en esta área pudieran disponer de dicha información y de las opiniones de los expertos.

Pero al igual que D.Quijote topo con la Iglesia, nosotros lo hemos hecho con la vorágine de actividades en la que todos nos encontramos inmersos y de la que nos es tan difícil, por no decir imposible, escapar. Pese a los sucesivos aplazamientos para la entrega de los originales, no todos llegaron a nuestro poder en la última fecha señalada.

En estos casos caben varias posibilidades. De todas ellas, la peor, es la de tirar la toalla, porque representa una falta de respeto para los autores que cumplieron su palabra y priva a los potenciales lectores de lo escrito. Otra posibilidad es la de realizar sucesivos aplazamientos y asediar las conciencias de los “tardones” con muy diferentes tipos de argumentos. Esta táctica, aparte de ser desagradable, tanto para los editores como para los “asediados”, suele implicar que los que lo entregaron en su momento tienen que reescribir su capítulo, para incorporar los datos aparecidos en ese periodo y para que no parezca que utilizaron una bibliografía del siglo anterior.

Hemos decidido seguir adelante con la edición del libro, utilizando para ello los capítulos recibidos, para no hurtarselos a aquellas personas que puedan sacar un beneficio de su lectura. Afortunadamente, lo “dejado en el tintero” ha sido mínimo, por lo que el lector, recibirá la suficiente información, como para poder conocer de primera mano los datos mas recientes sobre un tema de candente actualidad en el campo en el que nos movemos.

Cabe resaltar que casi todos los capítulos recogen datos obtenidos por los propios autores del texto y que han sido publicados en revistas internacionales de elevada calidad científica. Esto quiere decir dos cosas;

1. Que no tenemos que sentirnos inferiores ante lo que nos viene de fuera, dado que disponemos de investigadores de categoría suficiente para competir con los extranjeros y;
2. Que el día que los miembros de las diferentes tribus que componemos el mosaico hispano seamos capaces de trabajar todos juntos, nos pondremos a la vanguardia de la inves-

tigación en un área, en la que por ahora nos limitamos a ocupar la cabeza del pelotón “de vez en cuando” y mas como fruto de la genialidad individual, que del trabajo colectivo.

Para finalizar solo queda agradecer el apoyo recibido de la Agencia Antidroga, el Instituto de Adicciones de Madrid, la AMAPA y la SEIC para la organización de la reunión y a la Agencia Antidroga por la financiación de este libro, el cual esperamos que sea de utilidad a los que lo leáis.

J.A. Ramos Atance

Efectos producidos por el consumo de cannabis: aspectos neuroquímicos

1

*J.A. Ramos Atance, M. Rubio Gómez, R. de Miguel
Fernández*

1.1. Introducción

Que el cannabis produce efectos en el cerebro de quienes lo consumen esta claro. No parece probable que la gente se exponga a una multa o gaste su dinero en algo que no le reporte algún beneficio, excepción hecha de una compra compulsiva en las rebajas del Corte Inglés. Una vez establecida esta premisa, podemos decir que la alteración del estado de ánimo buscada por los consumidores, se basa en las modificaciones producidas por determinados componentes de la droga, principalmente el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), en la actividad de alguno de los neurotransmisores presentes en el cerebro humano.

A veces esas modificaciones en la neurotransmisión pueden conducir a la aparición de ansiedad, disforia, síntomas paranoides y/o pánico. Estos trastornos suelen desaparecer espontáneamente al cabo de algunas horas. Por otro lado, la intoxicación aguda producida por el consumo de cannabis suele cursar con un episodio psicótico agudo, que se caracteriza por la aparición de ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación. Suele cesar, tras la eliminación del Δ -9-THC del organismo. En este caso la alteración producida sobre la funcionalidad cerebral debe ser, al menos en parte, diferente a la aparecida en el consumo ordinario, al tener consecuencias nocivas para el individuo.

Afortunadamente, las alteraciones neurobiológicas producidas suelen ser reversibles. Pero en algunos casos se ha descrito una asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de enfermedades psiquiátricas, como son los trastornos

de ansiedad y del estado de ánimo y por su especial gravedad los trastornos psicóticos (Informe sobre cannabis, 2006).

En este caso la alteración nociva transitoria, se ha convertido en permanente y ha dado lugar a una patología psiquiátrica de las que podríamos denominar como clásicas. Esto no quiere decir que la dependencia al consumo de cannabis no deba ser considerado como un trastorno psiquiátrico. Simplemente se trata de otra de las consecuencias negativas asociadas al consumo de esta droga.

El que el consumo de cannabis este relacionado con la aparición de trastornos mentales es un tema que ha sido ampliamente discutido en el pasado, sin que los argumentos empleados hayan servido para la obtención de conclusiones definitivas al respecto. Sin embargo en los últimos años han ido apareciendo diversos resultados que han aportado datos mas consistentes a esta polémica (Hall, 2006). Así, la administración intravenosa de Δ -9-THC induce síntomas positivos y déficits cognitivos en personas sanas y produce un aumento pasajero de síntomas positivos en esquizofrénicos medicados, cuya intensidad depende de la dosis administrada (D'Souza y cols., 2005).

Se ha postulado la existencia de una relación causa-efecto entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis, que es dependiente de la dosis, precediendo el consumo a la aparición de la psicosis y que cuando el consumo se produce al inicio de la adolescencia aumenta el riesgo posterior de psicosis (Henquet y cols., 2005). Uno de los mecanismos neurobiológicos implicados en el riesgo de aparición de trastornos psicóticos puede ser la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo regular de cannabis que hace cada vez más vulnerables a los sujetos a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducidas por la dopamina.

Diversos estudios animales han demostrado la existencia de una interacción entre los sistemas endocannabinoide y dopaminérgico (Leweke y cols., 2004). El que ambos sistemas estén relacionados funcionalmente entre si sería la explicación de la aparición de psicosis entre los consumidores de cannabis. Las modificaciones producidas en el sistema endocannabinoide por la actuación del Δ -9-THC, presente en la droga, podría alterar el sistema dopaminérgico, lo que conduciría a la aparición de síntomas psicóticos.

En humanos también disponemos de ejemplos sobre este tipo de interacciones en el caso del polimorfismo VAL(158)MET para la catecol-O-metil transferasa (COMT), que será desarrollado en otro capítulo del libro. Los individuos homocigotos para el alelo VAL tienen mas probabilidades de exhibir síntomas psicóticos y de desarrollar desordenes esquizofreniformes, cuando consumen cannabis que cuando no lo consumen (Caspi y cols., 2005). La COMT, una de las enzimas encargadas de la degradación de la dopamina, presenta una actividad mas alta para estos homocigotos que para los portadores del alelo MET, por lo que la presencia en estos individuos de un sistema dopaminérgico alterado, puede favorecer los efectos perniciosos del consumo de cannabis, a través de la actuación de este último sobre el sistema endocannabinoide.

También se ha postulado que en la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis intervienen mecanismos de interacción gen-ambiente. El perfil genético del individuo puede constituir un elemento de interacción con el entorno al presentar mayor sensibilidad genética a determinados factores ambientales. En este caso, el factor ambiental “consumo de cannabis”, afectaría negativamente al subgrupo de consumidores portadores del alelo VAL, lo que convertiría al gen de la COMT en un “gen de predisposición o de riesgo” para la esquizofrenia.

El que otros genes de “predisposición”, presenten alelos con características similares a las aquí citadas, podría explicar porque el riesgo de psicosis, no aumenta en la misma proporción que el consumo de cannabis. La presencia de estos alelos definen subgrupos de individuos dentro de la población general, lo que unido a la posible necesidad de solapamientos entre algunos de estos genes, para que se manifieste la alteración psiquiátrica, limita aún más el número de consumidores en los que pueden aparecer trastornos psicóticos.

Algunos investigadores están en contra de la hipótesis de que el consumo de cannabis tenga que ver con la aparición de psicosis. Uno de los argumentos empleados viene a decir que pese a la expansión producida en el consumo de cannabis, no se ha descrito un aumento sustancial de los casos de esquizofrenia. Para poder confirmar la hipótesis de la vulnerabilidad genética, antes enunciada, son necesarias pruebas epidemiológicas mas concluyentes, para lo cual habría que ampliar el

número de participantes en la muestra objeto de estudio (MacLeod y cols., 2006).

En cualquier caso para poder despejar todas estas incógnitas, desde un punto de vista neuroquímico es necesario aumentar nuestro conocimiento sobre:

1. Las características del sistema endocannabinoide.
2. Como modifica el Δ -9-THC la actividad de este sistema.
3. Cual es la naturaleza de las interacciones existentes entre los sistemas endocannabinoide y dopaminérgico.

1.2. El sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide representa un nuevo sistema de comunicación y regulación celular, en el que unos compuestos endógenos, los endocannabinoides, jugarían un papel sobre el organismo similar al protagonizado por neurotransmisores como la dopamina o la serotonina. Los endocannabinoides mejor conocidos son la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol. Las células nerviosas están implicadas en su síntesis, liberación, actuación y degradación. Una vez sintetizados se liberan al medio extracelular para actuar sobre una serie de receptores de membrana, habitualmente localizados en las terminales presinápticas. Sobre estos receptores también actúa el Δ -9-THC. Los endocannabinoides finalizan su actuación al ser recaptados por las neuronas y las células gliales, siendo degradados por la acción de enzimas específicas.

Se ha postulado la existencia de varios tipos de receptores, aunque solo se han podido caracterizar dos de ellos; CB1 y CB2. Los CB1 están presentes principalmente en el sistema nervioso, aunque también se ha encontrado en la periferia, mientras que los CB2, aparecen en el sistema inmune y puntualmente en otros tejidos. También se ha progresado en el conocimiento de sus propiedades farmacológicas y de los mecanismos utilizados en su participación en la funcionalidad fisiológica.

El sistema endocannabinoide desempeña un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro, aunque también en otros sistemas como el inmune y el cardiovascular, así como a nivel endocrino y en el metabo-

lismo energético. En el cerebro, los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, del aprendizaje y la memoria, y de la nocicepción, así como en el desarrollo cerebral.

La participación de los endocannabinoides en estos procesos tiene que ver con su capacidad de modular la actividad de alguno de los neurotransmisores implicados en ellos. La frecuente localización presináptica de los receptores CB1, permite a los endocannabinoides regular alguna de las actividades que se producen en las terminales nerviosas, como son la síntesis, liberación y recaptación de neurotransmisores como el glutamato, el GABA, la serotonina o la acetilcolina (Ramos y Fernández-Ruiz, 2003).

1.3.Efectos del Δ -9-THC sobre la actividad del sistema endocanabinoide

La posible relación entre el Δ -9-THC y la aparición de síntomas psicóticos esta basada en el hecho de que este compuesto actúa sobre el sistema endocanabinoide en regiones cerebrales relacionadas con la esquizofrenia. Las alteraciones producidas en este sistema por el consumo de cannabis podrían conducir a situaciones peligrosas para la funcionalidad cerebral, o dicho de otra manera, la actuación del Δ -9-THC sobre un sistema endocanabinoide alterado, podría contribuir a la aparición de los síntomas psicóticos.

El tratamiento crónico con Δ -9-THC produce modificaciones permanentes en la actividad del sistema endocanabinoide. El tallo cerebral, el cerebelo y el estriado presentan una disminución significativa de los niveles y de la funcionalidad del receptor CB1, mientras que la corteza cerebral y el hipocampo muestran una disminución de los niveles, pero no de la funcionalidad de estos receptores. En el estriado aparece una disminución significativa de los niveles de anandamida y de 2-araquidonoil-glicerol, mientras que en el límbico anterior esta disminución solo es de anandamida (di Marzo y cols., 2000).

Todos estos datos indican como el consumo de cannabis produce modificaciones regionales en la funcionalidad de este sistema, lo que puede implicar una modificación en su capacidad de responder a determinadas señales fisiológicas. Esta

respuesta alterada del sistema endocannabinoide puede, a su vez, modificar de forma diferente el sistema dopaminérgico a cómo lo habría hecho si el Δ -9-THC no hubiera estado en contacto con él.

1.4. Interacciones de los endocannabinoides con el sistema dopaminérgico

Uno de los neurotransmisores afectado por la actuación de los cannabinoides en el cerebro es la dopamina. Por un lado, se ha descrito la presencia de los componentes del sistema endocannabinoide en las mismas regiones cerebrales en las que previamente había sido localizado el sistema dopaminérgico. Por el otro se conoce la existencia de interacciones funcionales entre ambos sistemas.

Un ejemplo de esta interacción son las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas que participan en la regulación de diversas funciones cognitivas, entre las que se incluyen la emoción, la motivación y la recompensa cerebral. En la corteza cerebral se ha detectado la presencia de anandamida y 2-araquidonilglicerol, así como de receptores CB1, situados en interneuronas GABAérgicas. El que estas neuronas regulen la actividad dopaminérgica, sugiere un papel para el sistema endocannabinoide en actividades relacionadas con dicha área cerebral en las que participa la dopamina. Entre ellas podemos citar el control del sueño, la realización de tareas cognitivas complejas, la memoria de trabajo, la organización temporal del comportamiento, la adaptación de estrategias comportamentales y la percepción sensorial (Ramos y Fernández-Ruiz, 2003).

La participación del sistema endocannabinoide en la regulación de la actividad dopaminérgica podría ayudarnos a comprender el hecho de que el consumo agudo de cannabis pueda desacoplar de una manera reversible las funciones cognitivas. También podría explicar porque el consumo crónico puede conducir a déficit irreversibles en la función cognitiva y a la precipitación de síntomas psiquiátricos como psicosis, ansiedad o depresión. Los efectos del consumo agudo sobre la neurotransmisión tendrían un carácter transitorio. Mientras que una actuación persistente puede incidir negativamente sobre la capacidad de recuperación del sistema dopaminérgico.

En los últimos años se ha demostrado que los efectos euforizantes, motivacionales y cognitivos del Δ -9-THC están relacionados con su actuación sobre las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas, mediante la activación del sistema de recompensa cerebral, que juega un importante papel en la adquisición y refuerzo de comportamientos relacionados con el consumo de drogas.

La estimulación de los receptores cannabinoides por el Δ -9-THC aumenta en varias estructuras límbicas la síntesis de dopamina y la densidad de los receptores dopaminérgicos D1. También aumenta la liberación de dopamina en Núcleo Accumbens (Cheer y cols., 2004). Estos efectos pueden deberse a la actuación del Δ -9-THC, o, en condiciones fisiológicas, de los endocannabinoides sobre receptores CB1 situados en terminales dopaminérgicas, que van desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal. Estos receptores que participan en la funcionalidad de la corteza cerebral humana en condiciones normales, podrían ser los responsables de los efectos del Δ -9-THC sobre la actividad cognitiva y sobre el desarrollo de procesos psicóticos (Steffens y cols., 2004).

1.5. Cannabis y esquizofrenia

El que Δ -9-THC afecte al sistema dopaminérgico puede jugar un importante papel en la aparición de síntomas psicóticos entre los consumidores de cannabis. El consumo de cannabis puede inducir o exacerbar una psicosis preexistente, por lo que ha sido considerado como factor de riesgo en la incidencia de este desorden, en particular en el caso de un consumo elevado o de individuos vulnerables (Johns, 2001).

La hipótesis hiperdopaminérgica de la esquizofrenia propone que los síntomas psicóticos están causados, al menos en parte, por un aumento de la actividad de las terminales dopaminérgicas que inciden en el sistema límbico. Diversos datos indican la existencia en la esquizofrenia de una interacción entre los cannabinoides y la dopamina en las regiones relacionadas con los síntomas psicóticos. En principio no puede descartarse que las anomalías dopaminérgicas descritas en la esquizofrenia puedan estar relacionadas con la actividad del sistema endocannabinóide, como ya se dijo en la introducción,

dado que las estructuras cerebrales implicadas en la patogénesis de esta enfermedad contienen densidades apreciables de receptores CB1 y cantidades significativa de endocannabinoides.

La posible alteración del sistema endocannabinoide en la esquizofrenia se ha relacionado con la denominada “teoría de la automedicación”. En ella se postula la existencia de una alteración del sistema endocannabinoide, que volvería a la normalidad gracias al consumo de cannabis. En este sentido un estudio realizado in vivo con SPECT, ha mostrado que la tranquilidad producida en los pacientes esquizofrénicos, cuando fuman cannabis esta relacionado con una reducción de la actividad de los receptores D2 estriatales. Este resultado estaría a favor de una reducción de una hiperactividad dopaminérgica a nivel de los receptores D2. La actuación del Δ -9-THC conduciría a la recuperación de la actividad “normal” del sistema endocannabinoide. Esta “normalidad” repercutiría positivamente en la actividad del sistema dopaminérgico.

El que posteriormente se produzca un empeoramiento de los síntomas psicóticos en estos pacientes, podría deberse a un efecto “rebote”, en el que, una vez desaparecidos los efectos “transitorios” producidos por la actuación del Δ -9-THC sobre el sistema endocannabinoide, este “retrocedería” a una situación mas “negativa” que la que tenía antes del “contacto” con el Δ -9-THC. El consecuente aumento de la “presión” sobre el sistema dopaminérgico, se traduciría en un incremento de los síntomas psicóticos (Voruganti y cols., 2001).

También se ha descrito la existencia de una disminución significativa del transportador de dopamina en el Núcleo caudado de esquizofrénicos no consumidores de cannabis. Esta disminución no aparece en aquellos esquizofrénicos que han consumido recientemente cannabis, comprobado tras la valoración de Δ -9-THC en el plasma postmortem (Dean y cols., 2003).

La disminución del transportador en los cerebros de pacientes esquizofrénicos, implica un aumento de la concentración de dopamina, lo que es un dato a favor de la teoría de la hiperactividad dopaminérgica de esta enfermedad. Su vuelta a valores normales tras el consumo de cannabis, implicaría un efecto del Δ -9-THC sobre los receptores cannabinoides CB1, que, al normalizar los niveles del transportador, recuperaría la

concentración normal de dopamina. De confirmarse esta hipótesis, el consumo de cannabis en los pacientes, produciría una recuperación transitoria de la actividad dopaminérgica.

Como resumen de todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que un sistema endocannabinoide alterado podría estar relacionado con la esquizofrenia, como ya sabemos que lo esta el sistema dopaminérgico. Incluso puede suceder que la suma de las alteraciones de ambos sistemas contribuya al agravamiento de la enfermedad. En los últimos años estamos empezando a conocer que el sistema endocannabinoide presenta diversos tipos de alteraciones en los pacientes esquizofrénicos (Sundram y cols., 2004). Entre ellas podemos destacar:

1. La elevación en los niveles de anandamida en líquido cefalorraquídeo (LCR) de este tipo de pacientes.
2. El aumento de la densidad de los receptores CB1 corticales y subcorticales observados en cerebros de pacientes esquizofrénicos.
3. La presencia de polimorfismos para el receptor CB1 y para la FAAH, que es la enzima implicada en la degradación de la anandamida, y que podrían implicar una variación en sus respectivas funcionalidades.

Dado que el punto 3 será tratado en un capítulo posterior de este libro, vamos a considerar a continuación los dos primeros.

1.6. Niveles de endocannabinoides en esquizofrenia

En el primer estudio realizado sobre este tema se midieron los niveles de anandamida en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes esquizofrénicos, con y sin medicación. También se valoraron pacientes con desordenes afectivos y con demencia para comprobar si la posible variación en los niveles era un rasgo común a otras patologías psiquiátricas. Los resultados obtenidos permitieron comprobar la presencia de niveles mas elevados de anandamida en los pacientes esquizofrénicos sin medicación cuando se comparaban con los controles. Las otras dos patologías valoradas presentaron valores dentro del rango de los controles, lo que parecía indicar que el aumento en los niveles de anandamida estaba relacionado únicamente con la esquizofrenia (Leveke y cols., 2002).

Una de las críticas a este trabajo fue que la técnica utilizada para medir anandamida no era todavía lo suficientemente específica, lo que unido a la relativamente corta vida de este compuesto daba una fiabilidad relativa a los resultados obtenidos. Por otro lado, las valoraciones en LCR no permiten determinar con la adecuada precisión la región neuronal que contribuye a este aumento. Además, una parte de la anandamida podría proceder del endotelio cerebro vascular, o de células circulantes como los macrófagos, o de las plaquetas.

Un trabajo posterior corrobora estos resultados, al describir, de nuevo, una marcada elevación en los niveles de anandamida en LCR de pacientes esquizofrénicos tipo paranoide agudo sin tratamiento o tratados con antipsicóticos atípicos. Lo curioso era que en los pacientes tratados con antipsicóticos típicos los niveles permanecían en el rango de los medidos en los controles. Cuando se estudiaron muestras de LCR de pacientes con demencia o con trastornos afectivos se volvió a comprobar que los niveles de anandamida eran normales. (Giuffrida y cols., 2004).

Las diferencias encontradas entre los diferentes tipos de medicación antipsicótica utilizada pueden darnos alguna pista sobre el origen de la alteración anandamidérgica observada. Los antipsicóticos típicos antagonizan receptores D2, mientras que los atípicos tienen un espectro receptorial mas amplio, en el que este receptor juega un papel mas secundario. La elevación de los niveles de anandamida en la esquizofrenia paranoide aguda confirma la existencia de una disregulación anandamidérgica en la esquizofrenia. Esta elevación podría reflejar una adaptación compensatoria a la enfermedad. El que el tratamiento con antipsicóticos típicos disminuya la concentración de anandamida parece indicar que la estabilización dopaminérgica, conlleva una vuelta a la normalidad de la neurotransmisión anandamidérgica.

Un dato experimental a favor de esta hipótesis son los resultados obtenidos en áreas motoras y límbicas del cerebro de rata, donde se ha descrito que la estimulación de los receptores D2 aumenta la liberación de anandamida. Este efecto es bloqueado por raclopride, lo que conduce a la inhibición del comportamiento motor del animal. La anandamida participaría, por lo tanto, en un mecanismo inhibitorio de la actividad motora inducida por la dopamina y contrarrestaría la actividad de este neurotransmisor (Giuffrida y cols., 1999).

En la esquizofrenia aguda, la anandamida podría jugar un papel adaptativo de similares características al observado en la rata. El que haya una correlación negativa entre la concentración de anandamida en líquido cefalorraquídeo y los síntomas psicopatológicos en este tipo de pacientes, sugiere que el aumento de la señal dopaminérgica D2, elevaría los niveles de anandamida. Este aumento podría contribuir a la remisión de los síntomas psicóticos, pero permanecerá elevado mientras persista la hiperactividad dopaminérgica. La vuelta a niveles normales se conseguiría tras el tratamiento con antagonistas D2, como son los antipsicóticos típicos (Sundram y cols., 2004).

Estos resultados también servirían para explicar los efectos negativos del consumo crónico de cannabis. Al producir el Δ -9-THC una desensibilización de los receptores CB1, el aumento de la actividad anandamidérgica, sería contrarrestado por la menor funcionalidad de los receptores sobre los que ejerce sus efectos, lo que podría facilitar la aparición de psicosis.

1.7. Densidad de los receptores cannabinoides CB1 en cerebro

También se han realizado estudios sobre la densidad de los receptores CB1 en cerebros procedentes de pacientes esquizofrénicos. Se ha visto un aumento en la densidad de los receptores CB1 en la zona dorsolateral de la corteza prefrontal (DLPFC) (Dean y cols., 2001), en corteza cingulada anterior (Zavitsanou y cols., 2004) y en las capas I y II de la corteza cingulada posterior (Newell y cols., 2006).

La corteza prefrontal juega un importante papel en el procesamiento de información y la planificación de tareas, la corteza cingulada anterior lo hace en aspectos cognitivos relacionados con la motivación y la atención y la corteza cingulada posterior participa en la memoria de trabajo. El aumento en la densidad de los receptores CB1 que aparece en estas regiones podría estar relacionado con las alteraciones en las respectivas funciones que han sido descritas en la esquizofrenia y con los efectos de los cannabinoides exógenos sobre estos procesos.

La alteración de estos receptores, podría deberse a un aumento del número de terminales que contienen el receptor, o al aumento de los receptores presentes en cada terminal. En

cualquier caso, implicaría una desregulación de la actividad del sistema endocannabinoide y podría explicar un aumento en los efectos producidos por el consumo de cannabis, en aquellas personas que presentes esta alteración receptorial.

Una de las objeciones a esta hipótesis es el bajo número de pacientes estudiados y otra el que las variaciones observadas podrían deberse a los efectos de la medicación crónica con antipsicóticos. Por otro lado, el aumento del número de receptores CB1 también choca con la presencia de altas concentraciones de anandamida en LCR. La elevada concentración del endocannabinoide, debería producir una disminución del número de estos receptores, para tratar de “normalizar” la funcionalidad del sistema endocannabinoide, cosa que no sucede en este caso.

Sin embargo el aumento del número de receptores puede ser una anomalía “intrínseca” a la esquizofrenia. De ser así, habría que explicar su papel en la enfermedad, aunque bien pudiera representar una amplificación de los efectos que la anandamida produce sobre el sistema dopaminérgico. También habría que comprobar si el resultado de esta amplificación tiene efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la funcionalidad cerebral del paciente.

En resumen, podemos decir que ya disponemos de algunos datos que demuestran la existencia de una alteración en el funcionamiento del sistema endocannabinoide en pacientes esquizofrénicos. Pero estos datos solo nos permiten hacer conjeturas sobre el papel que juegan estas alteraciones en el desarrollo de la enfermedad.

Queda por ver si estas alteraciones del sistema endocannabinoide estaban presentes antes de la aparición de la enfermedad o si su presencia es una consecuencia de esta. También habrá que conocer su origen y como afectan al desarrollo de la enfermedad, así como si el sistema endocannabinoide podría ser considerado una diana terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia.

Bibliografía

- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington HL, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R y Craig IW (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene environment interaction. *Biol Psychiatry*. **57**:1117-27.
- Cheer JF, Wassum K, Hein M, Phillips P y Wiggman R (2004). Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J. Neuroscience*. **24**:4393-4400.
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov DL (2001). Studies on 3H-CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*. **103**:9-15.
- Dean B, Bradbury R y Copolov DL (2003). Cannabis-sensitive dopaminergic markers in post-mortem central nervous system: changes in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. **53**:585-592.
- di Marzo V, Berrendero F, Bisogno T, Gonzalez S, Cavaliere P, Romero J, Cebeira M, Ramos JA y Fernandez-Ruiz J (2000). Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of Δ -9-Tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J. Neurochem*. **74**:1627-1635.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S y cols. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. **57**(6):594-608.
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M y Piomelli D (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neurosci*. **2**:358-363.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkotter J y Piomelli D (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. **29**:2108-2114.
- Hall W (2006). Is cannabis use psychotogenic?. *Lancet*. **367**:193-195.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C y Lieb R (2005). Witschen HU. Van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Brit Med J*. **330**(7481):11

- Informe sobre cannabis, Comisión clínica PNSD, Ministerio Sanidad y Consumo, Febrero 2006.
- Johns A (2001). Psychiatric effects of cannabis. *Br. J. Psychiatry.* **178**:169-172.
- Leweke FM, Gerth CW y Klosterkötter J (2004). Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS. Drugs.* **18**:895-910.
- McGuire PK, Jones P, Harvey I, Willians M, McGuffin P y Murray RM (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res.* **15**(3):277-281.
- MacLeod J, Smith GD y Hickman M (2006). Does cannabis use cause schizophrenia. *Lancet.* **367**:1055.
- Newell KA, Deng C y Huang XF (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp. Brain Res.* **172**:550-560.
- Ramos JA, Fernández-Ruiz J (2003). Estado actual de los conocimientos sobre el sistema cannabinoide endógeno. En: Ramos JA, Fernández-Ruiz J, editores. Actualización de los conocimientos acerca del uso terapéutico de los cannabinoides. Madrid: Editorial de la Comunidad de Madrid. p 9-28.
- Steffens M, Engler C, Zentner J y Feuerstein TJ (2004). Cannabinoid CB1 receptor-mediated modulation of evoked dopamine release and of adenylyl cyclase activity in the human neocortex. *Br. J. Pharmacol.* **141**:1193-1203.
- Sundram S, Dean B y Copolov D (2004). The endogenous cannabinoid system in schizophrenia. En *Marihuana and Madness: Psychiatry and Neurobiology*, pgs 127-141. ed D. Castell and R Murray. Cambridge University Press. Cambridge.
- Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A y Awad AG (2001). Cannabis induced dopamine release: an in vivo SPECT study. *Psychiatry Res.* **197**:173-177.
- Zavitsanou K, Garrick T y Huang XF (2006). Selective antagonist 3H-SR141716A binding cannabinoid CB1 receptor is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **28**:355-360.

Consumo de cannabis en la Comunidad de Madrid: situación actual y tendencias observables **2**

A. Ruíz Bremon y J. Pérez de la Paz

El conocimiento de las diferencias geográficas y temporales en el consumo de drogas y los problemas asociados puede permitir orientar las políticas e intervenciones sobre drogas y evaluar globalmente sus resultados. Para que esto sea posible es necesario contar con sistemas de información y metodologías que ofrezcan datos válidos y fiables. En los marcos español y madrileño las metodologías utilizadas han ido adecuándose progresivamente, para poder disponer de la información objetiva precisa para la planificación de las políticas e intervenciones mas idóneas.

Los indicadores sobre problemas de drogas obtenidos de sistemas de información son útiles para evaluar los resultados o el impacto de las políticas globales sobre drogas, siempre que se cuente con información suficiente sobre las intervenciones realizadas y otros factores externos que pueden influir en los resultados. Por ejemplo, la evolución de indicadores como las prevalencias de consumo de drogas o el riesgo percibido ante las distintas conductas de consumo puede ayudar a evaluar las políticas preventivas desarrolladas en un área dada, y la evolución de la mortalidad por reacción aguda a drogas o de la infección por VIH relacionada con la inyección de drogas puede servir para evaluar las políticas de reducción de daños o riesgos.

2.1. Método

Los datos que se incluyen a continuación se han extraído de las siguientes fuentes:

2.1.1. Datos sobre consumo no problemático de drogas

Encuesta domiciliaria sobre drogas del Observatorio Español sobre Drogas (OED).

El método utilizado en estas encuestas puede hallarse en los informes del OED. Se trata de una encuesta bienal (realizada los años 1995, 1997, 1999, 2001 y 2003) sobre el uso de drogas dirigida a la población general de 15-64 años. La información se obtiene mediante entrevista personal en los hogares, con cuestionario auto administrado con papel y lápiz para las preguntas sobre consumo de drogas. Aquí se ha analizado la submuestra correspondiente a la Comunidad de Madrid, con un tamaño que varía, según el año, entre 844 y 1.252 personas.

Encuesta sobre Drogas a la Población Escolar del OED.

El método utilizado en estas encuestas puede hallarse también en los informes del OED. Se trata de una encuesta bienal dirigida a los estudiantes de secundaria y Formación Profesional de 14-18 años, realizada con la colaboración de los Gobiernos Autonómicos. La información se obtiene mediante un cuestionario auto administrado a todos los estudiantes de las aulas seleccionadas. Aquí se ha analizado la submuestra correspondiente a la Comunidad de Madrid, con un tamaño que varía, según el año, entre 1.853 y 3.308 sujetos. Se realizó los años 1994, 1996, 1998, 2000, 2002 y 2004.

2.1.2. Datos sobre consumo problemático de drogas

Sistema de indicadores de la Agencia Antidroga.

- Indicador, tratamiento por abuso o dependencia de drogas: Los centros ambulatorios públicos o con financiación pública que realizan tratamientos del abuso o la dependencia de drogas notifican las admisiones a tratamiento que se producen a lo largo del año siguiendo un protocolo estándar. La hoja de notificación incluye principalmente información sociodemográfica y sobre consumo de drogas.
- Episodios de Urgencias hospitalarias por reacción aguda a drogas: Se acude a los archivos de urgencias de los princi-

pales hospitales de la Comunidad y se revisan las historias clínicas, seleccionando aquellos episodios de urgencias que, de acuerdo con los datos anotados en la historia están directamente relacionadas con el consumo de drogas siguiendo el protocolo del OED.

- **Mortalidad por reacción aguda a drogas:** Se incluyen los casos de muertes judiciales por reacción adversa al consumo de drogas. La información se recoge a partir de los informes de los médicos forenses. Se trata de fallecidos en cuyos fluidos biológicos se detectan drogas psicoactivas (o sus metabolitos) y/o tienen otros antecedentes de consumo reciente de drogas (presencia de drogas o material de consumo junto al cadáver o en cavidades corporales externas, mención de consumo reciente por parte de familiares o amigos, etc). Para recogerlas se sigue el protocolo del OED.

2.2. Resultados

2.2.1. Datos sobre consumo no problemático de cannabis

Los datos sobre consumo no problemático de drogas se recogen a partir de las dos encuestas poblacionales expuestas anteriormente: Encuesta Domiciliaria (ED) y Encuesta Escolar (EE).

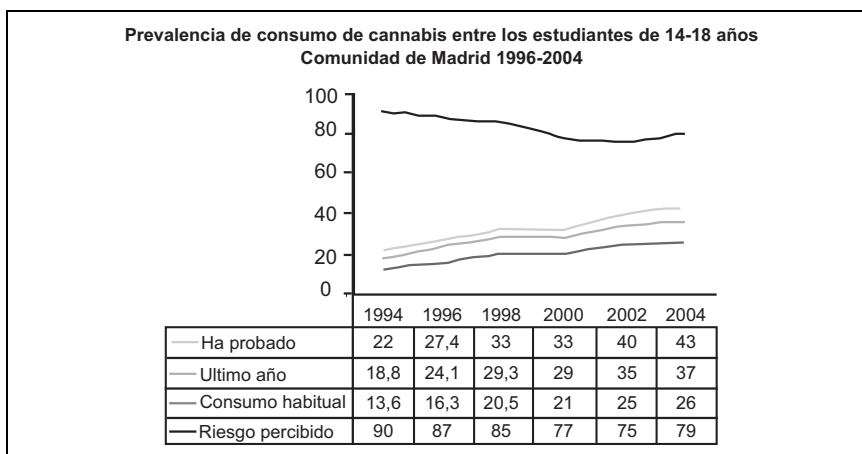


Figura 2.1: Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas a la población Escolar (2004).

Al igual que en el resto de España y de la Unión Europea, el cannabis es la droga ilegal más consumida en la Comunidad de Madrid y su consumo ha ido aumentando en los últimos años sobre todo en la población juvenil según se recoge en la Figura 2.1.

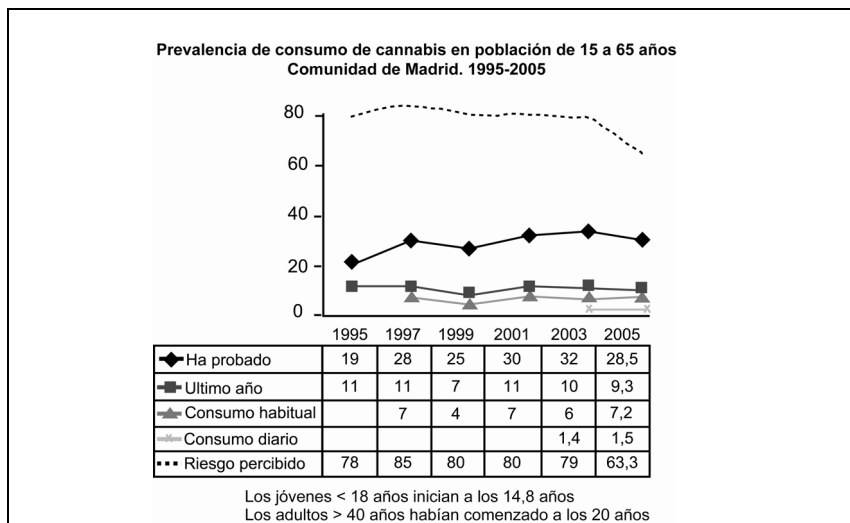


Figura 2.2: Fuente: Encuesta domiciliaria sobre el consumo de drogas.

En los adultos según se refleja en la figura 2.2, parece empezar a disminuir ligeramente.

La edad de inicio al consumo de cannabis es cada vez menor, según se refleja en las Figuras 2.3 y 2.4.

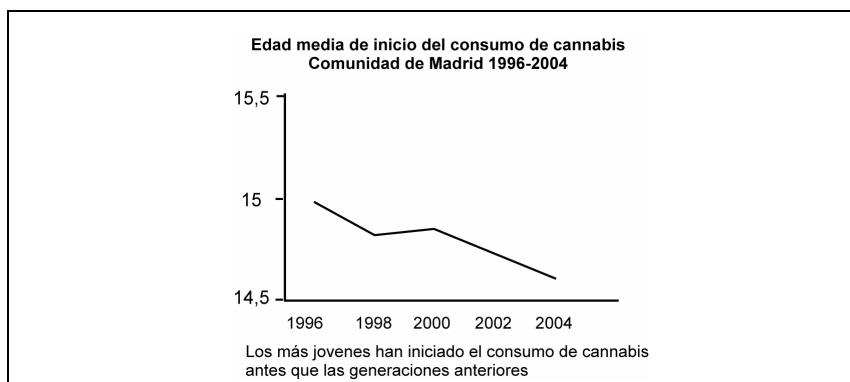


Figura 2.3: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas de la población escolar (2004).

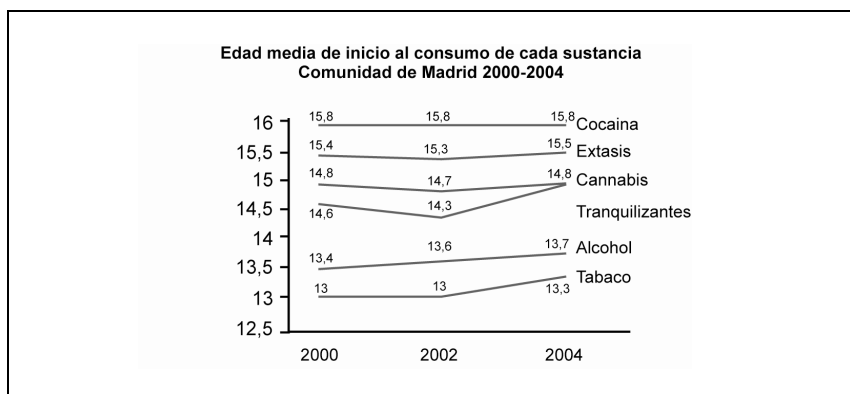


Figura 2.4: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas en la población escolar (2004).

Además este inicio es anterior al que venían realizando las generaciones anteriores. Según datos de la Encuesta Domestica 2005, los sujetos con menos de 18 años habían iniciado su consumo a los 14,8 años. Los adultos de más de 40 años iniciaron el consumo alrededor de los 20 años. Existen también diferencias por sexo en el consumo de cannabis en nuestra Comunidad, sobre todo entre los grupos más jóvenes.

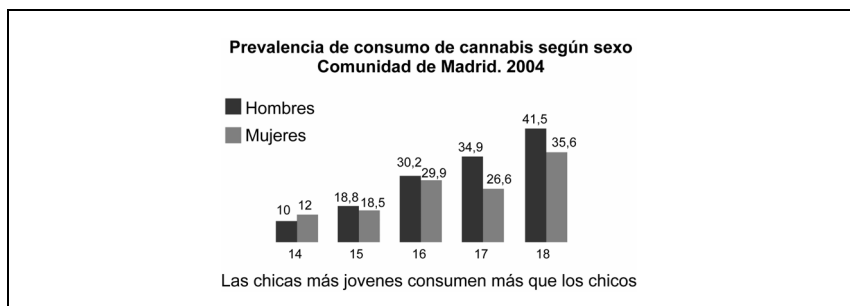


Figura 2.5: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas en la población escolar (2004).

2.2.1.1. Continuidad en el consumo

Otro indicador importante es la continuidad en el consumo de una sustancia que mide el porcentaje de sujetos que después de haberla probado continua consumiéndola, el cannabis es la sustancia que más continuidad en el consumo presenta sobre todo en los más jóvenes.

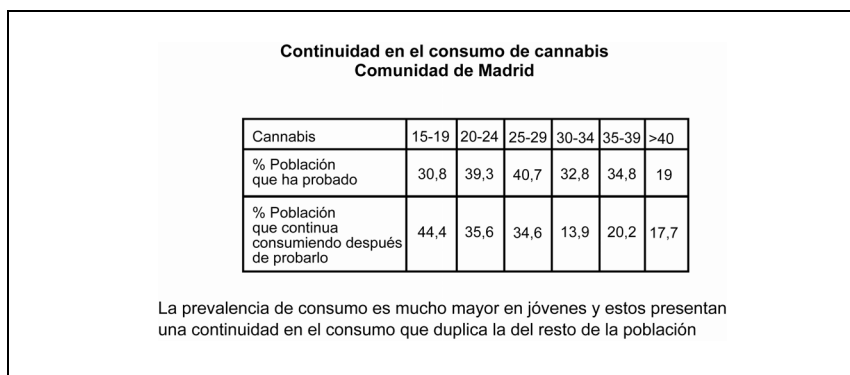


Figura 2.6: Fuente: Encuesta domiciliaria sobre el consumo de drogas (2005).

2.2.1.2. Razones para el consumo

En la figura siguiente se recogen las razones para el consumo de cannabis entre los escolares, destacando la curiosidad como principal razón para el inicio del consumo.

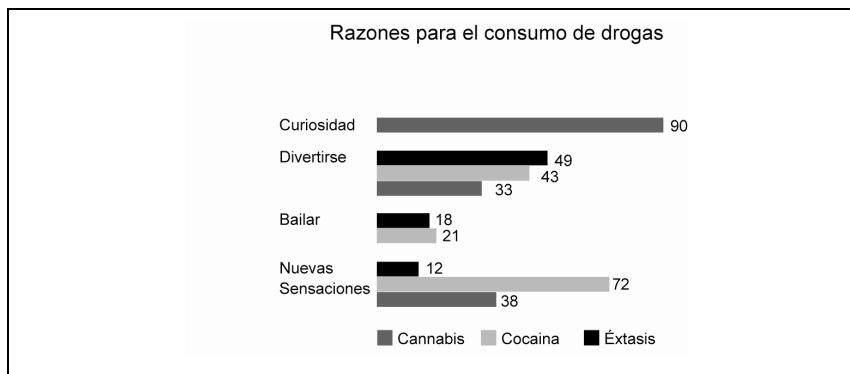


Figura 2.7: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas en la población escolar (2004).

2.2.1.3. Disponibilidad percibida

Como el resto de las drogas el cannabis es percibido como fácilmente disponible por cada vez más escolares madrileños según podemos ver en la figura 2.8.

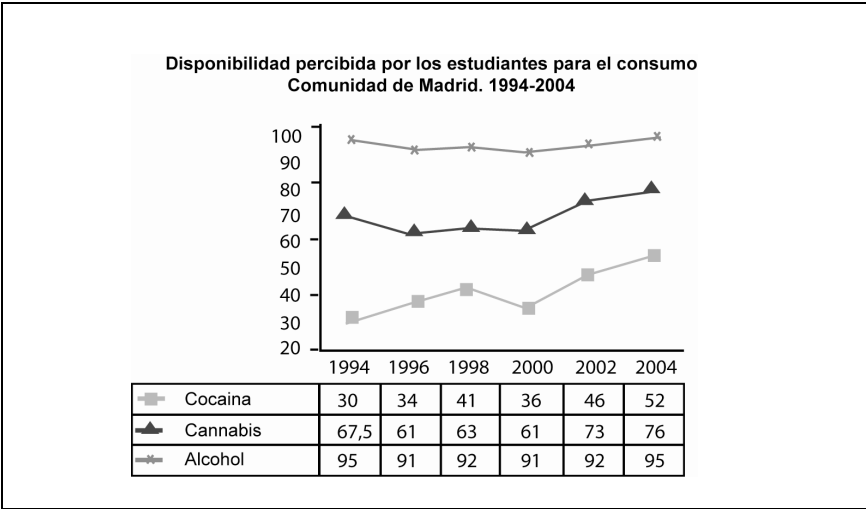


Figura 2.8: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas en la población escolar (2004).

2.2.1.4. Riesgo percibido asociado al consumo

El concepto de riesgo asociado al consumo de sustancias no es igual entre los adultos y los adolescentes, siendo en estos últimos siempre menor. En las figuras 2.1 y 2.2 se observa la percepción del riesgo para cada grupo de población, observándose como la disminución de la percepción del riesgo sobre el consumo de una sustancia va acompañada del aumento en la prevalencia del consumo. Parece no obstante que entre los escolares el último año se produjo un ligero aumento del riesgo percibido.

2.2.1.5. Policonsumo de drogas psicoactivas

El consumo de múltiples drogas en el mismo período de tiempo es un fenómeno frecuente entre los consumidores de drogas. Por ejemplo, en 2004 en la Comunidad de Madrid, entre los estudiantes que habían consumido cocaína en los últimos 12 meses, un 100% había consumido alcohol en el mismo período, un 97,9% cannabis, un 27,4% éxtasis, un 21,3% alucinógenos, un 20,8% anfetaminas, y un 10,7% hipnóticos y sedantes sin receta. Los datos son parecidos en el caso de la población general (15-64 años).

2.2.1.6.Problemas asociados al consumo

Los principales problemas asociados al consumo de cannabis son perfectamente conocidos por los escolares, según recogemos en la figura 2.9.

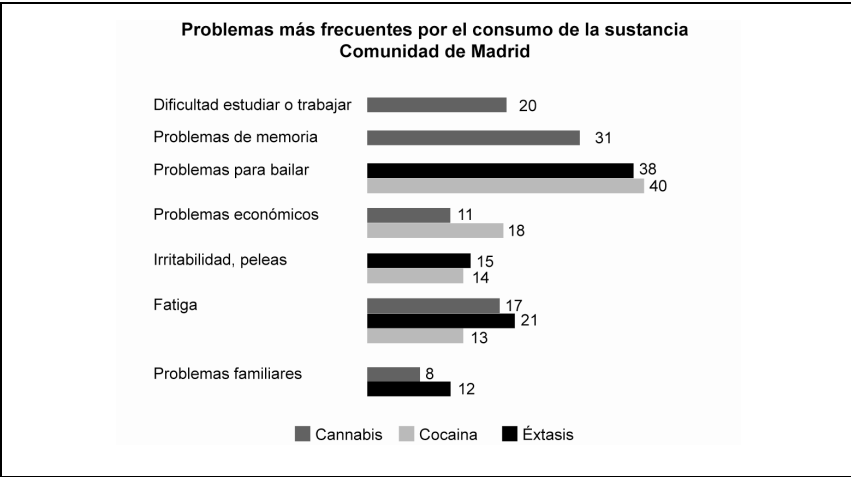


Figura 2.9: Fuente: Encuesta sobre el consumo de drogas en la población escolar (2004).

La Tabla 2.1 recoge la mayor prevalencia de consumo de sustancias entre los alumnos repetidores.

Prevalencias	Últimos 30 días		
	No Rep.	Rep. 1 curso	Rep.2 ó + cursos
Tabaco	21.7	41.1	45.9
Alcohol	59.4	70.9	78.8
Tranquilizantes sin receta	2.2	2.7	3.1
Cannabis	20.2	33.5	36.6
Cocaina	1.8	6.4	9.5
Heroína	0.2	0.4	0.8
Speed y anfetaminas	1.0	2.5	3.6
Alucinógenos	0.9	2.0	3.0
Inhalables	1.0	1.3	1.7
Extasis	0.7	2.0	3.4

Tabla 2.1: Fuente: Proyecto ESTUDES. Ministerio de Educación y Ciencia.

2.2.2. Datos sobre consumo problemático de drogas

Globalmente, en los últimos años han disminuido mucho los problemas más graves relacionados con el consumo de drogas ilegales, principalmente las muertes por reacción aguda tras el consumo de estas drogas (“sobredosis”) y los nuevos diagnósticos de SIDA o de infección por VIH tanto en la Comunidad de Madrid como en el conjunto de España. Estos hechos se relacionan muy probablemente con el descenso del número de inyectores (sustitución de la vía parenteral por la vía fumada para consumir heroína) y con la expansión de los tratamientos de mantenimiento con metadona y otros programas de reducción del daño.

2.2.2.1. Indicador tratamiento

En la figura 2.10 se recoge el porcentaje de sujetos en tratamiento en la Comunidad de Madrid por consumo de cannabis en los últimos cinco años.



*Figura 2.10: Fuente: Registro acumulado de drogodependientes.
Agencia Antidroga.*

La figura 2.11 recoge la distribución de los sujetos menores de 18 años admitidos a tratamiento según la droga consumida. Se observa como el cannabis es la droga que provoca tratamiento en más de la mitad de los sujetos.

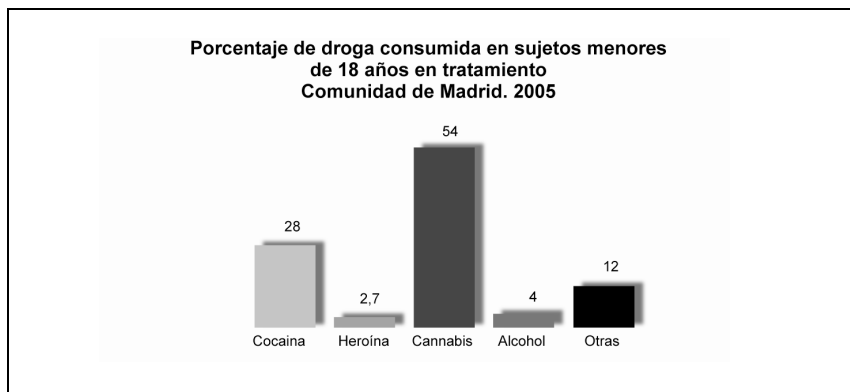


Figura 2.11: Fuente: Registro acumulado de drogodependientes. Agencia Antidroga.

2.2.2.2. Indicador urgencias hospitalarias

En este indicador se recogen los episodios de urgencias por consumo de drogas en 13 grandes hospitales de Madrid una semana de cada mes. Cabe señalar la presencia de la cocaína como sustancia mayoritaria en los episodios de urgencia, exceptuando los hipnosedantes, la disminución de la heroína y el aumento del cannabis (figura 2.12).



Figura 2.12: Fuente: Servicio de Evaluación e Investigación. Agencia Antidroga.

En la figura 2.13 se recoge el porcentaje de episodios de urgencias causados entre los menores de 18 años por el con-

sumo de cannabis. Hay que destacar que en la mayoría de los casos el sujeto ha consumido más de una sustancia, generalmente alcohol y cannabis.



Figura 2.13: Fuente: Servicio de Evaluación e Investigación. Agencia Antidroga.

La figura 2.14 recoge la edad media de los sujetos que acuden a urgencias por consumo de drogas, siendo los consumidores de cannabis los más jóvenes por detrás de las drogas de diseño.

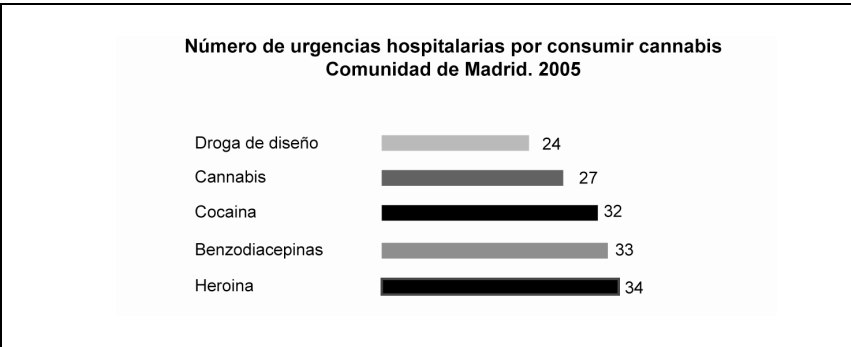


Figura 2.14: Fuente: Servicio de Evaluación e Investigación. Agencia Antidroga.

Esquizofrenia y cannabis

3

*R. Rodríguez-Jiménez, I. Martínez-Gras, G. Ponce, MA.
Jiménez-Arriero y T. Palomo*

3.1. Introducción

La coexistencia de un trastorno por uso de sustancias (TUS) junto a otro trastorno mental ha sido definida como Patología Dual. La importancia de la comorbilidad de TUS con otros trastornos psiquiátricos, ha quedado claramente evidenciada en diferentes estudios debido a su influencia en la clínica, evolución, y costes. (Hunt y cols., 2002; Hoff y Rosenheck, 1999; Kamali y cols., 2001). Se ha señalado que aproximadamente el 50% de los individuos con trastornos psiquiátricos cumplirán criterios DSM-IV para abuso/dependencia de alcohol o tóxicos, en algún momento de la vida (George y Krystal, 2000). Los diferentes estudios realizados señalan unas tasas de prevalencia de TUS en pacientes psiquiátricos que van del 25 al 80% en pacientes tanto ambulatorios (Margoless y cols., 2004; Weaver y cols., 2003), como ingresados (Driessen y cols., 1998; Lambert y cols., 1996). Finalmente, los estudios en población general han confirmado de manera consistente la elevada comorbilidad de TUS y enfermedades psiquiátricas (Regier y cols., 1990; Kendler y cols., 1996).

3.2. Comorbilidad de consumo de cannabis en trastornos psicóticos

El cannabis es la sustancia ilegal más frecuentemente consumida en nuestro medio, y entre todas las sustancias de abuso ocupa el tercer lugar tras el tabaco y el alcohol. En la población esquizofrénica, y en los trastornos psicóticos en ge-

neral, también es el cannabis, después del tabaco y del alcohol, la sustancia más frecuentemente consumida (Hambrecht y Haefher, 1996; Mueser y cols., 1992). Sin embargo, el consumo de sustancias, es más prevalente entre pacientes esquizofrénicos y con trastornos psicóticos relacionados que en la población general. Así en el estudio ECA, el 47% de los pacientes con diagnóstico esquizofrenia fue también diagnosticado de un TUS (34% alcohol, 28% otras drogas) (Regier y cols., 1990). Respecto al cannabis, diferentes estudios han mostrado que los pacientes con esquizofrenia presentan mayor prevalencia de consumo de esta sustancia que otros pacientes psiquiátricos y sujetos control (Schneier y Siris, 1987; Smith and Hucker, 1994; Warner y cols., 1994).

En relación a las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes esquizofrénicos que consumen cannabis, el hecho más constatado es la mayor prevalencia de varones jóvenes (Hall, 1998, Rodríguez-Jiménez y cols., 2006), así como una evolución general desfavorable, con un inicio más precoz de la clínica psicótica, un mayor número de episodios psicóticos, y mayor presencia de clínica alucinatoria (Hambrecht y Haefher, 1996; Grech y cols., 2005; Veen y cols., 2004; Amdt y cols., 1992; Dixon y cols., 1990); si bien, no todos los estudios confirman esta evolución desfavorable (Cuffel y cols., 1993; Stirling y cols., 2005; Kovasznay y cols., 1997; Zisook y cols., 1992; Xie y cols., 2005).

3.2.1. Teorías explicativas de Patología Dual

Se han propuesto diferentes teorías para intentar explicar la elevada comorbilidad de patología psiquiátrica y TUS, que podrían resumirse en cuatro modelos básicos (Mueser y cols., 1998):

- a) Factores comunes: los trastornos psiquiátricos y los TUS compartirían una vulnerabilidad biológica común, en la que sería importante una disfunción de circuitos dopaminérgicos mesocorticolímbicos (Chambers y cols., 2001). Además, se ha propuesto que los pacientes esquizofrénicos podrían presentar de forma idiosincrásica anomalías en el funcionamiento del sistema endocannabinoide, que podrían explicar que estos individuos tuvieran, de forma independiente, mayor vulnerabilidad a la esquizofrenia y al abuso de cannabis.

- b) Bidireccionalidad: estos modelos proponen una interacción continua entre la patología psiquiátrica y el TUS, por la cual cada uno de los trastornos podría contribuir a desencadenar, perpetuar o agravar al otro.
- c) Uso de sustancias secundario a trastorno mental: los pacientes psiquiátricos consumirían tóxicos en un intento de paliar determinados síntomas de su enfermedad. Se trata de la hipótesis de la “automedicación” (Khantzian, 1985; 1997). Este modelo hipotetiza que las sustancias son consumidas de una manera selectiva en base a “ajustar” las propiedades farmacológicas de las sustancias con el tipo de síntoma psiquiátrico padecido. En base a ello, se podrían realizar dos predicciones: a) Según diagnóstico/síntomas habría diferentes patrones de consumo, y b) Dentro de los síntomas de esquizofrenia existiría una diferente relación con diferentes tipos de sustancias. Sin embargo, los datos disponibles de estudios transversales y longitudinales no apoyan la hipótesis de la automedicación, pues los predictores de consumo de sustancias más fiables son las características sociodemográficas como género y edad, así como la accesibilidad y disponibilidad del tóxico.

Una variante del modelo de automedicación propone que la exposición crónica a neurolépticos podría llevar al TUS. Sin embargo, aunque algunos pacientes refieren que consumen tóxicos para “aliviar” efectos secundarios de la medicación, en muchos casos el uso de sustancias precede al inicio de la esquizofrenia y del tratamiento neuroléptico.

Por todo ello, la hipótesis de la automedicación está bastante cuestionada hoy en día, aunque podría servir para explicar “*some patients, some substances, and some symptoms*” (Goswami, 2004).

- d) Trastorno psiquiátrico secundario a TUS: se plantea que el consumo de tóxicos podría causar o desencadenar enfermedades psiquiátricas. Diferentes estudios han señalado que el consumo de tóxicos puede producir sintomatología psiquiátrica. Sin embargo, que el consumo de tóxicos sea la causa de trastornos psiquiátricos está en discusión. Ahora bien, aunque no a nivel causal, sí parece que el consumo de tóxicos pudiera contribuir o ser el desencadenante de la expresión fenotípica de un trastorno psiquiátrico en personas vulnerables. En este sentido, existen numerosos estudios en

el caso del consumo de cannabis y la esquizofrenia; en base a los cuales, se han propuesto dos hipótesis en las que el consumo de cannabis podría contribuir al desarrollo de trastornos psicóticos (Hall, 1998). La hipótesis “dura” es que un consumo importante de cannabis causaría psicosis que no ocurriría en ausencia del cannabis. La hipótesis “débil” es que el uso de cannabis sería un factor causal contributivo o precipitante, en el sentido de que podría precipitar el desarrollo de una esquizofrenia en individuos vulnerables a desarrollar esta enfermedad.

3.2.2. *Psicosis cannábica*

Diferentes autores han descrito casos de psicosis cannábica (Bernhardson y cols., 1972; Solomons y cols., 1990; Chopra y Smith, 1974; Wylie y cols., 1995; Ghodse, 1986; Nuñez y Gurpegui, 2002). Estos estados psicóticos se han atribuido al cannabis al producirse tras consumir grandes cantidades de este tóxico, y en ellos se describen síntomas de confusión, desorientación y amnesia, con ausencia de historia personal ni familiar de psicosis. Se señala que los síntomas remiten en días o semanas tras la abstinencia de cannabis, no quedando clínica residual como en la esquizofrenia, y no reapareciendo la clínica psicótica salvo que se realicen nuevos consumos de cannabis. La existencia de la psicosis cannábica como entidad propia ha sido puesta en duda y genera controversias (Thornicroft, 1990; Thomas, 1993; Gruber y Pope, 1994; Degenhart y Hall, 2002; Johns, 2001). En este sentido, un reciente estudio retrospectivo danés, señala que muchos de los individuos que habían sido diagnosticados de psicosis cannábica fueron posteriormente diagnosticados de esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico (Arendt y cols., 2005).

3.2.3. *Síntomas psicóticos en consumidores de cannabis*

Ahora bien, aunque está en discusión atribuir un trastorno psicótico específico al consumo de cannabis (psicosis cannábica), lo que no se cuestiona es que el consumo de cannabis puede producir síntomas psicóticos en algunos consumidores, al igual que otros tóxicos como la cocaína o las anfetaminas. Así, diferentes estudios han encontrado una mayor prevalencia de clínica

psicótica entre consumidores de cannabis. Tien y Anthony (1990), usando datos del estudio ECA, encontraron que los consumidores diarios de cannabis presentaban el doble de riesgo de presentar síntomas psicóticos. Thomas (1996) encontró una prevalencia del 14% de síntomas psicóticos entre consumidores de cannabis en Nueva Zelanda. En otro estudio con una cohorte de 3500 adolescentes griegos, (Stefanis y cols., 2004) encontraron relación entre el consumo autorreferido de cannabis y los síntomas psicóticos positivos y negativos a los 18 años; y que esta asociación fue más fuerte en los sujetos que refirieron iniciar el consumo de cannabis antes de los 15 años.

Finalmente, en el estudio de D'Souza y cols. (2004), la administración de Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) intravenoso a voluntarios sanos, sin psicosis, produjo síntomas psicóticos positivos y negativos de una manera dosis dependiente.

3.3. El consumo de cannabis como factor causal en la esquizofrenia

3.3.1 Estudios retrospectivos

Al menos tres estudios examinaron de forma retrospectiva el consumo de tóxicos en pacientes esquizofrénicos. Allebeck y cols. (1993) revisaron el registro de casos de la región de Estocolmo durante los años 1971-1983, y seleccionaron 229 historias de sujetos que habían sido diagnosticados de dependencia a cannabis y de psicosis independientemente de la secuencia temporal. El diagnóstico de esquizofrenia se hizo en 112 casos (49%), de los cuales 12 habían tenido los primeros síntomas psicóticos antes del inicio del consumo regular de cannabis y otros 12 en el mismo año. En el 69% de casos restantes, el consumo regular de la droga precedió al menos en un año al inicio de la psicosis. Por otro lado, Hambrecht y Hafner (1996) en una muestra de 232 pacientes esquizofrénicos, encontraron que en alrededor de un tercio de los casos en que había comorbilidad habían usado drogas al menos un año antes del inicio de la enfermedad, otro tercio inició el trastorno psicótico inmediatamente tras el consumo de cannabis, y otro tercio inició el consumo tras la aparición de los síntomas de la enfermedad. Finalmente, Cantwell y cols. (1999) estudiaron a 168 individuos evaluados durante su primer brote esquizofré-

nico, y el 37% de ellos habían consumido drogas antes del inicio de la enfermedad.

3.3.2 Estudios prospectivos de cannabis y psicosis

Con el fin de estudiar la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, una estrategia fundamental es el seguimiento de cohortes durante periodos prolongados (Tabla 3.1), desde las primeras etapas del nacimiento (Fergusson y cols., 2003; Stefanis y cols., 2004), la niñez (Arsenault, 2002), desde la adolescencia (Weiser, 2002) o el inicio de la juventud (Andreasson y cols., 1987; Zammit y cols., 2002). También se ha planteado el estudio de muestras estratificadas representativas de la población (van Os y cols., 2002) o el seguimiento de cohortes de riesgo y valorar la influencia del consumo de cannabis en la aparición del trastorno esquizofrénico (Phillips y cols., 2002).

El estudio de Andreasson y cols., (1987) fue la primera evidencia importante de que el consumo de cannabis podría predisponer al trastorno esquizofrénico. En una cohorte sueca de primeras admisiones para evaluación psiquiátrica, se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis a la entrada en el estudio (18 años de edad) y el diagnóstico de esquizofrenia 15 años después. Esta asociación seguía siendo significativa cuando se controló el efecto de la presencia de otra psicopatología junto con el consumo de cannabis a la entrada en la cohorte. Dado que el porcentaje de individuos que desarrollaron esquizofrenia entre los consumidores de cannabis era bajo (3%), aunque significativamente mayor que en no consumidores, se propuso que el consumo de cannabis aumentaría el riesgo para la esquizofrenia sólo entre individuos vulnerables. El seguimiento posterior de esta misma cohorte (Zammit y cols., 2002) mostró que los consumidores de altas cantidades de cannabis a la edad de 18 años habían desarrollado esquizofrenia 6,7 veces más que los no consumidores 27 años después. Aunque el riesgo era mucho menor cuando se controlaba que fueran consumidores exclusivos de cannabis, dicho riesgo se mantenía significativamente mayor que en no consumidores. También se mantuvo la significación cuando se controlaron otros posibles efectos de confusión como los trastornos de conducta, el cociente intelectual, la urbanidad, el consumo de tabaco y la pobre integración social. También se mantuvo la significación en una submuestra de indi-

viduos que desarrollaron esquizofrenia como mínimo 5 años después de la entrada en la cohorte, en la que así se intentaba controlar la posibilidad de que el uso de cannabis fuera consecuencia de las manifestaciones prodrómicas de la enfermedad.

<i>Referencia</i>	<i>Características muestra y país de estudio</i>	<i>Tiempo de seguimiento</i>	<i>Resultados y consideraciones</i>
Andreasson y cols., 1987; Zammit y cols., 2002	50.000 reclutas de Suecia	Inicialmente se hizo un seguimiento de 15 años pero se amplió hasta un total de 27 años (publicación de Zammit y cols., 2002)	El riesgo para desarrollar esquizofrenia fue de 6,7 veces en sujetos que habían consumido cannabis en más de 50 ocasiones, comparados con los no consumidores
Arsenault y cols., 2002	1037 sujetos de Nueva Zelanda	15 años de seguimiento. Se evaluaron a las edades de 11, 15, 18 y 26 años	Un 10,3% de los consumidores de cannabis a la edad de 15 años fueron diagnosticados de trastorno esquizofreniforme a la edad de 26, frente a un 3% de los sujetos controles
Phillips y cols., 2002	100 sujetos de Australia	Seguimiento entre 4 y 1051 días	No encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que desarrollan psicosis en los consumidores frente a los no consumidores.
Van Os y cols., 2002	4045 sujetos de Holanda	Se evaluaron en 1996, 1997 y 1999	Los consumidores presentaron un riesgo tres veces mayor de padecer síntomas psicóticos en el seguimiento. A mayor consumo el riesgo aumentaba 6,8 veces más.
Fergusson y cols., 2003; 2005	1260 sujetos de Nueva Zelanda	Se realizaron evaluaciones a los 16, 18 y 21 años de edad. Nuevo estudio a los 25 años (Fergusson y cols., 2005).	Encontraban una asociación entre la dependencia al cannabis y el riesgo de padecer síntomas psicóticos a las edades de 18 años (riesgo 3,7 veces mayor) y 21 años (riesgo de 2,3 veces mayor). Se mantiene la asociación a los 25 años.

Stefanis y cols., 2004	11.048 sujetos de Grecia	Fueron evaluados a los 7, 18 y 19 años de seguimiento	El consumo de cannabis aparece asociado con los síntomas positivos de la psicosis y permanece significativo tras ajustarlo por el uso de otras drogas, síntomas depresivos, género y escolarización; los síntomas negativos también están asociados a la frecuencia de uso de cannabis.
Henquet y cols., 2005	3021 sujetos de Alemania	Evaluados a los 2 y 4 años de seguimiento	El porcentaje de esquizofrenia en el grupo de no consumidores era del 6,3%, y de 23,8 en los consumidores.

Tabla 3.1:

Resultados de los diferentes estudios de cohortes sobre la relación entre cannabis y esquizofrenia.

Otro estudio epidemiológico de seguimiento es el estudio holandés NEMESIS (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study; van Os y cols., 2002) realizado sobre una muestra de 4104 individuos. En él encontraron que los individuos consumidores de cannabis al inicio fueron casi tres veces más proclives a manifestar síntomas psicóticos durante el seguimiento, de manera dosis-dependiente. Esta relación mantenía la significación al controlar posibles variables de confusión como el grupo étnico, el estado civil, el nivel educacional, la urbanicidad y la discriminación social. Además, la presencia de una historia anterior de consumo de cannabis, y no sólo el consumo de cannabis en el momento de la inclusión, era predictiva de aparición de psicosis tres años después, demostrando que no era sólo debido a los efectos a corto plazo de la sustancia.

En Nueva Zelanda, Arsenault y cols. (2002) realizaron un estudio (continuación del estudio de cohortes de Dunedin) sobre una cohorte de 1037 sujetos nacidos entre 1972 y 1973. A la edad de 11 años se les evaluó para comprobar la presencia de síntomas psicóticos. De los 15 a los 18 se hizo lo mismo para el consumo de cannabis. A los 26 años, se les realizó una entrevista semiestructurada para el diagnóstico de esquizofre-

nia según criterios DSM-IV. El 96% de la cohorte inicial se estudió hasta la edad de 26 años. Un 10,3% de los consumidores de cannabis a la edad de 15 años fueron diagnosticados de trastorno esquizofreniforme a la edad de 26 años, frente a un 3% de los sujetos controles. Tras controlar la existencia de síntomas psicóticos a la edad de 11 años, el riesgo de desarrollar un trastorno esquizofreniforme en la edad adulta fue 3.1 veces mayor entre los consumidores. El uso de otras drogas ilícitas en la adolescencia no predecía la evolución a la esquizofrenia por encima del efecto del consumo de cannabis (apuntando la especificidad de la exposición). Otro hallazgo encontrado fue que los consumidores de cannabis a los 18 años puntuaban más alto en la escala de síntomas psicóticos solo si habían presentado estos a la edad de 11 años.

Phillips y *cols.*, (2002) realizaron un estudio con 100 jóvenes australianos con alto riesgo de psicosis. Realizando un seguimiento durante un periodo de 4 a 1051 días no encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que desarrollan psicosis en los consumidores frente a los no consumidores.

En otro estudio realizado en Nueva Zelanda (Fergusson y *cols.*, 2003) se llevaron a cabo evaluaciones anuales hasta que la cohorte alcanzó los 16 años y posteriormente se incluyeron las evaluaciones correspondientes a las edades de 18 y 21 años. Además se controlaron variables de confusión como los antecedentes de trastornos mentales, problemas sociales y características de personalidad. Los resultados indicaban la existencia de una asociación entre la dependencia al cannabis y el riesgo de padecer síntomas psicóticos a las edades de 18 años (riesgo 3,7 veces mayor) y 21 años (riesgo de 2,3 veces mayor). Esta asociación significativa se mantuvo también en el seguimiento a los 25 años (Fergusson y *cols.*, 2005).

Stefanis y *cols.*, (2004) realizaron un estudio de seguimiento de una cohorte de 11.048 personas nacidas en Grecia en abril del año 1983 en la que se estudia el efecto de exposición al cannabis en adolescentes con síntomas positivos y negativos subclínicos de psicosis. Se realizó una primera evaluación a los 7 años, que se repite a los 18 años. A los 19 años se investigó el consumo de cannabis y se clasificaron a los sujetos según la frecuencia de consumo. El consumo de cannabis aparece asociado con los síntomas positivos de la psicosis y permanece significativo tras ajustarlo por el uso de otras drogas, síntomas de-

presivos, sexo y escolarización; los síntomas negativos también están asociados a la frecuencia de uso de cannabis.

Henquet y cols., (2005) estudiaron durante 4 años una cohorte representativa de 3021 personas que fueron evaluadas basalmente a los 2 años y a los 4 años de seguimiento. Se evaluó la presencia de síntomas psicóticos y el consumo de cannabis, valorando el grado de interacción entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad a padecer síntomas psicóticos. Observaron que la diferencia de riesgo entre los que son vulnerables y no, en el grupo de no consumidores, es del 6,3% mientras que la misma diferencia en el grupo que consume es de 23,8%. Concluyen que el uso frecuente de cannabis duplica la posibilidad de desarrollar síntomas psicóticos.

Estos estudios muestran que el consumo de cannabis a edades tempranas incrementa el riesgo de psicosis en la edad adulta incluso después de haber tenido en cuenta el efecto de los síntomas prodrómicos y el consumo de otras drogas. Así pues, se puede mantener que existe una amplia evidencia epidemiológica de estudios longitudinales en diferentes países que señala que el uso regular de cannabis predice un riesgo aumentado de esquizofrenia, y que esta relación persiste tras controlar diferentes variables de confusión (Degenhardt y Hall, 2006). Además, los estudios sugieren que el riesgo incrementa con la cantidad consumida y con el inicio precoz del consumo. En una reciente revisión de estudios de cohortes (Smit y cols., 2004), se constataba que el consumo de cannabis aumentaba el riesgo de desarrollar esquizofrenia (de 5 a 10 casos nuevos por 10000 personas). En conjunto, el cannabis parece conferir un riesgo de dos a tres veces mayor de desarrollar una esquizofrenia o un trastorno esquizofreniforme.

Sin embargo, se han planteado críticas a la relación causal entre consumo de cannabis y desarrollo de esquizofrenia en base a estos estudios prospectivos. Una duda que se plantea es que aunque el consumo de cannabis preceda al inicio de la clínica psicótica productiva, incluso a la aparición de los síntomas prodrómicos, ya antes podría existir una mayor susceptibilidad a la dependencia de cannabis. Es conocido que en los individuos vulnerables a la esquizofrenia en función de su carga hereditaria pueden evidenciarse ciertos rasgos neurofisiológicos que podrían considerarse endofenotipos de este trastorno (Braff y Light, 2005). Por ejemplo, algunos polimorfismos

recientemente relacionados con la esquizofrenia, como el C957T del gen del receptor dopaminérgico D2 (Lawford y cols., 2005; Hoenicka y cols., 2006), se han asociado en individuos sanos con un peor rendimiento en pruebas de función ejecutiva (Rodríguez-Jiménez y cols., en prensa), en las que habitualmente presentan déficit los pacientes esquizofrénicos. Por lo tanto, desde edades muy tempranas, podrían existir en los individuos vulnerables a la esquizofrenia, variaciones en la función dopaminérgica que les harían más susceptibles al uso excesivo de cannabis.

Por otra parte, si el consumo de cannabis fuera un factor causal de esquizofrenia, se debería de haber incrementado el número de pacientes esquizofrénicos en los últimos 50 años, debido al avance en el consumo de las poblaciones occidentales. Sin embargo, los estudios realizados han encontrado resultados contradictorios. Así mientras que en el estudio de Degenhardt y cols. (2003) en el que se valoró de forma retrospectiva, el número de casos de esquizofrenia en diversas cohortes de pacientes australianos (desde el año 1940 al 1944 hasta 1975 al 1979) no se encontró evidencia de un incremento en la incidencia de esquizofrenia; el estudio de Boydell y cols. (2003) sí que apunta a un incremento de la incidencia.

En base a estos resultados contradictorios, se plantea que el consumo de cannabis, no es un factor causal de la esquizofrenia, sino que se trata de un factor coadyuvante o precipitante que hace que se desarrolle el trastorno esquizofrénico en individuos con vulnerabilidad personal o familiar a desarrollar el trastorno esquizofrénico (Degenhardt y Hall, 2006). Este planteamiento es consistente con el modelo estrés-vulnerabilidad de la esquizofrenia y sería compatible con los datos del estudio de Degenhardt y cols. (2003) que apoyan la hipótesis de que el consumo de cannabis pueda adelantar el inicio de la esquizofrenia, dado que las personas nacidas en las cohortes más recientes parecen presentar un comienzo de la enfermedad más precoz. La vulnerabilidad al desarrollo de la esquizofrenia vendría dada por factores genéticos, ambientales, y por la interacción de ambos. Así, la potencial interacción entre vulnerabilidad genética y consumo de cannabis para el desarrollo de esquizofrenia se presenta en el estudio de Caspi y cols. (2005), en el que se observa que el riesgo para la presentación de esquizofrenia sólo se encuentra entre los consumidores de cannabis portado-

res del alelo 158valina para el gen de la catecol-orto-metil-transferasa (COMT).

3.3.3 Sistema endocannabinoide y esquizofrenia

El sistema endocannabinoide presenta, al menos, dos tipos de receptores ligados a proteínas G, el receptor CB1, presente en sistema nervioso central y, en menor medida en tejidos periféricos, y el receptor CB2, presente sobre todo en el sistema inmune (Pertwee, 1997), además de una serie de ligandos endógenos (endocannabinoides), como la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (Devane y cols., 1992; Hanus y cols., 2001; Mechoulam y cols., 1995; Sugiura y cols., 1995).

Este sistema desempeña una función moduladora en diferentes procesos fisiológicos, tanto a nivel cerebral, como en otros sistemas tales como el inmune y el cardiovascular, el sistema endocrino y en el metabolismo energético. A nivel cerebral, estos ligandos endógenos y sus receptores ejercen diferentes papeles como neurotransmisores o neuromoduladores en una amplia variedad de procesos fisiológicos en el cerebro (Di Marzo y cols., 1998), como las funciones cognitivas, el aprendizaje, la memoria, la antinocicepción, y la regulación del comportamiento motor (Di Marzo y cols., 1998; Hampson y Deadwyler, 1999; Sañudo-Peña y cols., 1999; Walker y cols., 1999). Además, el sistema endocannabinoide tiene un importante papel en el neurodesarrollo (Berrendero y cols., 1998; Fernández-Ruiz y cols., 1999, 2000).

Los receptores CB1 se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro. Se localizan principalmente en el cerebelo, los ganglios basales, la amígdala, el hipocampo y el cortex (Herkenham y cols., 1991; Mailleux y Vanderhaeghen, 1992; Tsou y cols., 1999). Esta distribución sugiere una importante interacción con las vías ascendentes dopaminérgicas mesocorticolímbicas, implicadas de forma crucial en la esquizofrenia. En este sentido, existen diferentes trabajos que describen esta interacción, aunque los resultados son a veces inconsistentes o incluso aparentemente contradictorios (Mailleux y Vanderhaeghen, 1993; Glass y Felder, 1997; Giuffrida y cols., 1999; Ramos y Fernandez-Ruiz, 2003).

Esta interacción entre el sistema cannabinoide y el sistema dopaminérgico (además de su interacción con otros sis-

temas como el glutamatérgico, el GABAérgico, el serotoninérgico, o el colinérgico) establece una base biológica para la implicación del sistema endocannabinoide en los trastornos psicóticos en general y la esquizofrenia en particular. En este sentido, cada vez existe más evidencia de que el sistema endocannabinoide pudiera estar implicado en la esquizofrenia y en los trastornos psicóticos relacionados (Ujike y Monta 2004; Fritzsche, 2001; Glass, 2001; Skosnik y cols., 2001).

Así, el estudio de provocación doble ciego de D'Souza y cols. (2005) muestra que el THC intravenoso provoca síntomas psicóticos positivos y negativos, dosis-dependiente en voluntarios sanos.

Por otra parte, se han descrito algunas alteraciones en el sistema endocannabinoide en pacientes esquizofrénicos, aunque en el momento actual, no está claramente establecido si dichas alteraciones del sistema endocannabinoide estaban presentes antes de la aparición del trastorno o si son consecuencia de este. Se ha descrito en pacientes esquizofrénicos una mayor densidad de los receptores CB1 en la zona dorsolateral de la corteza prefrontal (Dean y cols., 2001), en corteza cingulada anterior (Zavitsanou y cols., 2004) y en las capas I y II de la corteza cingulada posterior (Newell y cols., 2006). También se han encontrado elevados niveles de anadamida en el LCR de pacientes esquizofrénicos (Leweke y cols., 1999). Este aumento en los niveles de anandamida podría ser secundario a la hiperdopaminergia de la psicosis, pues otros estudios han demostrado que el aumento de actividad dopaminérgica puede dar lugar a un aumento de la liberación de anandamida (Giuffrida y cols., 1999), y se sugiere que el aumento de actividad cannabinoide podría estar dirigido a contrarrestar los efectos de la hiperdopaminergia, ya que se ha comprobado una correlación negativa entre los síntomas psicóticos y los niveles de anandamida (Giuffrida y cols., 2004).

Además, mientras que los niveles en el estriado del transportador de dopamina (DAT) son similares en esquizofrénicos consumidores de cannabis y controles, se ha encontrado en los pacientes sin antecedentes de dicho consumo una disminución en estriado de DAT, compatible con una hiperdopaminergia en las sinapsis. Este hecho sugeriría que los agonistas cannabinoides podrían aumentar los niveles de DAT en los pacientes esquizofrénicos para compensar la hiperdopaminergia (Dean y cols., 2003).

Los animales knock-out para el DAT presentan hiperdopaminergia. En este tipo de animales se ha descrito un descenso de anandamida. Además, la administración de agonistas cannabinoides reduce los efectos de la hiperdopaminergia, aunque no a través del receptor CB1, sino del receptor vainilloide tipo 1. Este tipo de receptores se encuentra aumentado en el estriado de estos animales knock-out para DAT (Tzavara y cols., 2006). La activación de estos receptores por anandamida ha demostrado su capacidad de inhibir la transmisión dopaminérgica (algo que no ocurre con el THC, que no se une al receptor vainilloide tipo 1). Así, de nuevo, la hiperactividad cannabinoide podría entenderse como un intento compensatorio de reducir los efectos de la hiperdopaminergia.

A nivel molecular, respecto a las interacciones entre sistema dopaminérgico y cannabinoide, se produce algo similar. Así, aunque inicialmente se atribuyó la capacidad psicotogénica del cannabis a la estimulación dopaminérgica que produce, estos sistemas se interrelacionan de una forma más compleja. De manera aislada, tanto la activación del receptor dopaminérgico D2, como la del receptor CB1 dan lugar a una disminución de los niveles de cAMP (al inhibir la actividad de la adenilato ciclasa por medio del acoplamiento a una proteína Gai/o). Cuando la estimulación dopaminérgica es persistente, como se supone que ocurre en el estriado de los pacientes esquizofrénicos, se produce un proceso de sensibilización heteróloga, por el cuál la proteína Gai/o aumenta en lugar de inhibir la actividad adenilato ciclasa, lo que daría lugar a los niveles altos de cAMP encontrados en esquizofrénicos (Memo y cols., 1983; Kerwin y Beats, 1990). Por el contrario, con la activación del CB1 no hay sensibilización heteróloga, por lo que, en presencia de una actividad dopaminérgica persistente, la actividad CB1 seguiría inhibiendo la adenilato ciclasa. Así, se contrarrestaría a nivel postreceptorial las alteraciones producidas por el exceso de actividad D2 (Jarrahian y cols., 2004). Sin embargo, el consumo continuado de THC produce desensibilización del sistema CB1, con lo que éste perdería su capacidad de contrarrestar los efectos de la hiperdopaminergia (Gorriti y cols., 1999), y esto contribuiría a explicar porqué en los pacientes con esquizofrenia el uso continuado de cannabis resulta en un empeoramiento de su enfermedad.

A nivel genético, algunos estudios han encontrado asociación entre polimorfismos genéticos de genes que codifican

proteínas del sistema cannabinoide y el trastorno esquizofrénico. El receptor CB1 está codificado por el gen *CNR1* (Hoehe y cols., 1991) habiéndose estudiado dos polimorfismos en pacientes esquizofrénicos: el SNP 1359G/A (Cao y cols., 1997; Caenazzo y cols., 1991) y el microsatélite (AAT)n (Dawson, 1995) que está localizado en el extremo 3'UTR del gen. Diferentes estudios han intentado demostrar la asociación de variaciones de este gen con la esquizofrenia. Dawson (1995), describió el primer estudio de asociación realizado en un grupo de 131 esquizofrénicos frente a 103 sujetos control de población caucasiana, en el que no se encontró asociación entre el polimorfismo (AAT)n y la esquizofrenia. En un estudio realizado en población china, en 127 sujetos esquizofrénicos y 146 controles, Tsai y cols. (2000), tampoco encontraron asociación entre los diferentes alelos del polimorfismo (AAT)n del gen *CNR1* y la esquizofrenia. En la serie de Leroy y cols. (2001) en población francesa caucasiana, se estudió el polimorfismo 1359G/A, en 102 sujetos con esquizofrenia y 63 controles y no se encontraron diferencias en la distribución alélica y genotípica. Ujike y cols. (2002) describieron que el microsatélite (AAT)n, pero no el SNP 1359G/A del gen *CNR1*, se asociaba de forma significativa con el subtipo hebefrénico en una muestra de 121 sujetos con esquizofrenia comparados con 148 controles de población japonesa. Recientemente nuestro grupo, ha comparado las frecuencias alélicas del polimorfismo microsatélite (AAT)n del gen *CNR1* en una muestra de 131 sujetos esquizofrénicos y 115 controles encontrando una frecuencia menor del alelo 4 en los pacientes con esquizofrenia que en los controles ($\chi^2 = 7,858$; $df:1$; $p=0,005$). El riesgo atribuible poblacional para la ausencia del alelo 4 fue del 30% (CI=17-41%) y el riesgo atribuible para la ausencia del alelo 4 en los pacientes esquizofrénicos fue el 53% (CI=20-73%), concluyendo que la presencia del alelo 4 representaría un factor de protección para la esquizofrenia (Martínez-Gras y cols., 2006).

Finalmente, el riesgo para desarrollar el trastorno esquizofrénico, depende de la interacción entre genes y ambiente, como pone de manifiesto el mencionado trabajo de Caspi y cols. (2005) en el que se muestra que los individuos homocigotos para el alelo VAL del gen de la COMT tienen mas probabilidades de exhibir síntomas psicóticos y de desarrollar trastornos esquizofreniformes, cuando consumen cannabis que cuando no lo consumen.

3.4. Fármacos cannabinoides en el tratamiento de la esquizofrenia

En base a la importante relación entre el sistema cannabinoide y la esquizofrenia, diferentes fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide han sido propuestos para el tratamiento de este trastorno. El antagonista cannabinoide SR141716, rimonabant, ha demostrado que induce algunos efectos en el sistema nervioso central similares a los producidos por los neurolépticos atípicos, como el aumento de expresión de c-Fos en varias regiones límbicas, como septum ventrolateral, *shell* del núcleo accumbens, corteza piriforme, núcleo del lecho de la estría terminalis, núcleo central de la amígdala y habénula. Además, de manera análoga a los antipsicóticos atípicos, también aumenta la inmunorreactividad para neurotensina en el núcleo accumbens (Alonso y cols., 1999). Sin embargo, aun presentando estos efectos similares a los fármacos neurolépticos, el único ensayo realizado en humanos hasta la fecha con rimonabant para el tratamiento de la esquizofrenia, no ha obtenido resultados positivos. Así, Meltzer y cols. (2004) publican un trabajo realizado en 481 adultos con trastorno esquizofrénico o esquizoafectivo, en el que se recogen los resultados de 4 estudios realizados utilizando el mismo protocolo de investigación, para la evaluación de la eficacia y seguridad de cuatro productos nuevos para el tratamiento de la esquizofrenia: un antagonista de neurokinina NK3 (SR142801), un antagonista de los receptores serotoninérgicos 2A/2C (SR46349B), un antagonista de neurotensina (SR48692), y el antagonista de los receptores CB1 rimonabant. Estas sustancias se compararon con haloperidol y con placebo. Mientras que el antagonista de NK3 y el antagonista de 5-HT_{2A/2C} produjeron mejorías en las diferentes escalas (BPRS, PANSS, CGI) mayores que placebo (aunque menores que haloperidol), el rimonabant no produjo diferencia alguna respecto a placebo, al igual que el antagonista de neurotensina. Sin embargo, no es posible establecer si estos dos últimos compuestos resultan ineficaces en el estudio por falta absoluta de utilidad del producto o por inadecuación de la dosis.

Diferentes estudios animales han mostrado la posible utilidad de las sustancias cannabinoides en el tratamiento de la esquizofrenia. El cannabidiol (presente en grandes cantidades en los preparados de Cannabis sativa) ha demostrado compor-

tarse en algunos aspectos como un antipsicótico atípico. Así, en ratas, reduce la ocurrencia de estereotipias inducidas por apomorfina, al igual que haloperidol, pero sin inducir la catalepsia que este último produce a dosis altas (Zuardi y cols., 1991). También en ratas, induce aumento de la expresión de c-Fos en el núcleo accumbens sin producirla en estriado dorsal, mientras que haloperidol lo induce en ambas localizaciones (Guimaraes y cols., 2004). La acción farmacodinámica del cannabidiol es desconocida, aunque parece no actuar a través de los receptores CB1 y CB2. Muy posiblemente, se comporta como un agonista indirecto al inhibir la enzima FAAH, responsable de la degradación de la anandamida. El cannabidiol comparte algunos efectos con el THC, como la capacidad antioxidante, neuroprotectora, antiinflamatoria y antiálgica, pero carece de la capacidad psicotrópica.

Moreira y cols. (2005), administraron a ratones cannabidiol, haloperidol o clozapina antes de anfetamina o ketamina. Comprobaron que tanto el cannabinoide como la clozapina, inhibían la hiperlocomoción inducida por los psicotomiméticos, sin inducir catalepsia como sí hacía el haloperidol. Además, el cannabidiol no inducía disminución de la locomoción espontánea, como sí ocurría con la clozapina y el haloperidol.

Madsen y cols. (2006), estudiaron en monos el efecto de la administración del agonista CB1 CP55,940, y del antagonista CB1 SR141716A en las conductas inducidas por d-anfetamina (modelo animal de psicosis). Obtuvieron que el antagonista SR141716A reducía el arousal inducido por la d-anfetamina, sin observar efectos en la conducta inducida por la d-anfetamina con el agonista CP55,940. Estos resultados apuntan al potencial efecto antipsicótico que el antagonista CB1 SR141716A pudiera tener en humanos.

El déficit en la inhibición prepulso se ha descrito en la esquizofrenia y en otros cuadros psicóticos. Malone y Taylor (2006) estudiaron en ratas el efecto del THC, del SR141716, y del placebo en la inhibición prepulso. Las ratas en aislamiento tratadas con THC tuvieron menor inhibición prepulso que las tratadas con placebo. Este efecto desaparecía con el pretratamiento con SR141716, indicando así la mediación de los receptores CB1. El SR141716 *per se* no presentó efecto significativo en la inhibición prepulso. Nagai y cols. (2006) en ratones tratados con THC encontraron déficit en la inhibición prepulso.

Los antipsicóticos haloperidol, risperidona, así como el antagonista CB1 SR141716 revirtieron este déficit inducido por THC. Los cambios que algunas sustancias cannabinoides producen en el proceso de inhibición prepulso, señalan su posible utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia.

Dado que se ha propuesto que la anandamida podría tener un efecto protector o, al menos, compensador de las alteraciones que se encuentran en la base de la esquizofrenia, mientras que los agonistas de los receptores CB1 parecen tener un efecto psicotogénico, una estrategia potencial para la modulación del sistema cannabinoide con fines terapéuticos en la esquizofrenia (Russo y cols., 2006) sería hipotéticamente la administración conjunta de antagonistas de los receptores CB1, como el rimonabant, con sustancias que aumentan los niveles de anandamida, como el cannabidiol u otros inhibidores de su degradación. De hecho, dado que el cannabidiol parece contrarrestar efectos indeseables del THC, podría utilizarse también en combinación con este último para potenciar los efectos beneficiosos en sistema nervioso central.

El progresivo aumento en el conocimiento de la fisiología del sistema cannabinoide ha permitido avanzar en la comprensión de sus interacciones con otros sistemas cerebrales de importancia crítica en la patogénesis de la esquizofrenia. La complejidad de este sistema y sus interacciones hace necesario el diseño de estrategias sutiles para una adecuada modulación del mismo, tales como la combinación de antagonistas y agonistas indirectos, la utilización de cannabinoides que actúan en dianas diferentes al receptor CB1, y la combinación con fármacos que modulan otros sistemas como el dopaminérgico. Aunque en el momento actual no se dispone de estudios en pacientes esquizofrénicos que demuestren la utilidad de agentes cannabinoides en el tratamiento de la esquizofrenia, los resultados obtenidos con animales señalan la necesidad de realizar más estudios que puedan mostrar la utilidad de dichas sustancias en el tratamiento de un trastorno complejo como la esquizofrenia.

3.5. Resumen

El consumo de tóxicos presenta una mayor prevalencia entre los pacientes esquizofrénicos y con trastornos psicóticos

que entre la población general. La comorbilidad entre los TUS y otras patologías psiquiátricas se conoce como patología dual. Se han propuesto diferentes teorías explicativas en relación a esta elevada comorbilidad. Así, se ha planteado la existencia de posibles factores de vulnerabilidad comunes para el consumo de cannabis y la esquizofrenia. También se plantea que aunque sean trastornos independientes, existe una influencia bidireccional entre ambos. La hipótesis del consumo de cannabis como “automedicación” está muy cuestionada hoy en día, aunque puede explicar el consumo en algunos casos concretos. En relación al planteamiento de si el consumo de tóxicos produce el trastorno psiquiátrico, la mayor parte de los estudios epidemiológicos, especialmente los prospectivos, parecen dejar clara la existencia de una relación entre el consumo de cannabis y el riesgo a desarrollar un trastorno esquizofrénico. Sin embargo, en base a los conocimientos actuales, no se puede decir que el cannabis sea un factor necesario y suficiente para el desarrollo de esquizofrenia, aunque sí que constituye un factor precipitante o predisponente que aumenta de manera considerable el riesgo de padecer dicho trastorno, sobre todo en individuos vulnerables.

El mayor conocimiento actual del sistema endocannabinoide, permite establecer las bases de cómo el consumo de cannabis, actuando a través del sistema endocannabinoide, puede producir clínica psicótica, y ayudar así a comprender su posible relación con la esquizofrenia. También en base a este conocimiento se plantea la potencial utilización de sustancias que actúan sobre el sistema cannabinoide para el tratamiento de la esquizofrenia.

Bibliografía

- Allebeck P, Adamsson C y Engstrom A (1993). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm Country. *Acta Psychiatr. Scand.* **88**:21-24.
- Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, Labie C, Steinberg R, Souilhac J, Le Fur G y Soubrie P (1999). Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience.* **91**:607-620.

- Amdt S, Tyrrell G, Flaum M y Andreasen NC (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of premorbid adjustment. *Psychol Med.* **22**:379-388.
- Andreasson S, Allebeck P y Rydberg U (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* **2**:1483-1486.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G y Munk-Jorgensen P (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry.* **187**:510-515.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A y Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* **325**:1212-1213.
- Bernhardson G y Gunne LM (1972). Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers. *Int J Addict.* **7**:9-16.
- Berrendero F, García-Gil L, Hernández ML, Romero J, Cebeira M, de Miguel R, Ramos JA y Fernández-Ruiz JJ (1998). Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development.* **125**:3179-3188.
- Boydell J, van Os J, Lambri M, Castle D, Allardyce J y McCreadie RG (2003). Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br J Psychiatry.* **182**:45-49.
- Braff DL, Light GA (2005). The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* **7**:125-135.
- Caenazzo L, Hoehe MR, Hsieh WT, Berrettini WH, Bonner TI y Gerson ES (1991). HindIII identifies a two allele DNA polymorphism of the human cannabinoid receptor gene (CNR). *Nucleic Acids Res.* **19**:4798.
- Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I y Harrison G (1999). Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* **174**:150-153.
- Cao Q, Martínez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA y Crauchick A (1997). Suggestive evidence for a Schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics.* **43**:1-8.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R y Craig IW (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* **57**:1117-1127.

- Chambers RA, Krystal JH y Self DW (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **50**:71-83.
- Chopra GS y Smith JW (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry*. **30**:24-27.
- Cuffel BJ, Heithoff KA y Lawson W (1993). Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. **44**:247-251.
- Dawson E (1995). Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies. *Psychiatric Genet*. **5**:S50-S51).
- Dean B, Bradbury R y Copolov DL (2003). Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: Changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **53**:585-592
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E y Copolov D (2001). Studies on [3H] CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*. **103**:9-15.
- Degenhardt L, Hall W y Lynskey M (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. **71**: 37-48.
- Degenhardt L y Hall W (2002). Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep*. **4**:191-196.
- Degenhardt L y Hall W (2006). Is cannabis use a contributory cause of psychosis?. *Can J Psychiatry*. **51**:556-565.
- Degenhardt L (2003). The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychol Med*. **33**:3-6.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A y Mechoulam R (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. **258**:1946-1949.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T y De Petrocellis L (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*. **21**:521-528.
- Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J y Frances A (1990). Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients self-reports. *Schizophr Bull*. **16**:69-79.
- Driessen M, Veltrup C, Wetterling T, John U y Dilling H (1998). Axis I and axis II comorbidity in alcohol dependence and the two types of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. **22**:77-86.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Yt, Braley G, Gueorquieva R y Krystal JH (2004). The psychoto-

- mimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. **29**:1558-1572.
- Fergusson DM, Horwood LJ y Ridden EM (2005). Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction*. **100**:354-366.
- Fergusson DM, Horwood LJ y Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. **33**:15-21.
- Fernandez-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernandez ML, Romero J y Ramos JA (1999). Role of endocannabinoids in brain development. *Life Sci*. **65**:725-736.
- Fritzsche M (2001). Are cannabinoid receptor knockout mice animal models for schizophrenia?. *Med Hypotheses*. **56**:638-643.
- George TP y Krystal JH (2000). Comorbidity of psychiatric and substance abuse disorders. *Curr Opin Psychiatry*. **13**:327-331.
- Ghods AH (1986). Cannabis psychosis. *Br J Addict*. **81**:473-478.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkotter J y Piomelli D (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. **29**:2108-2114.
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, y Piomelli D (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci*. **2**:358-363.
- Glass M y Felder CC (1997). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci*. **17**:5327-5333.
- Glass M (2001). The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **25**:743-765.
- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Palomo T (1999). Chronic Δ -delta9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *Eur J Pharmacol* **365**: 133-142.
- Goswami S, Mattoo SK, Basu D y Singh G (2004). Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate?. *Am J Addict*. **13**:139-150.
- Grech A, van Os J, Jones PB, Lewis SW y Murray RM (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. **20**:349-353.
- Gruber AJ y Pope HG (1994). Cannabis psychotic disorder: Does it exist?. *Am J Addict*. **3**:72-83.

- Guimaraes VM, Zuardi AW y Del Bel EA (2004). Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci.* **75**:633-638.
- Hall WD (1998). Cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Rev.* **17**:433-444.
- Hambrecht M y Haefher H (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **40**:1155-1163.
- Hampson RE y Deadwyler SA (1999). Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci.* **65**:715-723.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I y Mechoulam R (2001). 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **98**:3662-3665.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU y van Os J (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ.* **330**:11-14.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR y Rice KC (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* **11**:563-583.
- Hoehe MR, Caenazzo L, Martínez MM, Hsieh WT, Modi VS, Gershon ES y Bonner TI (1991). Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biol.* **3**:880-885.
- Hoenicka J, Aragües M, Rodriguez-Jimenez R, Ponce G, Martinez I, Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Palomo T, Psychosis and Addictions Research Group (PARG) (2006). C957T DRD2 polymorphism is associated to schizophrenia in Spanish patients. *Acta Psychiatr Scand.* **114**:435-438.
- Hoff RA y Rosenheck RA (1999). The cost of treating substance abuse patients with and without comorbid psychiatric disorders. *Psychiatr Serv.* **50**:1309-1315.
- Hunt GE, Bergen J y Bashir M (2002). Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res.* **54**:253-264.
- Jarrahian A, Watts VJ y Barker EL (2004). D2 dopamine receptors modulate G α -subunit coupling of the CB1 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* **308**:880-886.
- Johns A (2001). Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry.* **178**:116-122.
- Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C y O'Callaghan E (2001). Psychopharmacology: insight and comorbid sub-

- stance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* **52**:161-166.
- Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM y Kessler RC (1996). Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. *Arch Gen Psychiatry.* **53**: 1022-1031.
- Kerwin RW y Beats BC (1990). Increased forskolin binding in the left parahippocampal gyrus and CA1 region in post mortem schizophrenic brain determined by quantitative autoradiography. *Neurosci Lett.* **118**:164-168.
- Khantzian EJ (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* **142**:1259-1264.
- Khantzian EJ (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry.* **4**:231-244.
- Kovaszny B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD y Bromet E (1997). Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull.* **23**:195-201.
- Lawford BR, Young RM, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, Heslop KR, Shadforth S, van Daal A, Morris CP (2005). The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* **73**:31-37.
- Lambert MT, Griffith JM y Hendrickse W (1996). Characteristics of patients with substance abuse diagnoses on a general psychiatry unit in a VA Medical Center. *Psychiatr Serv.* **47**:1104-1107.
- Leroy S, Griffon N, Bourdel MG, Olié JO, Poirier MF y Krebs MO (2001). Schizophrenia and cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single base polymorphism in coding exon. *Am J Med Genet.* **105**:749-752.
- Leweke FM, Guiffrida A, Wurster U, Emrich HM y Piomelli D (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport.* **10**:1665-1669.
- Madsen MV, Peacock L, Werge T y Andersen MB (2006). Effects of the cannabinoid CB1 receptor agonist CP55, 940 and antagonist SR141716A on d amphetamine-induced behaviours in Cebus monkeys. *J Psychopharmacol.* **20**:622-628.
- Mailleux P y Vanderhaeghen JJ (1992). Localization of cannabinoid receptor in the human developing and adult basal ganglia. Higher levels in the striatonigral neurons. *Neurosci Lett.* **148**:173-176.

- Mailleux P y Vanderhaeghen JJ (1993). Dopaminergic regulation of cannabinoid receptor mRNA levels in the rat caudate-putamen: an in situ hybridization study. *J Neurochem.* **61**:1705-1712.
- Malone DT y Taylor DA (2006). The effect of Delta9-tetrahydrocannabinol on sensorimotor gating in socially isolated rats. *Behav Brain Res.* **166**:101-109.
- Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R y Gill K (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res.* **67**:157– 166
- Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez -Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez- Hernández E, Ampuero I, Ramos J, Palomo T y Rubio G (2006). AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **256**:437-441.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR y Compton DR (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* **50**:83–90.
- Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D y Rein W; Meta-Trial Study Group (2004). Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* **161**:975-984.
- Memo M, Kleinman JE y Hanbauer I (1983). Coupling of dopamine D1 recognition sites with adenylate cyclase in nuclei accumbens and caudatus of schizophrenics. *Science.* **221**:1304–1307.
- Moreira FA y Guimaraes FS (2005). Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol.* **512**:199-205.
- Mueser KT, Bellack AS y Blanchard JJ (1992). Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol.* **60**:845-856.
- Mueser KT, Drake RE y Wallach MA (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav.* **23**:717-734.
- Nagai H, Egashira N, Sano K, Ogata A, Mizuki A, Mishima K, Iwasaki K, Shoyama Y, Nishimura R y Fujiwara M (2006). Antipsychotics improve Delta9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of the prepulse inhibition of the startle reflex in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* **84**:330-336.
- Newell KA, Deng C y Huang XF (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res.* **172**:550-560.

- Núñez LA y Gurpegui M (2002). Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* **105**:173-178.
- Pertwee RG (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* **74**:129-180.
- Phillips LJ, Curry C, Yung A, Yuen HP, Adlard S y McGorry PD (2002). Cannabis use is not associated with the development of psychosis in "ultra" high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry.* **156**:319-327.
- Ramos JA y Fernández-Ruiz J (2003). Estado actual de los conocimientos sobre el sistema cannabinoide endógeno. En: Ramos JA, Fernández-Ruiz J, editores. Actualización de los conocimientos acerca del uso terapéutico de los cannabinoides. Madrid: Editorial de la Comunidad de Madrid. p 9-28.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL y Goodwin FK (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* **264**:2511-2518.
- Rodríguez-Jiménez R, Bagney A, Jiménez-Arriero MA, Aragüés M, Koencke A, Cubillo AI, Muñoz A, Ponce G y Palomo T (2006). Esquizofrenia y trastornos adictivos: Comorbilidad en pacientes psiquiátricos agudos ingresados. *Psiquiatr Biol* **13** (S3):46-47
- Rodríguez-Jiménez R, Hoenicka J, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Bagney A, Aragüés M y Palomo T Performance in the Wisconsin Card Sorting Test and the C957T polymorphism of the DRD2 gene in high educational level healthy subjects. *Neuropsychobiology* (en prensa).
- Russo E y Guy GW (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* **66**:234-246.
- Sañudo-Pena MC, Tsou K y Walker JM (1999). Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci.* **65**:703-713.
- Schneier Fr y Siris SG (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis.* **175**:641-652.
- Skosnik PD, Spatz-Glenn L y Park S (2001) Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res.* **48**:83-92.
- Smit F, Bolier L y Cuijpers P (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction.* **99**:425-430.
- Smith J y Hucker S (1994). Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry.* **165**:13-21.
- Solomons K, Neppe VM y Kuyl JM (1990). Toxic cannabis psychosis is a valid entity. *S Afr Med J.* **78**:476-481.

- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN y van Os J (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. **99**:1333-1341.
- Stirling J, Lewis S, Hopkins R y White C (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res*. **75**:135-137.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, Yamashita A y Waku K (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. **215**:89-97.
- Thomas H (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. **42**:201-207.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry*. **163**:141-149.
- Thornicroft G (1990). Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association?. *Br J Psychiatry*. **157**:25-33.
- Tien AY y Anthony JC (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis*. **178**:473-80.
- Tsai SJ, Wang YC y Hong CJ (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genet*. **10**:149-151.
- Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena MC y Walker JM (1999). Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*. **93**:969-975.
- Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Marzo VD, Phebus LA, Nomikos GG y Giros B (2006). Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: Therapeutic implications. *Biol Psychiatry*. **59**:508-515.
- Ujike H y Monta Y (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *J Pharmacol Sci*. **96**:376-381.
- Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai K y Kuroda S (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. **7**:515-518.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R y Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. **156**:319-27.
- Veen ND, Seltén JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW y Khan RS (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. **161**:501-506.

- Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM y Tsou K (1999). The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci.* **65**:665-673.
- Warner R, Taylor D, Wright J, Sloat A, Springett G, Arnold S y Weinberg H (1994). Substance use among the mentally ill: prevalence, reasons for use, and effects on illness. *Am J Orthopsychiatry.* **64**:30-39.
- Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, Barnes T, Bench C, Middleton H, Wright N, Paterson S, Shanahan W, Seivewright N, Ford C (2003). Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br J Psychiatry.* **183**: 304-313
- Weiser M, Knobler HY, Noy S y Kaplan Z (2002). Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet.* **114**:949-955.
- Wylie AS, Scott RTA y Buraett SJ (1995). Psychosis due to 'skunk.' *BMJ.* **311**:125.
- Xie H, McHugo JC, Helmstetter BS y Drake RE (2005). Three-year recovery outcomes for long-term patients with co-occurring schizophrenic and substance use disorders. *Schizophr Res.* **75**:337-348.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I y Lewis G (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* **325**:1199-1201.
- Zavitsanou K, Garrick T y Huang XF (2006). Selective antagonist 3H-SR141716A binding cannabinoid CB1 receptor is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **28**:355-360.
- Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T y Braff D (1992). Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **149**:552-553.
- Zuardi AW, Antunes-Rodrigues J y Cunha JM (1991). Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology.* **104**:260-264.

Consumo de cannabis y psicopatología

4

C. Roncero y M. Casas

4.1. Introducción

El consumo de cannabis es un fenómeno ampliamente extendido en nuestra sociedad. Aunque no están suficientemente dilucidadas las alteraciones psicopatológicas inducidas por el consumo de cannabis, con los conocimientos actuales se puede afirmar que el consumo de cannabis no es inocuo para la salud. En la actualidad, desafortunadamente, existe un proceso de banalización del consumo de cannabis y de sus efectos psiquiátricos. Los efectos sobre las funciones psíquicas están mediatizados e influenciados por la dosis utilizada, el ambiente del consumo y por la experiencia previa del consumidor. Se conoce que la concentración plasmática de cannabis es muy variable, e incluso cambia en función de la experiencia del consumidor y que los consumidores más experimentados logran concentraciones más altas.

Alrededor de un 10% de las personas que han probado el cannabis lo utilizarán de una manera frecuente o por periodos prolongados. El consumo suele declinar cuando las personas se aproximan a los 30 años. Sin embargo dado el incremento del consumo el cannabis en la actualidad esta aumentando las demandas de tratamiento médico-psiquiátrico y también ha aumentado las consultas en los servicios de urgencias relacionadas con el consumo de cannabis (Calafat, 2006).

Los trastornos descritos relacionados con el consumo de cannabis varían en función de las clasificaciones diagnósticas Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales–IV Texto revisado (DSM-IV-TR) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

En el DSM-IV-TR se clasifican en trastornos por consumo de cannabis y trastornos inducidos por cannabis (Tabla 4.1).

Sin embargo otros trastornos, no recogidos en esta clasificación, como el posible síndrome de abstinencia también son relevantes clínicamente.

<i>Trastorno</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Especificaciones</i>
<i>Trastornos por consumo</i>	Dependencia de Cannabis	Con/sin dependencia fisiológica Remisión total temprana/ sostenida Remisión parcial temprana/ sostenida Remisión en entorno controlado
	Abuso de Cannabis	
<i>Trastornos inducidos</i>	Intoxicación por Cannabis	Con alteraciones perceptivas (CIE)
	Intoxicación por cannabis con alteraciones perceptivas	
	Delirium por intoxicación por cannabis	
	Trastorno psicótico inducido por Cannabis, con ideas delirantes	De inicio en la intoxicación
	Trastorno psicótico inducido por cannabis, con alucinaciones	De inicio en la intoxicación
	Trastorno de ansiedad inducido por cannabis	De inicio en la intoxicación
	Trastorno relacionado con cannabis no especificado	

Tabla 4.1:

Trastornos recogidos en el DSM-IV-TR relacionados con el Cannabis.

La CIE-10 incluye los apartados de intoxicación aguda, consumo perjudicial, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia con delirium, trastorno psicótico, síndrome amnésico, trastorno psicótico residual y de comienzo tardío inducido por alcohol u otras sustancias psicotropas, otros trastornos mentales o del comportamiento, trastorno mental o del comportamiento sin especificación. Se clasifica las alteraciones relacionadas con el cannabis en el apartado F12. En esta clasificación se acepta explícitamente la existencia de abstinencia por cannabinoides.

En relación al tratamiento se conoce que el consumo de cannabis se ha relacionado con peor respuesta al tratamiento de otras enfermedades mentales (Goldberg y *co/s.*, 1999), (Raymond y *co/s.*, 2003). En la actualidad no está suficientemente dilucidado el tratamiento psicofarmacológico de los distintos trastornos relacionados con el consumo de cannabis (Franco, 2002).

4.2. Abuso de cannabis

El consumo mantenido de cannabis suele declinar con el paso de los años. Sin embargo en los periodos de consumo activo puede producir un abandono del interés por las actividades no relacionadas con el consumo y de las actividades escolares. Por otra parte el consumo ocasional o recreacional en personas jóvenes es especialmente peligroso por el riesgo de cronificación del consumo y por las complicaciones psicopatológicas. En ocasiones es difícil poder dilucidar si existe un auténtico abuso de cannabis, ya que el concepto de abuso de sustancias no es exactamente igual en las clasificaciones imperantes (DSM-IV-TR y CIE-10). En la CIE-10 el concepto de consumo perjudicial incluye el consumo cuando está afectando a la salud física o mental. Este consumo suele ser criticado por terceros y suele dar lugar a consecuencias adversas de varios tipos. En el DSM-IV-TR se define el abuso como el patrón de adaptación que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos expresados por uno (o más) de los siguientes ítems en los últimos 12 meses:

- Consumo recurrente con incumplimiento de obligaciones.
- Consumo en situaciones en las que hacerlo es peligroso.
- Problemas legales.
- Consumo a pesar de tener problemas sociales/ interpersonales.

4.3. Dependencia

No se conoce con exactitud que porcentaje de pacientes desarrollaran dependencia, se ha descrito que el 10% de los

consumidores de cannabis tiene riesgo de desarrollar una dependencia (Hall y Solowij, 1998). Las personas que desarrollan dependencia empiezan habitualmente a consumir antes, las primeras sensaciones de pérdida de control son más tempranas, tarda más en instaurarse la tolerancia al cannabis, alrededor del 25% presentan la dependencia en los tres primeros años. El 40% de los que desarrollan la dependencia se intoxicaban en situaciones en las que podían tener consecuencias negativas (laborales o sociales), (Rosenberg y Anthony, 2001).

Pasados 10 años de consumo ocasional o sin abuso es raro desarrollar un síndrome de dependencia.

La definición de la dependencia de cannabis es muy similar en las clasificaciones imperantes. Clásicamente al conceputar la dependencia de sustancias se ha primado la existencia de un síndrome de abstinencia y tolerancia. Siendo criterios muy importantes se debe destacar que la no existencia de alguno de ellos, o de los dos, no excluye necesariamente la existencia de un cuadro de dependencia. En el DSM-IV-TR, a diferencia de la CIE-10, no se acepta que el cannabis produzca un síndrome de abstinencia. Según esta clasificación la dependencia es un patrón desadaptativo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos expresados por tres (o más) de los siguientes ítems en algún momento de un periodo continuado de 12 meses.

- Tolerancia.
- Abstinencia.
- Tomar más cantidad o periodo más largo.
- Deseo esfuerzos controlar/reducir consumo.
- Mucho tiempo en actividades relacionadas con consumo.
- Reducción actividades.
- Se consume a pesar de tener conciencia de problemas relacionados.

4.4. Intoxicación

Se denomina intoxicación los cambios conductuales o comportamentales, clínicamente significativos que se presentan tras el consumo de cannabis. La intoxicación se inicia con una sensación de bienestar, siendo máxima a los 10-30 minutos, cuando los niveles plasmáticos son mayores. Los efectos

suelen durar 2-4 horas, la afectación conductual y psicomotora puede prolongarse durante horas, especialmente si la administración se realiza por vía oral.

El consumo de cannabis produce cambios fisiológicos (Tabla 4.2). Desde la perspectiva psicopatológica a dosis bajas el cannabis produce euforia, risas inadecuadas, sensación de bienestar, sedación, aumento de la autoconfianza, deterioro de la memoria inmediata y de la capacidad de juicio, dificultades para llevar a cabo operaciones mentales complejas, y alteraciones perceptivas. Las percepciones sensoriales cambian: aparece sensación de relajación, de flotar y transformación de la percepción temporal. Es muy frecuente el enlentecimiento de la percepción del tiempo. Se ha descrito aumento del deseo sexual.

<i>A dosis medias-altas</i>	<i>A nivel fisiológico</i>
Aparecen las acciones de tipo adrenérgico: - taquicardia, - aumento de la tensión arterial, - hiperrreflexia - temblor - náuseas - debilidad muscular - enrojecimiento conjuntival. - polaquiuria, temblor fino y ataxia (muy raramente). La taquicardia leve y la hipertensión puede ser anulado parcialmente por la disminución de las resistencias periféricas, las dosis elevadas disminuyen el gasto y las resistencias periféricas.	- aparece sequedad de boca - aumento de la sed, del apetito y de la sensación de hambre. náuseas y síntomas irritativos del aparato digestivo - miosis leve, - disminución de la presión intraocular - visión amarillenta. - el reflejo fotomotor permanece normal. Taquicardia leve e hipertensión. Este efecto puede ser anulado parcialmente por la disminución de las resistencias periféricas. Dosis elevadas disminuyen el gasto y las resistencias periféricas. Muy excepcionalmente arritmia severa o extrasistólica

Tabla 4.2: Síntomas de intoxicación de cannabis.

A dosis medias se presentan cambios en la vigilancia, concentración, memoria y de las actividades psicomotoras. Puede aparecer ansiedad, poco frecuente, disforia o retraimiento social. También es frecuente la aparición de síntomas maniformes (Rottamburg y cols., 1982).

A dosis muy altas puede producir síntomas de desrealización y despersonalización, alucinaciones visuales, suspicacia e incluso ideación paranoide transitoria.

La sobredosis de cannabis no es mortal, cuando el consumo es exclusivo de esta sustancia. Cursa con taquicardia, ataxia, temblor, labilidad afectiva, y aumentos súbitos de la ansiedad. En ocasiones la sintomatología puede llegar a ser como una crisis de angustia, similar a los ataques de pánico. El paciente esta desorientado témporo-espacialmente y en los casos más graves se producirá un delirium, en este estado se han demostrado en numerosos estudios déficits neuropsicológicos.

4.5. Síndrome de abstinencia

No se acepta el diagnóstico de abstinencia en el DSM-IV-TR, aunque ha sido propuesta su inclusión en futuras clasificaciones (Budney y cols., 2004). Existen abundantes descripciones clínicas de cuadros abstinenciales y ha sido descrito un síndrome de abstinencia (Tabla 4.3), que aparece cuando se abandona el consumo de dosis altas de cannabis en los denominados consumidores intensos o “heavy users” (Schuckit y cols., 1999), (Baño, 2002), (Budney y cols., 2004), Haney, 2005), (Ferrer y cols., 2005) también se puede precipitar cuando se administran antagonistas cannabinoides como el SR 141716.

La sintomatología aparece a los 1-3 días, alcanzando su máxima intensidad entre el día 2 y el 6 y desaparece entre el 4 y el día 14 (Kalant, 2004), (Budney y cols., 2004). Al ser el cannabis muy lipofílico se acumula fácilmente en el organismo. La vida media en las grasas es de 8 días. El consumo con frecuencia superior a la semanal produce almacenamiento del tetrahidrocannabinol, lo que mediatiza la presencia de un síndrome de abstinencia. La vida media larga hace que el síndrome sea, normalmente, de escasa intensidad. Generalmente no suele precisar tratamiento. Sin embargo 3 de cada 4 pacientes adolescentes lo han llegado a calificar como de intensidad moderada-grave (Vandrey y cols., 2005).

Disforia
Irritabilidad
Inquietud
Ansiedad
Temblor
Nauseas
Abdominalgia
Sudoración
Anorexia
Insomnio

Tabla 4.3:

Síntomas que aparecen en el síndrome de abstinencia de cannabis

4.6. Delirium por intoxicación

El cannabis puede producir delirium tras el consumo de grandes cantidades. Es raro y se suele producir en el contexto de policonsumo, consumo masivo o con consumidores nóveles. Cursa con un cuadro confusional, con alteraciones amnésicas y sintomatología de ansiedad. Es indistinguible de los cuadros confusionales de otras etiologías y su curso suele ser autolimitado.

4.7. Trastorno psicótico inducido por cannabis

El consumo de cannabis puede producir sintomatología psicótica de hasta 6 semanas de duración. Se ha descrito la presencia de alteraciones motoras y sintomatología afectiva y psicótica. El comienzo suele ser brusco tras el consumo. Se debe tratar como el resto de los trastornos psicóticos agudos.

La psicosis cannabica es una entidad nosológica utilizada (Núñez y Gurpegui, 2002), aunque no suficientemente documentada, para describir cuadros psicóticos que aparecen en el contexto de una intoxicación y persisten a pesar de eliminarse la droga.

En relación a la asociación con dependencia de cannabis se han planteado diversas relaciones, desde la posibilidad de que el cannabis produzca cuadros esquizofrénicos en pacientes que nunca los padecerían, que precipite dichos trastornos en pacientes vulnerables, que reactive sintomatología psicótica en esquizofrénicos y que la esquizofrenia predisponga al consumo

de cannabis. Para dilucidar estas cuestiones se han realizado evaluaciones de grupos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia o estudios de cohortes de muestras de población, de niños, adolescentes, o adultos jóvenes (Tabla 4.4).

En la actualidad se acepta plenamente que los esquizofrénicos consumen más cannabis que la población general, que en ellos el inicio del consumo esta asociado con el desarrollo de abuso y dependencia y que puede reactivar sintomatología positiva. También se conoce que la presencia de síntomas psicóticos se relaciona con el consumo de cannabis, que dicho consumo puede precipitar la aparición de trastornos psicóticos en pacientes vulnerables para la esquizofrenia, y cada día existen más evidencias de que el consumo de cannabis puede ser un factor causal en el desarrollo de esquizofrenia. Los factores más influyentes descritos frecuentemente son el inicio del consumo en edades precoces y la dosis utilizada (Roncero y cols., 2006).

<i>Autores</i>	<i>País</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Nº personas incluidas</i>	<i>Años de seguimiento</i>
Zammit y cols.	Suecia	2002	50087	27
van Os y cols.	Holanda	2002	7076	3
Arsenault y cols.	Nueva Zelanda	2002	1037	15
Fergusson y cols.	Nueva Zelanda	2003	1265	21
Stefanis y cols.	Grecia	2004	11048	19
Henquet y cols.	Alemania	2005	3021	4
Ferdinand y cols.	Holanda	2005	1580	14

Tabla 4.4:

Relación Cannabis Psicosis: Estudios específicos recientes de seguimiento de cohortes

4.8. Trastornos de ansiedad inducidos por cannabis

El consumo de cannabis esta relacionado con la aparición de síntomas de ansiedad que en algunos pacientes pueden llegar a constituir auténticas crisis de ansiedad. Su aparición esta relacionada con consumidores nóveles o con la intensidad del consumo. Los trastornos de ansiedad y afectivos

son los más frecuentes en consumidores de cannabis. La sintomatología de ansiedad aguda está relacionada con la intoxicación, que puede asociarse a sintomatología paranoide. Se ha descrito sintomatología de ansiedad hasta en el 22% de los casos (Thomas, 1996). El uso de cannabis es un factor de riesgo para ansiedad en adolescentes y adultos jóvenes y se ha relacionado con la dosis utilizada fundamentalmente en población juvenil, especialmente femenina (Patton y cols., 2002).

4.9. Otros trastornos relacionados con cannabis

En las clasificaciones nosológicas no existe una categoría de trastorno afectivo inducido por cánnabis en la DSM IV-TR. Sin embargo algunos estudios parecen señalar la existencia de una relación, estadísticamente significativa, entre depresión y consumo de cánnabis. En distintos trabajos se ha relacionado los cuadros depresivos con el abuso de cánnabis (Bovaso, 2002). Se ha descrito trastorno adaptativo con ánimo depresivo (16%), depresión mayor (14%) y distimia 10'5% (Troisi y cols., 1998). También se ha documentado mayor incidencia de intentos de suicidio en pacientes con abuso o dependencia de cannabis (Beautrais y cols., 1999).

La asociación entre consumo de cannabis y trastornos afectivos no es tan evidente cuando se controlan ciertos factores de confusión, sugiriéndose que el consumo de cánnabis inicial es un factor de riesgo para la depresión posterior. Esta relación es más intensa en las mujeres y cuando el consumo se ha iniciado de forma más precoz y las dosis son mayores. También la presencia de sintomatología depresiva o pseudo-depresiva, que en la actualidad se relaciona con el estado de intoxicación crónica o subaguda mantenida, fue denominado en 1968, síndrome amotivacional.

Por otra parte, la relación entre cánnabis y trastorno bipolar es frecuente y compleja, hay un efecto negativo del consumo de cánnabis en su evolución y pronóstico (Goldberg y cols., 1999) e incluso se ha sugerido que podría tener un efecto provocador de la enfermedad, sobre todo en adolescentes, en conjunción con otros factores (genéticos, de personalidad, etc.) (Brown y cols., 2001). Es habitual la aparición de síntomas ma-

niformes en el caso de una intoxicación por cánnabis (Rottamburg y cols., 1982). Es conocida la alta comorbilidad entre consumo de drogas y trastorno bipolar en dichos casos los pacientes son más jóvenes, presentan un mayor número de cambio de fases (ciclos), suelen ser cicladores rápidos, presentan unos síntomas más severos, suelen presentar un aumento de fases maníacas tras tratamiento con antidepresivos (Goldberg y Whiteside, 2002) y, en general, tienen una peor respuesta al tratamiento (Goldberg y cols., 1999), (Raymond y cols., 2003).

Otros trastornos relacionados con el cannabis como los flashbacks en los que el paciente reexperimenta alteraciones sensorio-perceptivas sin que exista consumo reciente, son poco frecuentes. También se ha hipotetizado dificultades cognitivas mantenidas en consumidores de cannabis, ya que los consumidores regulares de grandes cantidades tienen más probabilidades de presentar, a lo largo de la vida, peor nivel educativo, fracasos en los intentos de acceder a niveles académicos superiores y una adaptación psicosocial globalmente más pobre de la que potencialmente presentaban antes del inicio del consumo de la sustancia (Fergusson y cols., 2003b).

El hecho de que el inicio se produzca a edades cada vez más precoces supone una perspectiva cronológica desfavorecedora/favorecedora en relación al potencial desadaptador de la sustancia, que se potencia cuanto mayor es la vulnerabilidad del sujeto.

Finalmente el consumo de cannabis se ha asociado al consumo simultáneo de otras drogas, especialmente de alcohol y tabaco y de incremento del riesgo del posterior consumo de otras drogas, denominado “fenómeno de escalada” y del policonsumo (Calafat, 2006). Este fenómeno se ha relacionado con la vulnerabilidad genética común al consumo de las distintas drogas, la disminución de la percepción de riesgo de uso de drogas y el incremento del riesgo del uso al estar en contacto con los circuitos de distribución de otras drogas.

4.10. Conclusiones

El consumo regular de cannabis tiene capacidad de producir cambios conductuales, cognitivos y psicopatológicos en contexto de abuso o dependencia de esta sustancia.

Por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas ha sido complicada la descripción y aceptación en algunas clasificaciones nosológicas de la existencia de un síndrome de abstinencia, que si se acepta por la mayoría de los investigadores. Tampoco existe una categoría de trastorno afectivo inducido por cánnabis en la DSM IV-TR. Sin embargo existen estudios que parecen señalar la existencia de una relación, estadísticamente significativa, entre síndromes depresivos y consumo de cánnabis. La presencia de sintomatología depresiva o pseudodepresiva se ha relacionado con el estado de intoxicación crónica o subaguda mantenida.

El consumo de cannabis esta relacionado con la aparición de síntomas de ansiedad que en algunos pacientes pueden llegar a constituir auténticas crisis de ansiedad. Su aparición esta relacionada con consumidores nóveles o con la intensidad del consumo.

El uso de cannabis empeora la sintomatología psicótica en pacientes esquizofrénicos y esta relacionada con la reaparición de síntomas positivos. El consumo de cannabis en pacientes vulnerables para la esquizofrenia incrementa el riesgo de aparición de la enfermedad. El consumo también ha sido relacionado con el incremento de los trastornos psicóticos en población general, especialmente cuando el consumo se inicia en la adolescencia y es repetido.

No esta totalmente dilucidado, porque hay escasas evidencias, cuales deben ser las pautas de tratamiento psicofarmacológico del abuso/dependencia de cánnabis, de los distintos trastornos psicológicos relacionados con el consumo y de la comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos, por lo que se hace necesario proseguir estudios clínicos que aclaren las indicaciones terapéuticas más eficaces en los trastornos relacionados con el consumo de cannabis.

Bibliografía

- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A y Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. **23**;325(7374):1212-3.
- Baño MD (2002). Epidemiología del consumo de cannabis en jóvenes y adolescentes. En guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad Española de investigación sobre cannabinoides.

- Beautrais AL, Joyce PR y Mulder RT (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction*. **94**(8):1155-64.
- Bovasso G (2001). Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry*. **158**:2033-2037.
- Brown SE, Suppes T, Adinoff B y Rajan Thomas N (2001). Drug abuse and bipolar disorder: Comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective disorders*. **65**:105-115.
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA y Vandrey R (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. **161**(11):1967-77.
- Calafat A (2006). Cannabis: Clínica. En: Pérez de los Cobos JC, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G. Tratado SET de trastornos adictivos. Panamerica. Madrid. 231-37
- Ferrer M., Matalí J. Roncero C y Casas M (2005). Paciente consumidor de Cannabis. *Trastornos Adictivos*. **7**(4):244-47.
- Franco MD (2002). Cannabis y LSD. En: Casas M, Collazos F, Ramos JA, Roncero C. Psicofarmacología de las drogodependencias. Fundación Promoción Médica. Barcelona. 129-137.
- Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH y Portera L (1999). A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. **60**(11):733-739.
- Goldberg JF y Whiteside JE (2002). The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *Journal of Clinical Psychiatry*. **63**(9):791-795.
- Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A y Verhulst FC (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*. **100** (5):612-8.
- Fergusson DM, Horwood LJ y Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. **33**(1):15-21.
- Fergusson D, Horwood LJ y Beautrais AL (2003b). Cannabis and educational achievement. *Addiction*. **98**:1681-1692
- Hall W y Solowij N (1998). Adverse effects of cannabis. *Lancet*. **14**;352(9140):1611-6.
- Haney M (2005). The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. **7**(5):360-6.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU y cols. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. **330**(7481):11-14.
- Kalant H (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **28**(5):849-63.

- Núñez Domínguez LA y Gurpegui Fernández de Legaria M (2002). Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **105**(3):173-179
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB y cols. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. **325**:1195-8
- Raymond V, Bettany D y Frangou S (2003). The Maudsley bipolar project. Clinical characteristics of bipolar disorder I in a Catchment area treatment sample. *European Psychiatry*. **18**:13-17.
- Roncero C, Collazos F, Valero S y Casas M (2006). Consumo de cannabis y desarrollo de psicosis: estado actual. *Actas españolas de Psiquiatría*. (aceptado para publicación).
- Rosenberg MF, Anthony JC (2001). Early clinical manifestations of cannabis dependence in a community sample. *Drug Alcohol Depend*. **64**(2):123-31.
- Rottanburg D, Ben-Arie O, Robins AH, Teggin A y Elk R (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* ii:1364-1366.
- Schuckit MA, Daepfen JB, Danko GP, Tripp ML, Smith TL, Li TK, Hesselbrock VM y Bucholz KK (1999). Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry*. **156**(1):41-9.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN y van Os J (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. **99**(10):1333-41.
- Thomas H (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. **42**(3):201-7.
- Troisi A, Pasini A, Saracco M y Spalletta G (1998). Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction*. **93**(4):487-92.
- Vandrey R, Budney AJ, Kamon JL y Stanger C (2005). Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers. *Drug and Alcohol Dependence*. **78**:205-210.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R y Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. **156**(4):319-27.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I y Lewis G (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. **325**(7374):1183-8.

Psicosis cannábica ¿sí o no?

5

L.A. Nuñez Domínguez

5.1. Introducción

La existencia de una posible psicosis cannábica es uno de los debates que aún continúa abierto dentro del campo de los efectos psicológicos de los cannabinoides en humanos.

Dicho debate ha ido por épocas, como se puede observar si se lleva a cabo una revisión bibliográfica de los trabajos que se han publicado acerca de este debate, en la que observamos etapas de gran profusión de trabajos, así como otras en las que prácticamente no se hallan publicaciones referidas al mismo, aunque sin llegar a cerrarse del todo el debate.

En el presente capítulo se va a llevar a cabo una revisión de los principales trabajos de investigación, tanto a favor como en contra, relacionados con esta entidad; así mismo se va a plantear una hipótesis acerca de las principales características de la misma.

5.2. Revisión histórica

5.2.1. Primeras referencias

Durante el siglo XIX fueron muchos los autores literarios que utilizaron preparados de cáñamo para consumir y posteriormente describir los efectos que la sustancia les provocaba en su estado de ánimo y en sus cualidades perceptivas. De entre ellos hemos seleccionado una frase del francés J. Moreau (1840) que resume perfectamente un cuadro orgánico de intoxicación por cannabis: “No existe síntoma psiquiátrico alguno que no se encuentre entre los provocados por el cannabis” Como ve-

remos más adelante esta frase podría ser perfectamente aplicable a la psicosis cannábica.

5.2.2. Primeros estudios

Bromberg (1939) y Freedman y Rockmore (1946) son los primeros autores que llevan a cabo descripciones clínicas de los efectos provocados por el uso de marihuana. Dichos autores no consideran al conjunto de síntomas como psicosis de novo, sino como reagudizaciones psicóticas en sujetos con psicosis, bien preexistentes, bien en estado latente.

Un poco más adelante, otros autores (Benabud, 1957; Chopra y Smith, 1974) observan grupos grandes de sujetos consumidores en zonas donde el consumo está muy extendido entre la población general (Marruecos y La India, respectivamente) y en los que aparecen trastornos psicóticos, aportando por primera vez índices de prevalencia y con una amplia descripción fenomenológica. Otro autor, Ames (1958) lleva a cabo una descripción de la psicopatología de lo que él considera una intoxicación cannábica.

5.2.3. Década de los 70 e inicios de los 80

En estas dos décadas es cuando se pueden encontrar un mayor número de estudios en torno a este trastorno. Podríamos decir que, en general, se admite la existencia de una psicosis cannábica con entidad propia y los diversos estudios, aunque con defectos metodológicos en ocasiones importantes, van dirigidos a mejorar las descripciones de la sintomatología presente, a comparar los cuadros sintomáticos con otras psicosis (sobre todo con la esquizofrenia) y a concretar diversos aspectos importantes para delimitar su propia entidad (por ejemplo, duración en el tiempo).

Diversos autores centran sus trabajos en alcanzar unas descripciones clínicas más afinadas, utilizando para ello entrevistas clínicas de evaluación (Talbot y Teague, 1969; Keup 1970; Tennat y Groesbeck, 1972; Rottamburg y cols., 1982; Negrete, 1983). En dichos estudios destacan la presencia de trastornos de conciencia, trastornos del ánimo de índole maníforme, trastornos del pensamiento, delirios de referencia, fenómenos de despersonalización, trastornos de conducta (en forma de auto y/o heteroagresividad, etc.).

Thacore y Shukla (1976) y Tsuang y *cols.* (1982) llevan a cabo estudios comparativos con sujetos esquizofrénicos, dado que algunos investigadores habían considerado a la psicosis cannábica como “un primer escalón” en la evolución hacia la esquizofrenia. Las investigaciones llevadas a cabo encuentran menor número de trastornos de pensamiento, menor frecuencia de alucinaciones auditivas y mayor frecuencia de visuales, menor duración, etc.

También se estudia la presencia de posibles factores de riesgo para presentar este trastorno, como tipo de personalidad premórbida, antecedentes familiares de psicosis, frecuencia y duración del consumo (Bachman y Reese, 1979; Hart, 1976). De estos estudios podríamos sacar como principales conclusiones que presentan más riesgo de presentar un trastorno psicótico por uso de cannabis aquellos sujetos con un largo tiempo de consumo, presencia en familias con antecedentes de esquizofrenia u otras psicosis y en sujetos con trastornos de personalidad premórbidos.

En cuanto a la evolución, Pålsson y *cols.* (1982) y Ghodse (1986) mantiene que se podría dar la aparición de cuadros crónicos en sujetos con un trastorno psicótico inducido por cannabis si se mantiene el consumo, que sería muy difícil distinguir de una esquizofrenia.

5.2.4. Segunda mitad de la década de los 80

Durante este periodo de tiempo y sobre todo a raíz de la publicación de Andreasson y *cols.* en 1987 se retoma el estudio del posible papel etiológico que el cannabis puede jugar en la aparición de la esquizofrenia. Otros autores (Linzsen y *cols.*, 1994) también llevan a cabo investigaciones por esta línea.

Pero lo más destacable de ese momento es el comienzo de aparición de los primeros trabajos relacionados con las consecuencias del consumo de cannabis entre la población psiquiátrica, lo que se conoce como “fenómeno de comorbilidad”, sobre todo a partir de la publicación del estudio ECA (Regier y *cols.*, 1990). Destacaremos algunos de los primeros trabajos publicados en este sentido (Negrete y *cols.*, 1986; Muesser y *cols.*, 1990; Peralta y Cuesta, 1992).

A raíz de la publicación de estos trabajos se abren nuevas líneas de investigación, que provocan que el debate acerca

de la existencia de la psicosis cannábica permanezca apartado durante algunos años, hasta que en 1988 Negrete publica un editorial que nos recuerda que el debate en torno a la existencia de la psicosis cannábica no está cerrado y anima a llevar a cabo nuevos estudios metodológicamente más correctos para concluir esta polémica.

Poco después aparecen dos artículos (Thornicroft, 1990, y Thomas, 1993) que pretenden aclarar esta situación: Thomas lleva a cabo una amplia y concienzuda revisión bibliográfica y concluye que existen pocos casos claros y que se da una escasa coincidencia en descripción clínica, por lo que considera que no existe una auténtica psicosis cannábica; Thornicroft compara dos grupos de pacientes con orinas positivas o negativas a cannabis y observa que no existen diferencias en la sintomatología que presentan ambos grupos, concluyendo que la psicosis cannábica no tiene entidad clínica propia.

5.2.5. *Últimos años*

En los últimos años se ha producido una cierta disminución en el número de artículos, lo que refleja desinterés en este tema (Hollister, 1999).

Se observa un curioso fenómeno en la revisión de los trabajos publicados en esta última época: mientras que en los estudios clínicos con pacientes se mantiene la opinión de que la psicosis cannábica existe, llegando incluso a proponer alternativas terapéuticas (carbamazepina, olanzapina) (Chaudry y cols., 1991; Rolfe y cols., 1993; McGuire y cols., 1995; Longhurst y cols., 1997; Channabasavanna y cols., 1999; Dalmau y cols., 1999; Basu y cols., 1999; Berk y cols., 1999; Leweke y Emrich ; 1999), en los estudios de revisión de la bibliografía se sigue negando la existencia de tal trastorno (Hall y cols., 1994; Poole y Robbins, 1996; Spencer, 2000; Hall y Degenhardt, 2000; Johns, 2001).

El pasado año se publicó un trabajo con una muestra de pacientes muy elevada (535 sujetos), con diagnóstico de psicosis cannábica (recordemos que hasta esa fecha sólo se habían recogido en la literatura 397 casos), en la que se lleva a cabo un seguimiento de 3 años (el mayor hasta el día de hoy), encontrando que casi el 50 % de los pacientes presenta un diagnóstico de trastorno esquizofrénico (Arendt y cols., 2005).

5.3. Críticas a estudios

La mayoría de las críticas utilizadas para negar la existencia de la psicosis cannábica tienen su mejor reflejo en el trabajo de Thomas y se refieren a los trabajos publicados con anterioridad. A partir de los años 1990 la mayoría de los trabajos publicados presentan importantes mejoras en la metodología (selección de pacientes, utilización de analíticas de orina y de entrevistas estandarizadas, etc.) que dan mayor validez a los resultados obtenidos. Pasemos ahora a revisar las principales críticas:

- a. Mala selección de pacientes o pequeño tamaño de la muestra: al no existir en los manuales diagnósticos al uso una categoría concreta, con criterios definidos, la elección de las muestras ha sido uno de los puntos más criticados por los detractores de la existencia de esta entidad (“lo que no existe no se puede diagnosticar”), en los primeros estudios.
- b. Falta de pruebas objetivas de detección del consumo: la mayoría de los estudios han incluido sujetos que afirmaban consumir cannabis, pero, por un lado, se ha demostrado que los consumidores son poco fiables en el self-report, y por otro esta fuente no permite identificar la frecuencia de consumo ni la cantidad de cannabis consumidos, dadas las distintas presentaciones de consumo y la presencia de frecuentes adulteraciones en el producto empleado.
- c. Falta de uso de entrevistas estandarizadas para evaluar el cuadro psicopatológico: muchos de los estudios llevados a cabo carecen de entrevistas estructuradas o semiestructuradas para evaluar a los pacientes y están basadas en descripciones clínicas, lo cual implica la posible aparición de un sesgo en la valoración de la psicopatología.
- d. No hay estudios de seguimiento (cortes transversales): No se han llevado a cabo estudios de seguimiento a medio o largo plazo de los sujetos, lo cual ha imposibilitado el uso del criterio de duración del trastorno para su diferenciación de otros trastornos psicóticos (por ejemplo, recuperación ad integrum tras abstinencia, a diferencia de la esquizofrenia), hasta el momento actual, en que tanto la CIE-10 como el DSM-IV han incluido criterios de duración.
- e. Ausencia de grupos control de sujetos consumidores que no

han presentado episodios psicóticos, sobre todo en los primeros trabajos.

5.4. Revision de manuales diagnósticos

Hasta las últimas ediciones de los manuales diagnósticos (DSM, CIE-10), no ha aparecido el término “trastorno psicótico por uso de sustancias”, lo que impedía de hecho una adecuada selección de pacientes. En la tercera edición del DSM aparecían los términos de trastorno delirante y trastorno alucinatorio, lo cual eliminaba gran parte de la sintomatología presente, incluyendo únicamente los trastornos perceptivos y de conducta como criterios de inclusión. Se asociaba el inicio de cuadro con el consumo y se le suponía una duración breve pero sin determinar un límite de tiempo para la remisión. En la edición revisada del DSM-III no se apreciaban cambios sustanciales ni en los tipos de trastorno ni en los criterios de inclusión o exclusión.

Donde sí ha existido un gran cambio en todos los aspectos ha sido en la cuarta revisión del DSM-IV (1994): ya aparece el término trastorno psicótico por uso de cannabis, incluido en la sección “Esquizofrenia y trastornos afines”, para, según los autores “facilitar el diagnóstico diferencial con la esquizofrenia” (luego se trataría de un trastorno independiente), con una sintomatología mucho más amplia, que contempla todos los campos de la psicopatología y con una limitación en la duración (días).

El caso de la CIE es similar al referido anteriormente con respecto al DSM: En las ediciones 8ª y 9ª no aparece el término “trastorno psicótico”. Se contemplaban la asociación con el consumo, y en cuanto a los síntomas, destacan los somáticos y los trastornos perceptivos. Refiere una mayor duración del trastorno que el DSM. En la última revisión de glosario, la CIE-10 (1992), sí aparece el Trastorno psicótico y contempla la aparición de una amplia sintomatología. En cuanto a la duración cita que no debe exceder de 6 meses.

Todo ello ha tenido gran repercusión en la selección de las muestras que se han incluido en los estudios previos, ya que, como hemos comentado antes, “lo que no existe no se puede diagnosticar”.

5.5. Bases neuropatológicas

El consumo de cannabis provoca un aumento en el *turn-over* de dopamina, especialmente en las zonas mesolímbicas, zonas implicadas en el desarrollo de las psicosis. Asimismo el consumo crónico de cannabis provoca una disminución de receptores CB1 cerebrales, así como una hipersensibilidad de los mismos (Bowers y Hoffman, 1986). Dicho consumo crónico, iniciado en la adolescencia, podría provocar una alteración en la homeostasis del sistema endocannabinoide (Pistis y *cols.*, 2004), de tal manera que un mayor consumo provocara el fallo total del equilibrio entre el sistema dopaminérgico y el sistema endocannabinoide, lo que conduciría a la aparición de cuadros psicóticos.

Chambers y *cols.* (2001) han propuesto la hipótesis de la “primary addiction”, según la cual la esquizofrenia y la adicción a drogas comparten una única fisiopatología común. Según esta hipótesis, la alteración preesquizofrénica conduce al sujeto a consumir drogas, en un deseo de superar déficits provocados por dicha alteración; lo que inicialmente puede ser de utilidad, con el consumo mantenido en el tiempo puede llegar a conducir a una mayor alteración de la homeostasis del individuo, lo que provocaría la aparición de síntomas “schizophrenia-like” o a cuadros esquizofrénicos.

5.6. Modelos clínicos

Aunque no existen modelos clínicos específicos que sustenten las consecuencias del consumo de cannabis en humanos, sí existen modelos clínicos para los psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína). Dichos modelos (Sato, 1992 y su “Modelo de sensibilización para el consumo de drogas”; Bowers y *cols.*, 1995 y la denominada “Psicosis autónoma”; Kalivas, 2000 y la “Psicosis por sensibilización”) describen la evolución de los sujetos que han presentado cuadros psicóticos inducidos por psicoestimulantes: Presencia de sensibilización permanente tras la aparición de un cuadro psicótico, que se manifiesta en un nuevo cuadro psicótico tras un nuevo consumo (incluso sin consumo, sino tras la presencia de un estresor psicosocial, por ejemplo) y posible evolución hacia la esquizofrenia en el caso de consumo permanente.

Estos modelos han sido resumidos y mostrados gráficamente por Ujike (2002), que muestra las posibles evoluciones descritas:

- En primer lugar se describe el fenómeno de sensibilización, tras consumo prolongado de cannabis, que puede provocar la aparición de un cuadro psicótico, que en abstinencia, y con tratamiento revierte completamente; si persiste la abstinencia no se observa deterioro del paciente.
- Un segundo caso es el del sujeto que presenta varios cuadros psicóticos tras nuevos consumos, con posibles recuperaciones tras abandono del consumo y aplicación de un tratamiento psiquiátrico, pero en estos casos la recuperación no era total, provocándose un deterioro de tipo psicótico.
- Por último existiría un subgrupo de consumidores que evolucionarían rápidamente hacia una esquizofrenia tras haberse dado la sensibilización por consumo prolongado y el inicio de la psicosis, a pesar de la abstinencia.

5.7.Propuesta diagnóstica

A pesar de todo lo referido con anterioridad, que puede dar lugar a pensar que la discusión está cerrada en el sentido de la no presencia de la psicosis cannábica, consideramos que son numerosos los estudios sobre las consecuencias del consumo del cannabis en la psique humana en los que encontramos muchas coincidencias en diversos campos como para restar validez a las conclusiones, aunque los estudios presenten limitaciones en la metodología.

Como ya se ha comentado, los trabajos más recientes han sido elaborados con una metodología más estricta:

- En cuanto a la selección de pacientes se han empleado los criterios diagnósticos al uso para trastorno psicótico por uso de cannabis, aunque el tamaño de las muestras continúa siendo pequeño (quizás debido a la baja incidencia del trastorno);
- Se ha verificado el consumo de cannabis a través de una analítica de orina;
- En todos los estudios se han empleado entrevistas diagnósticas para la evaluación del sujeto; así mismo se han obtenido datos sociodemográficos fiables, y

- En general, los datos obtenidos de la muestra se han comparado con sujetos esquizofrénicos, utilizados como grupos control.

Por ello planteamos una hipótesis diagnóstica del Trastorno psicótico inducido por cannabis o psicosis cannábica, en base sobre todo a los datos aportados por todos los trabajos mencionados con anterioridad, en especial los que se han llevado a cabo tras el trabajo de Thomas.

1. Se trataría de un cuadro psicótico de aparición brusca en sujetos con consumo prolongado, con aumento reciente en frecuencia y/o cantidad del consumo.
2. La prevalencia de dicho trastorno es baja (entre el 1-2 % de los consumidores de cannabis).
3. Como factores de riesgo para su aparición consideramos importantes:
 - a) El inicio del consumo en la adolescencia (12-14 años);
 - b) La presencia de trastornos de personalidad (antisocial y límite);
 - c) En el momento actual no existen datos que confirmen como factores de riesgo la presencia de antecedentes familiares de psicosis y la presencia de factores genéticos.
4. En cuanto a la sintomatología, destacaríamos:
 - Presencia de ideas delirantes de tipo autoreferencial y/o de grandeza.
 - Fenómenos de despersonalización /desrealización.
 - Trastornos maniformes del ánimo.
 - Trastornos de conducta (hetero y/o autoagresividad).
 - Ansiedad moderada alta.
 - Ausencia de alucinaciones (quizás visuales) y de trastornos de conciencia.
 - Escasa presencia de síntomas de primer rango de Schneider
 - Ausencia de conciencia de enfermedad.
5. Duración superior a una semana, siendo necesaria la abstinencia y la aplicación de un tratamiento psicofarmacológico para la remisión de los síntomas.
6. En cuanto a la evolución, pueden darse dos posibilidades:
 - a) Reaparición de nuevos cuadros psicóticos tras nuevos consumos.
 - b) Evolución hacia una esquizofrenia.Esta posibilidad ya ha sido sugerida por varios autores: Ad-

dington y Addington (1998) describen en su muestra de esquizofrénicos una frecuencia cercana al 50% de diagnósticos previos de psicosis por cannabis; Núñez Domínguez y Gurpegui (datos no publicados) describen en una muestra de sujetos diagnosticados de psicosis cannábica evaluados a los 5 años la presencia de casi un 40% de trastorno esquizofrénico, encontrando relación entre el diagnóstico actual y la presencia de rasgos premórbidos de personalidad de tipo antisocial y esquizoide y con el consumo mantenido de cannabis, no así con la presencia de antecedentes familiares de psicosis. En el estudio de Arendt *y cols.* (2005) casi el 50 % de los sujetos con diagnóstico previo de psicosis cannábica presentan un diagnóstico de esquizofrenia tres años más tarde, siendo factores de riesgo el hecho de ser varón y el inicio del consumo en la adolescencia.

7. En cuanto a la etiopatogenia podría ser considerada como una psicosis por sensibilización. Este modelo plantea que:
 - a) Su aparición es progresiva y requiere períodos prolongados de abuso. Una vez producida la sensibilización, el efecto de la sustancia es mayor en el adicto.
 - b) Una vez producida la sensibilización, la aparición de la psicosis debe provocarse con menores dosis en el adicto.
 - c) Se produce una reagudización de la misma tras nuevo consumo, incluso tras largos períodos de abstinencia (esto implicaría cambios duraderos en la respuesta neuronal).

5.8. Comentario

La historia sobre la existencia o no de la llamada psicosis cannábica se ha caracterizado por la alternancia de épocas de cierta profusión de trabajos que identifican y delimitan diversos aspectos de este trastorno con otras en las que se da por cerrado el debate, negando su existencia, a la que suele seguir una nueva etapa en la que se añaden nuevos detalles (como por ejemplo, la reciente aparición del trabajo de Arendt).

El descubrimiento e identificación del sistema endocannabinóide endógeno está aportando nuevos datos en cuanto al funcionamiento e interacciones de dicho sistema con los principales sistemas cerebrales implicados en la etiopatogenia de las psicosis, dando así soporte a la existencia de este trastor-

no. La importancia de la delimitación de las diversas facetas de esta entidad ha cobrado mayor importancia tras la publicación del trabajo arriba citado, ya que la evolución puede ser hacia un cuadro esquizofrénico, lo cual implica indicaciones terapéuticas y/o psicoeducacionales de gran importancia.

En el caso de la psicosis anfetamínica, entidad reconocida y cuya existencia es admitida por la clase médica, fueron precisas tres premisas para aceptar su existencia: La existencia de casos clínicos en humanos, la posibilidad de reproducir este cuadro en animales en condiciones de laboratorio y la reproducción asimismo en humanos en condiciones experimentales de laboratorio tras la administración controlada de anfetaminas. Pues bien, en el caso del cannabis ya se han publicado trabajos que contemplan estas tres premisas: el trabajo de Arendt y cols. (2005) describe una muestra muy amplia de pacientes; son varios los trabajos en animales que han reproducido conductas psicóticas tras administración de cannabinoides, y, por último, D'Souza y cols., (2004) han administrado en condiciones de laboratorio THC a humanos, con la aparición de síntomas psicóticos. Una vez cumplidas las premisas, ¿porqué no se aplica el mismo baremo que en el caso de la psicosis anfetamínica y se reconoce la psicosis cannábica?

Bibliografía

- Addington J y Addington D (1998). Effect of substance misuse in early psychosis. *B J Psych.* **172**(suppl):134-136.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Ames F (1958). A clinical and metabolic study of acute intoxication with cannabis sativa and its role in the model psychosis. *J Ment Sci.* **104**:972-999.
- Andreasson S, Allebeck P, Engström A y Rydberg U (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet.* **2**:1483-1485.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G y Munk-Jorgensen P (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *B J Psych.* **187**:510-515
- Bachman J y Reese TJ (1979). Personality correlates of cannabis de-

- pendence. *Add Beh.* **4**:361-371.
- Basu D, Malhortra A, Bhagat A y Varma VK (1999). Cannabis psychosis and acute schizophrenia: a case-control study from India. *Eur Addict Res.* **5**(2):71-3.
- Benabud A (1957). Psycho-pathological aspects of the cannabis situation in Morocco: statistical data for 1956. *Bull Narc.* **9**(2):143.
- Berk M, Brook S y Trandafir AI (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* **14**(3):177-80.
- Bowers MB, Imiowicz R, Druss B y Mazure CM (1995). Autonomous psychosis following psychotogenic substance abuse. *Biol Psych.* **147**:1164-1167.
- Bowers MB, Hoffman FJ (1986). Regional brain homovanilic acid following delta9-tetrahydrocannabinol and cocaine. *Brain Research.* **366**:405-407.
- Bromberg W (1939). Marihuana, a psychiatry study. *JAMA.* **4**:113.
- Chambers RA, Krystal JH y Self DW (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psych.* **50**:71-83.
- Chopra GS y Smith JW (1974). Psychotic reaction following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry.* **30**:24-27.
- Channabasavanna SM, Paes M y Hall W (1999). Mental and behavioral disorders due to cannabis use. En: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R eds. *The health effects of cannabis*, Addiction Research Foundation. Toronto, Canadá: Centrre for Addiction and Mental Health.
- Chaudry HR, Moss HB, Bashir A y Suliman T (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Psych.* **86**:1075-1081.
- D'Souza D, Cho Hyun-Sang, Perry EB y Krystal JH (2004). Cannabinoid model psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. En Castle D, Murray R, editores. *Marijuana and Madness*. Cambridge University Press. pp 142-166.
- Dalmau A, Bergman B y Brismar B (1999). Psychotic disorders among inpatients with abuse de cannabis, amphetamines and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness? *Eur Psychiatry.* **14**(7):366-371.
- Degenhardt L y Hall W (2001). The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well Being. *Psychol Med.* **31**(4):659-68.
- Freedman HL y Rockmore MJ (1946). Marihuana: a factor in personality evaluation and Army maladjustment. *J Cli Psychop.* **7**:772.

- Ghodse AH (1986). Cannabis psychosis. *Br J Addict.* **81**:473-478.
- Grinspoon L (1971). *Marihuana reconsidered*. Harvard University Press, Cambridge, Massachussets.
- Hall W, Solowji N y Lemon J (1994). The health and psychological consequences of cannabis use. Department of Human Services and Health, Monograph Series, N° 25. Camberra, Australia: Australian Governement Publishing Services.
- Hall W y Degenhardt L (2000). Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psych.* **34**(1):26-34.
- Hart RH (1976). A psychiatric classification of cannabis intoxication. *J Am Acad Psychiatry Neurol.* **1**:83-97.
- Hollister LE (1999). Health aspects of cannabis: revisited. *Int Clin Psychopharmacol.* **1**(1):71-80.
- Johns A (2001). Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psych.* **178**:116-22.
- Kalivas PW, Pierce RC y Sorg BA (2000). Papel de la sensibilización en la paranoia y las psicosis inducidas por estimulantes. En: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez-Arriero MA, Archer T, eds. *Trastornos esquizoprocóticos*. Fundación Cerebro y Mente. Madrid. pp 85-94.
- Leweke FM y Emrich HM (1999). Carbamazepine as an adjunct in the treatment of schizophrenia-like psychosis related to cannabis abuse. *Int Clin Psychopharmacol.* **14**(1):37-39.
- Linzen DH, Dingemans PM y Lenior ME (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psych.* **51**:273-279.
- Longhurst JG, Boutross NN y Bowers MB (1997). Cannabis-induced psychotic chronic psychosis: an underacknowledge disorder. *Aust N Z J Psych.* **1**(2):304-305.
- McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P y Murray RM (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schiz Res.* **15**(3):277-281.
- Muesser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL y Yadam KG (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schiz Bull.* **16**:31-56.
- Negrete JC. Clinical psychiatric complications of cannabis use: an update. *Marihuana 84 Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis*. Oxford. pag 581-592.
- Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE y Smith WB (1986). Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical review. *Psychol Medic.* **16**:515-520.
- Negrete JC (1988). What's happened to the cannabis debate? *Br J Addict.* **83**(4):359-72.
- Negrete JC (1989). Cannabis and schizophrenia. *Br J Addict.* **84**:349-351.

- Núñez Domínguez LA y Gurpegui Fernández de Legaria M (2002). Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Act Psych Scand.* **105**(3):173-179.
- Organización Mundial de la Salud (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª revisión: Trastornos Mentales: Glosario y guía para su clasificación de acuerdo con la novena revisión de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
- Pålsson A, Thulin SO y Tunving K (1982). Cannabis psychoses in South Sweden. *Act Psych Scand.* **66**:311-321.
- Peralta V y Cuesta MJ (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Act Psych Scand.* **85**:127-130.
- Pistis M, Perra S, Pilolla G, Melis M, Muntoni AL y Gessa GL (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drug of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psych.* **56**:86-94.
- Poole R y Robbins C (1996). Drug induced psychosis. *Br J Psych.* **168**:135-138.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL y Goodwin FK (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* **19**:2511-2518.
- Rolfe M, Tang CM, Sabally S, Todd JE, Sam EB y Hatib N'Jie AB (1993). Psychosis and cannabis abuse in the Gambia. *Br J Psych.* **163**:798-801.
- Rottamburg D, Ben-Arie O, Robins AH, Teggin A y Elk R (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet.* **18**:1364-1366.
- Sato M (1992). A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous metamphetamine psychosis. *Ann NY Acad Sci.* **654**:160-170.
- Spencer J (2000). Cannabis and psychosis. *Aus N Z J Psych.* **34**(4):700.
- Talbott JA y Teague JW (1969). Marihuana psychoses: acute toxic psychosis associated with the use of cannabis derivatives. *JAMA.* **210**:296-302.
- Thacore VR y Shukla SRP (1976). Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psych.* **33**:383-386.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psych.* **163**:141-149.
- Thornicroft G (1990). Cannabis and psychosis. Is there a epidemiological evidence for an association ?. *Br J Psych.* **157**:25-33.
- Tsuang MT, Simpson JC y Kronfold Z (1982). Subtypes of drug abuse with psychosis. *Arch Gen Psych.* **39**:141-147.
- Ujike H (2002). Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensibilization. *Curr Psych Rep.* **4**:177-184.

Aspectos cognitivos del consumo de cannabis

6

M. Farré y S. Abanades

Se denomina cognición a la capacidad de pensar y razonar. Se incluyen en la cognición la capacidad para recibir, recordar, comprender, organizar y usar la información recogida por los sentidos. Por todo ello, los aspectos cognitivos incluyen la memoria, la atención, la percepción, la acción, y la habilidad para resolver problemas.

El cannabis puede producir cambios cognitivos en dos situaciones, tras su consumo agudo como alteración relacionada con las elevadas concentraciones de cannabinoides alcanzadas en el sistema nervioso central y, tras su uso crónico, como reflejo de la exposición continuada del sistema nervioso a los cannabinoides. Mientras que los efectos cognitivos agudos se han demostrado reversibles, existe cierta polémica sobre si los efectos crónicos se recuperan al cesar el consumo. Como se comenta en la segunda sección de este capítulo, los datos recientes sugieren que las alteraciones cognitivas crónicas también se recuperan tras abandonar el uso de cannabis.

6.1. Efectos agudos del cannabis

Tras el consumo agudo de cannabis se observan los cambios típicos que definen la intoxicación por cannabis. El curso temporal, la intensidad y la duración de los efectos dependen de la dosis, de la vía de administración y de la forma de consumo (Iversen, 2003). Además son importantes la experiencia previa en el consumo y las expectativas (Camí y cols., 1991). Raramente aparece una intoxicación aguda grave (que es más frecuente tras uso vía oral). Este cuadro de intoxicación se ha demostrado tras la administración de cannabis a dosis

equivalentes de tetrahidrocannabinol (THC) puro (fumado: 6-20 mg, oral = 5-20 mg, intravenoso 1-5 mg). En caso de inhalación, los efectos aparecen de forma rápida, atenuándose lentamente hasta desaparecer transcurridas 3-4 horas. La Tabla 6.1 incluye los síntomas diagnósticos de la intoxicación por cannabis del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

1. Consumo reciente de cannabis
2. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., deterioro de la coordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de que el tiempo transcurre lentamente, deterioro de la capacidad de juicio, retraimiento social) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de cannabis.
3. Dos (o más) de los siguientes síntomas que parecen a las 2 horas del consumo de cannabis:
 - a) inyección conjuntival
 - b) aumento de apetito
 - c) sequedad de boca
 - d) taquicardia
4. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental. Especificar si: con alteraciones perceptivas.

Tabla 6.1:

Criterios diagnósticos de la intoxicación por cannabis (DSM IV-TR).

Los principales efectos producidos por el cannabis son en la esfera de las sensaciones subjetivas y conducta, las constantes vitales y la cognición. Los principales efectos subjetivos son sensación de bienestar y euforia, relajación, risa fácil, locuacidad, sensación de lentitud en el paso del tiempo, cambios leves en la percepción de los colores, sonidos, tacto, pero casi nunca alucinaciones. Poco después aparece sedación, somnolencia y sueño (Asthon, 2001; Abanades y cols., 2005).

El cannabis provoca también alteraciones físicas, como enrojecimiento conjuntival y caída palpebral (ptosis), aumento

de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial, que puede producir hipotensión al incorporarse (hipotensión ortostática), sensación de mareo, inestabilidad y dificultad para andar (ataxia). Además provoca sequedad de boca y aumento del apetito (Asthon, 2001; Abanades y *cols.*, 2005).

Entre los efectos cognitivos destacan un deterioro de la memoria reciente, y existe dificultad en la concentración, disminución de la atención e incoordinación motora (Asthon, 2001; Abanades y *cols.*, 2005). Aparece dificultad para llevar a cabo procesos mentales complejos, una disminución de la capacidad de juicio, una distorsión sensorial (sobre todo si se consume por vía oral o intravenosa) y un deterioro de la actividad motora. Profundizando en los efectos sobre la memoria, la administración aguda de cannabis o de THC empeora la recuperación inmediata y retardada de la información proporcionada tras el consumo, aumentado especialmente los errores de intrusión. Los cannabinoides empeoran todas las etapas de la memoria incluyendo la codificación, consolidación y recuperación (Ranganathan y D'Souza, 2006). Todo ello conduce a una dificultad en la realización de tareas complejas como la conducción de vehículos o maquinaria. Estos efectos se describen con mayor detalle en el apartado siguiente.

Además de todo lo anterior, pueden aparecer efectos psicológicos y psiquiátricos agudos, aunque con una frecuencia baja. Ocasionalmente puede causar cuadros de ansiedad y angustia, sobre todo tras el consumo de dosis elevadas en sujetos predispuestos. Aunque es poco frecuente, el cannabis puede provocar episodios de psicosis aguda o sintomatología psicótica, que incluyen despersonalización, desrealización, sensación de pérdida de control e ideas paranoides. En la mayoría de los casos la sintomatología desaparece progresivamente al bajar las concentraciones sanguíneas de THC, con una recuperación completa en horas o pocos días. Estos cuadros psicóticos son más frecuentes tras el uso oral de la sustancia (Comisión Clínica PNSD, 2006).

Los estudios de neuroimagen han permitido conocer las áreas cerebrales que resultan afectadas tras el uso de cannabis. Durante la intoxicación aguda por cannabis se ha observado un incremento de la actividad cerebral en áreas frontales, límbicas (cingulado anterior, ínsula, hipocampo) y cerebelo. En la abstinencia se observa una disminución de la actividad en

estas zonas. Así, el metabolismo de glucosa se incrementa en la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal y estriado tras el consumo agudo de marihuana o de THC en consumidores crónicos pero no en sujetos no consumidores. La administración aguda de cannabis produce un incremento en el flujo cerebral regional en áreas prefrontales, especialmente la derecha, y el cerebelo. Las áreas mencionadas presentan una densidad elevada de receptores cannabinoides y están relacionadas con las funciones que afecta el consumo de cannabis (Goldstein y Volkow, 2002; Quickfall y Crockford, 2006).

6.2. Efectos cognitivos agudos

El consumo agudo de cannabis altera la capacidad cognitiva y el rendimiento psicomotor. Los efectos son similares a los producidos por el alcohol y las benzodiacepinas e incluyen una alteración de la memoria, dificultad en la concentración, enlentecimiento en la velocidad de reacción, incoordinación motora, y la afectación de la atención sostenida y dividida (vigilancia). Estos efectos son dosis-dependientes y alteran la habilidad de conducir un vehículo o de manejar maquinaria pesada (Kalant, 2004).

Estas acciones deletéreas del cannabis se han demostrado tanto en condiciones de laboratorio, como en estudios experimentales de conducción de vehículos en circuitos cerrados o con tráfico. Existen múltiples trabajos de revisión que recopilan las evidencias de los efectos del cannabis sobre el rendimiento psicomotor y la conducción de vehículos (Huestis, 2002; Mann y cols., 2003; Ramaekers y cols., 2000; Ramaekers y cols., 2004; Sexton y cols., 2000). En la mayoría de estos trabajos se concluye que aunque los efectos de dosis moderadas o elevadas de cannabis son concluyentes respecto a una disminución del rendimiento y habilidad de conducir, a diferencia de lo que ocurre con el alcohol, tras el consumo de dosis bajas o moderadas de cannabis, los conductores son conscientes de su estado de intoxicación e intentan compensar el deterioro percibido por una conducción menos compleja, por ejemplo, reduciendo la velocidad (Sexton y cols., 2000).

En uno de los más recientes metaanálisis sobre el efecto del cannabis sobre distintas pruebas de rendimiento psicomotor

tor, que incluyó 87 estudios, se demostró que el deterioro provocado por el cannabis en estas pruebas era máximo 1 hora después de ser fumado y entre 1 y 2 horas después de ser ingerido por vía oral. El 58% de los test utilizados para valorar el rendimiento psicomotor estaban alterados en el momento del efecto máximo del cannabis fumado (< 1 hora). Pudo además establecerse una relación dosis-efecto. Cuando la dosis de cannabis está entre 200 y 300 mg/kg de peso, equivalentes a un cigarrillo conteniendo entre 14 y 21 mg de THC en una persona de 70 kg, los efectos deletéreos son similares a los inducidos por el alcohol a concentraciones en sangre ≥ 0.5 g/l. La afectación psicomotora se incrementa de forma no proporcional al combinar el cannabis con etanol u otros sedantes (Ramaekers y cols., 2004).

En cuanto a la seguridad vial y su implicación en los accidentes de circulación, los posibles efectos del cannabis se han estudiado en muestras de accidentados en los que se ha demostrado la presencia de cannabinoides en la sangre u orina. Como ocurre en los estudios observacionales, existen algunos aspectos metodológicos que limitan su posible validez, destacando la falta de conocimiento del estado previo del sujeto y la imposibilidad de poder controlar de forma clara la cantidad de cannabis consumido. También cabe mencionar que como el consumo de cannabis suele realizarse de forma conjunta con otras sustancias (alcohol principalmente), este patrón de policonsumo dificulta el establecimiento de una asociación causal clara entre el consumo del cannabis y los accidentes de tráfico. Recientemente se han publicado dos trabajos (Blows y cols., 2005; Laumon y cols., 2005) que son demostrativos de las dificultades en el establecimiento de la causalidad de los trabajos observacionales, pero que sitúan en su contexto los riesgos asociados al consumo de cannabis y su comparación con el alcohol.

Blows y cols. (2005) investigaron la relación entre las colisiones, con resultado de lesiones y muerte en las personas que conducían bajo los efectos de cannabis (uso previo al accidente o uso habitual). Para ello llevaron a cabo un estudio de casos y controles en Auckland (Nueva Zelanda). Los casos eran los vehículos implicados en colisiones en los que al menos un ocupante fue hospitalizado o falleció. Los controles eran una muestra aleatoria de vehículos circulantes. Se entrevistó a 571

conductores casos y 588 conductores controles. Se recogieron datos del consumo de marihuana en las 3 horas previas a la colisión o entrevista y del uso habitual de la droga en los 12 meses previos., así como otras variables relevantes para el riesgo de accidente. No se midieron concentraciones de cannabinoides en fluidos biológicos. Los resultados mostraron que el uso agudo de marihuana (3 horas previas) se asoció a un mayor riesgo de ingreso hospitalario/muerte en dicha colisión (OR = 11.4; IC 95% 3.6-35.4). Tras ajustar los posibles factores de confusión (edad, género, raza, nivel de educación, número de pasajeros, kilómetros conducidos y hora del día) continuó apareciendo un mayor riesgo (OR = 3.9, IC 95%: 1.2-12.9). Sin embargo, si en el modelo se incluían además otros factores de confusión relacionados con conducción de riesgo (concentraciones de alcohol en sangre, uso de cinturones de seguridad, velocidad o sueño), desaparecía la asociación (OR = 0.8; IC 95%: 0.2-3.3). En el caso de los fumadores habituales, la asociación resultó muy significativa. Así tras el ajuste por las variables confusoras antes descritas, el riesgo resultó casi diez veces mayor (OR 9.5; IC 95%: 2.8–32.3) entre los consumidores.

En un reciente estudio francés de casos y controles (Laumon y cols., 2005), se incluyeron 10.748 conductores implicados en colisiones de tráfico mortales, de los que se disponía de información analítica sobre la presencia de alcohol y drogas (se consideraron positivas concentraciones de THC superiores a 1 ng/ml). Los casos fueron 6766 conductores considerados culpables de la colisión y los controles fueron 3006 conductores considerados no culpables del accidente. Los resultados mostraron que 681 conductores fueron positivos para cannabis, un 8.8% de los casos y un 2.8 % de los controles, incluyendo 285 en los que se hallaron concentraciones de alcohol por encima del límite legal (0.5 g/l). La detección positiva de cannabis se asoció a un mayor riesgo de responsabilidad (OR 3.32; IC 95% 2.63-4.18). Se detectó un efecto significativo de la dosis de cannabis. El efecto asociado al cannabis fue significativo tras el ajuste por distintos factores incluido el alcohol. Del total de colisiones mortales un 2.5% pueden atribuirse al cannabis, cifra muy baja si se compara con las atribuidas al alcohol que alcanzan un 28.6%.

6.3. Efectos cognitivos crónicos

Como se ha discutido previamente, los efectos cognitivos agudos en humanos tras la administración de cannabis están ampliamente demostrados. En cuanto a los efectos de tipo crónico diversos estudios realizados durante las décadas de los 70 a los 90 del siglo XX mostraban alteraciones en usuarios habituales de cannabis, fundamentalmente en test que medían atención, memoria y funcionamiento ejecutivo (Solowij y cols., 1995) (Pope y Yurgelun-Todd, 1996).

Durante los últimos años se han observado alteraciones residuales hasta varios días después del cese de un consumo crónico y de altas dosis de cannabis en tests neurocognitivos de memoria y atención, juicio temporal y funcionalidad ejecutiva en estudios de gran relevancia (Pope y cols., 2001) (Solowij y cols., 2002). Incluso se ha descrito que existiría una relación dosis dependiente entre el número semanal de porros y la afectación neurocognitiva (Bolla y cols., 2002).

Sin embargo hoy en día existe una gran controversia acerca de que estas alteraciones presentes en los consumidores habituales de cannabis sean de carácter permanente. En el supuesto de que sean reversibles y debidas a efectos subagudos del cannabis (fundamentalmente por el efecto prolongado de los cannabinoides en el SNC tras la interrupción del consumo o a síntomas de una posible abstinencia), no se consideraría un problema de salud relevante. Sin embargo, si las alteraciones se prolongan más allá de los efectos del consumo agudo o son irreversibles, indicaría de algún modo una posible neurotoxicidad tras años de exposición a la sustancia, y evidentemente implicaría un grave problema sanitario.

Diversos estudios han intentado responder a la pregunta fundamental de si el consumo continuado de cannabis puede producir deficits en el funcionamiento cerebral superior que persistan tras el abandono del consumo. Numerosos estudios han encontrado alteraciones significativas durante la realización de tareas cognitivas complejas en usuarios crónicos de cannabis. Sin embargo, existen diversas cuestiones que complican la atribución causal a la sustancia de las alteraciones encontradas. En primer lugar muchos de estos estudios tienen un diseño que no permite contestar de forma adecuada a la pregunta de investigación. En ocasiones se debe a que existe

un factor de confusión primordial, la comparación de los grupos. Habitualmente se compara un grupo de usuarios crónicos de la sustancia con un grupo control de no consumidores sanos. Usualmente es imposible realizar una comparación basal entre grupos, es decir, previo al inicio del consumo de cannabis. Esto permitiría poder valorar si están adecuadamente apareados. Sin embargo, prácticamente en todos los estudios publicados no se conocían las capacidades neurocognitivas premórbidas de los sujetos, ya que la función neurocognitiva no había sido evaluada en el grupo de consumidores previo al inicio del consumo. Cabe destacar que algunos estudios han intentado evitar este sesgo mediante la consideración de resultados en tests que no deberían verse afectados por el consumo de cannabis (pej., los resultados del subtest de vocabulario de la escala de inteligencia del adulto de Wechsler-WAIS). Sin embargo no es una medida suficiente para poder aparear correctamente los grupos, que en ocasiones representan poblaciones diferentes y por tanto no serían comparables. Así por ejemplo, en un estudio se compararon 69 consumidores habituales de cannabis que iniciaron el consumo antes de los 17 años con 53 consumidores habituales de cannabis que iniciaron el consumo después de los 17 años y 87 controles, tras 4 semanas de abstinencia mediante una batería de test neuropsicológicos. El grupo de consumidores precoces (inicio previo a los 17 años) puntuó significativamente peor que los consumidores no precoces y los controles en los test relacionados con el lenguaje (no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y el de consumidores tardíos), a la vez que también tenían un coeficiente de inteligencia (CI) verbal significativamente menor. Cuando estos resultados se ajustaban por el CI verbal, las diferencias ya no eran significativas. Los propios autores de la investigación indicaban que no descartaban que diferencias premórbidas pudieran explicar estos resultados (Pope y cols., 2003).

Por otra parte, en uno de los pocos estudios donde se disponía de datos premórbidos de los sujetos, se midió el coeficiente de inteligencia (CI) como medida general de funcionalismo cognitivo. Se pudo apreciar como el CI era un importante factor de confusión a la hora de valorar los resultados de los estudios. El estudio incluyó 70 usuarios jóvenes de cannabis. Se restaron el CI de cada sujeto cuando tenía 9 años de edad (an-

tes del uso de la sustancia) del CI correspondiente entre los 17-20 años. Destacaba que el uso actual de cannabis en esos sujetos se correlacionaba de forma dosis dependiente con un descenso del CI ajustado por edad. Sin embargo, este descenso en el CI no pudo comprobarse en los sujetos que habiendo sido usuarios habituales, habían dejado de consumir la sustancia. Los autores de la investigación concluían indicando que según sus resultados, el consumo de cannabis no produciría un efecto a largo plazo sobre la inteligencia (Fried y cols., 2002).

Otro factor clave a la hora de comparar los grupos, es el periodo de abstinencia de la sustancia previo a la realización de los test neurocognitivos. En los numerosos estudios realizados, existe una gran variabilidad. Hay estudios en los que tan solo transcurren unas horas desde el último consumo. Sin embargo existe consenso en cuanto a que, dada la liposolubilidad y la prolongada semivida de eliminación de los cannabinoides (Abanades y cols., 2005), es necesario un periodo más amplio, aceptándose en la actualidad 28 días (4 semanas) como el tiempo suficiente para evitar los síntomas residuales o de un posible síndrome de retirada o abstinencia. Así, en uno de los estudios más completos (Pope y cols., 2001), 63 consumidores crónicos de cannabis que admitían un consumo de cannabis de al menos 5000 veces en toda la vida, fueron comparados con 72 controles sanos tras un periodo de abstinencia de 28 días. El consumo de cannabis fue controlado mediante análisis cuantitativo en la orina. Los consumidores puntuaron estadísticamente peor que los controles en la batería de test neuropsicológicos (fundamentalmente en el recuerdo de listas de palabras), los días 0 (basal), 1 y 7 del estudio. No obstante, en la comparación realizada el día 28, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los test realizados como tampoco una asociación significativa entre el consumo acumulado durante toda la vida y la puntuación en los test. Por tanto en virtud de la necesidad de un periodo de abstinencia amplio para evitar sesgos fundamentales, parece evidente que los resultados de los estudios realizados con un periodo “de lavado” inferior deben ser interpretados con extrema precaución, sobre todo a la hora de valorar la temporalidad de los hallazgos.

Estos posibles sesgos en el estudio de los efectos de tipo crónico del cannabis que hemos ido analizando, se ponen de

manifiesto en una revisión sistemática de la literatura realizada sobre 40 estudios que investigaban los efectos neurocognitivos del cannabis de tipo residual y/o crónicos (Gonzalez y cols., 2002). Los criterios mínimos que se requerían para definir a los estudios capaces de medir efectos atribuibles al cannabis de tipo residual y/o crónicos (tras un consumo no agudo) eran:

1. Inclusión de un grupo con historia de uso primariamente de cannabis.
2. Inclusión de un grupo control adecuado (Ej. no consumidores o uso extremadamente limitado de cannabis).
3. Variables medidas incluyendo test neuropsicológicos estandarizados/válidos.
4. El grupo de usuarios de cannabis no debe estar bajo los efectos de la sustancia el día de los tests neurocognitivos.
5. El estudio contiene información sobre el periodo de abstinencia previo a los test neurocognitivos.
6. El estudio contiene información sobre el uso de otras sustancias psicoactivas.
7. El estudio contiene información sobre posibles enfermedades neurológicas o trastornos psiquiátricos concomitantes.

De los 40 estudios revisados, más de la mitad incumplían al menos 2 de los 7 criterios. Únicamente 13 estudios, un tercio del total, cumplían todos los criterios propuestos. Además los autores remarcaban que incluso dentro de los estudios que cumplían los criterios, eran patentes otros sesgos como por ejemplo un periodo de abstinencia insuficiente o la inclusión únicamente de pacientes con criterios clínicos de trastorno de dependencia al cannabis, o incluso provenientes de orfanatos. Es evidente que estos sujetos no serían representativos del consumo recreacional de cannabis por parte de un gran sector poblacional.

Posteriormente se publicaron los datos del análisis cuantitativo de los 40 estudios anteriormente citados mediante la técnica del metaanálisis. Se analizaron 8 áreas de interés: atención, memoria, funciones ejecutivas, tiempo de reacción, función motora, pensamiento abstracto, percepción y aprendizaje. El análisis de estos datos no encontró una evidencia consistente de alteraciones neurocognitivas sustanciales, sistemáticas y persistentes en los consumidores habituales de cannabis. Se encontraron únicamente leves diferencias en la

capacidad de aprendizaje y de recuerdo de nueva información que no serían clínicamente relevantes. Además los autores destacaron que dadas las características de los estudios seleccionados y las limitaciones propias de los estudios metaanalíticos, los resultados de su estudio podrían estar sesgados hacia la detección de diferencias significativas entre grupos, es decir, al descubrimiento de efectos neurocognitivos deletéreos tras el consumo de cannabis aunque no existieran, por lo que incluso las diferencias entre consumidores y controles podrían ser inferiores (Grant y *cols.*, 2003).

De lo comentado anteriormente, se derivan dos cuestiones destacables. En primer lugar, parece poco probable que existan déficits neurocognitivos significativos de relevancia clínica que sean irreversibles en los consumidores crónicos de cannabis. Sin embargo, el hecho de que muchos estudios contengan limitaciones importantes no quiere decir que se descarte por completo una afectación de tipo crónico. Existen algunos autores que proponen la existencia de alteraciones que podrían no medirse adecuadamente con los test convencionales.

En segundo lugar, parece evidente que son necesarios nuevos estudios para el conocimiento de los efectos neurocognitivos asociados al consumo de cannabis, diseñados tratando de controlar los posibles sesgos anteriormente citados. Por ejemplo, recientemente en un elegante estudio donde se evaluaban 113 sujetos desde la infancia (Fried y *cols.*, 2005) y donde por tanto se pudieron excluir diferencias premórbidas, se demostró que si bien los usuarios actuales de cannabis rendían significativamente peor que los controles en CI global, velocidad de procesamiento y memoria, estas alteraciones no eran aparentes 3 meses después del cese del consumo de cannabis. Además, durante los últimos años, la aparición de técnicas de neuroimagen está permitiendo el desarrollo de estudios más sofisticados, fundamentalmente mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y/o resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) a la vez que se usan paradigmas neurocognitivos.

Así, en un estudio de RMNf (Kanayama y *cols.*, 2004) se observó que consumidores habituales de cannabis con varios años de evolución presentaban una mayor y más generalizada activación cerebral que los controles durante la realización de un test de memoria espacial, entre 6-36 horas tras el último

consumo. Los autores proponían que los usuarios habituales de cannabis sufren alteraciones subclínicas que se compensarían mediante la activación de otras áreas cerebrales adicionales para la realización de la prueba. De nuevo el escaso periodo de abstinencia no permitía valorar la reversibilidad de los hallazgos.

En otro estudio (Block y cols., 2002) por medio de un paradigma cognitivo relacionado con la memoria, se encontró que los consumidores crónicos de cannabis presentaban menor activación en áreas prefrontales relacionadas con la memoria y una ausencia de lateralización en la actividad del hipocampo. Además fueron observados aumentos del flujo sanguíneo en regiones del cerebelo y en otras áreas también relacionadas con la memoria. El estudio fue realizado únicamente 24h después del último consumo.

Recientemente, en otro estudio se compararon 11 consumidores crónicos tras 25 días de abstinencia, con 11 controles mediante [^{15}O]H $_2$ O-PET y la realización de una versión modificada del test de Stroop (funciones ejecutivas) (Eldreth y cols., 2004). No se encontraron diferencias significativas en la realización del test Stroop. Sin embargo, los consumidores habituales presentaban una hiperactividad cerebral a nivel del hipocampo de forma bilateral, hipoactividad en el cíngulo anterior izquierdo y en el cortex prefrontal lateral izquierdo. Debido a que el hipocampo no se activaría durante la realización de este test, los autores postularon que los consumidores habituales de cannabis podrían estar utilizando esta región para compensar la menor actividad del cíngulo anterior y del cortex prefrontal izquierdo, regiones que normalmente son descritas como específicas para esta tarea.

Por ultimo en un reciente estudio de RMNf (Jager y cols., 2006) no se encontraron evidencias de déficits en memoria de trabajo y atención selectiva en usuarios habituales de cannabis tras una semana de abstinencia. Además, tampoco encontraron diferencias en términos de activación de las regiones cerebrales implicadas en la realización de esas tareas cognitivas.

Como resumen se puede decir que la evidencia actual sobre los efectos cognitivos del cannabis muestra que algunos de ellos persisten durante horas o días posteriormente a la intoxicación aguda por la sustancia. Estos efectos han sido reproducidos en numerosos estudios y no parece que estén in-

fluidos por factores de confusión. Sin embargo, no queda claro que estas alteraciones sean de carácter irreversible y/o acumulativas o que se incrementen con los años de exposición a la sustancia. Además parece que son alteraciones de un rango menor al encontrado en consumidores de otras drogas recreacionales como los psicoestimulantes, donde precisamente el consumo simultáneo de cannabis aparece como un factor de confusión (Lundqvist, 2005). De algunos estudios con técnicas de neuroimagen se ha deducido que el consumo continuado de cannabis podría inducir alteraciones subclínicas, pero relacionadas con diferente activación cerebral que los controles para tareas cognitivas relacionadas con la memoria y la atención. No obstante, son necesarios nuevos estudios que determinen de forma fehaciente la posible reversibilidad de estas alteraciones y su correlato anatómico-funcional.

Bibliografía

- Abanades S, Cabrero A, Fiz J y Farré M (2005). Farmacología Clínica del Cannabis. *Dolor*. **20**:187-98.
- Ahston CH (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. **178**:101-6.
- American Psychiatric Association (2000). DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition-TR. Washington: American Psychiatric Association.
- Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S y cols (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav*. **72**:237-50.
- Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M y Norton R (2005). Marijuana use and car crash injury. *Addiction*. **100**:605-11.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K y Cadet JL (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. **59**:1337-43.
- Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J y de la Torre R (1991). Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav*. **40**:115-9.
- Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2006). Informe sobre cannabis. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL y Bolla KI (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. **2**:914-20.
- Fried P, Watkinson B, James D y Gray R (2002). Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *CMAJ*. **166**:887-91.
- Fried PA, Watkinson B y Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marihuana: a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. **27**:231-9.
- Goldstein RZ y Volkow ND (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. **159**:1642-52.
- Gonzalez R, Carey C y Grant I (2002). Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol*. **42**(11 Suppl):48S-57S.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L y Wolfson T (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. **9**:679-89.
- Huestis MA (2002). Cannabis (Marijuana). Effects on human behavior and performance. *Forensic Sci Rev*. **14**:15-60.
- Iversen L (2003). Cannabis and the brain. *Brain*. **126**:1252-70.
- Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM y Ramsey NF (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. **185**:358-68.
- Kalant H (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **28**:849-63.
- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA y Yurgelun-Todd DA (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)*. **176**:239-47.
- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL y Biecheler MB (2005). Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *British Medical Journal*. **331**:1371-6.
- Lundqvist T (2005). Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. **81**:319-30.
- Mann R, Brands B, Macdonald S y Stoduto G (2003). Impacts of cannabis on driving: An analysis of current evidence with an emphasis on Canadian data. Ontario: Road Safety and Motor Vehicle Regulation.

- Pope HG Jr y Yurgelun-Todd D (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. **27**:521-7.
- Pope HG, Grober AJ, Hudson JI, Huestis MA y Yurgelun-Todd D (2001). Neuropsychological performance in long term cannabis users. *ArchGen Psychiatry*. **58**:909-15.
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association?. *Drug Alcohol Depend*. **69**:303-10.
- Quickfall J y Crockford D (2006). Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. **18**:318-32.
- Ramaekers JG, Berghaus G, Van Laar M y Drummer OH (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*. **3**:109-111.
- Ramaekers JG, Robbe H y O'Hanlon J (2000). Marijuana, alcohol and actual driving performance. *Human Psychopharmacol Clin Exp*. **15**:551-8.
- Ranganathan M y D'Souza DC (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. **188**:425-44.
- Sexton B, Turnbridge R, Brook-Carter N, Jackson P y Wright K (2000). The influence of cannabis on driving. London: TRL Report 477.
- Solowij N, Michie PT y Fox AM (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. **37**:731-9.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M y cols (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. **287**:1123-31.

Cannabis y psicosis: un modelo para la comprensión de la interacción genes-ambiente

7

A.R. de la Cruz y L. Fañanás Saura

"Toda existencia individual está determinada por innumerables influencias del ambiente humano". *Georg Simmel*

A medida que se ha avanzado en el conocimiento de las enfermedades genéticamente complejas, como es el caso de algunas formas de diabetes o de las enfermedades cardiovasculares, se ha ido poniendo de manifiesto la participación en su etiología de un gran número de genes cuyos efectos sobre el riesgo para sufrir la enfermedad dependen, en gran medida, de la exposición de los individuos a factores de riesgo ambiental.

De acuerdo con los datos de los que disponemos actualmente, parece claro que la esquizofrenia, y las psicosis funcionales en general, podrían considerarse enfermedades genéticamente complejas en las que participan factores genéticos y ambientales.

Dentro de esta perspectiva, y tanto para la comprensión del ser humano sano como del enfermo mental, los genes y el ambiente interaccionarán a lo largo de la vida de una persona dando lugar a situaciones biológicas cerebrales en constante cambio; según esta hipótesis, los niveles de neurotransmisores y el número o sensibilidad de ciertos receptores neuronales (fenómenos, al fin, relacionados con la expresión génica) operarían como mecanismos adaptativos y/o reactivos a la realidad compleja y contingente de la vida y a la exposición a determinados factores de riesgo ambiental, entendidos en su sentido más amplio.

La eficacia desarrollando mecanismos cerebrales adaptativos quizás dependa en una medida importante de la presencia de variantes genéticas, o de combinaciones de variantes genéticas exclusivas de cada individuo, que podrían constituir un perfil genético de vulnerabilidad para las enfermedades mentales.

Desde esta visión integradora se desarrolla el presente capítulo que pretende ser una breve introducción a los estudios más relevantes sobre un factor ambiental bien conocido en re-

lación a las psicosis, el cannabis, y a los factores genéticos implicados en la respuesta psicopatológica frente a su consumo. Asimismo, prestaremos también atención a algunos aspectos metodológicos en el diseño de este tipo de estudios.

7.1. La esquizofrenia en la población

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y compleja presente en todas las culturas y sociedades humanas con prevalencias no inferiores al 1% (*life time risk*). La enfermedad afecta esencialmente a hombres y mujeres jóvenes, quienes tienen un menor número de hijos respecto a su grupo sociodemográfico de referencia; sin embargo, y pese a la baja fecundidad de los enfermos, la prevalencia del trastorno parece mantenerse estable a lo largo de los años, describiéndose asimismo aumentos de incidencia en algunos subgrupos de población expuestos a factores ambientales de alto estrés (Boydell y cols., 2001).

Estos datos, unidos a la evidencia de que entre la población general es posible detectar un amplio rango (entre un 4 y un 20%) de experiencias psicóticas, debería hacernos pensar en que los factores genéticos relacionados con el riesgo para desarrollar esquizofrenia no serían excepcionales y podrían estar presentes con una relativa frecuencia en las poblaciones humanas (van Os y cols., 2001).

Asimismo, el complejo fenotipo de la enfermedad podría ser relacionado o explicado por diferentes variantes genéticas, algunas de ellas confiriendo riesgos pequeños que precisarían del ambiente para expresar su efecto.

La epidemiología genética en psiquiatría se enfrenta al reto de cómo valorar la variación genética humana común, ampliamente descrita en los últimos años desde el Proyecto Genoma Humano, en relación con el origen de la enfermedad mental. La descripción y ubicación en el genoma de numerosos genes de expresión cerebral, está facilitando esta tarea y permitiendo el desarrollo de los primeros estudios en los que variantes moleculares específicas en genes concretos pueden ser exploradas en relación a factores ambientales y al riesgo para la enfermedad mental (van Os y Marcelis, 1998; Caspi y cols., 2002; Caspi y cols., 2003).

7.2. Factores de riesgo en esquizofrenia

Una de las razones por las que las psicosis funcionales son definidas como enfermedades genéticamente complejas se basa en la dificultad de establecer la relación gen-fenotipo. La primera evidencia de que esta relación entre genes y enfermedad no es sencilla se desprende de la observación de los patrones de herencia en las familias, que en ningún caso se ajustan a modelos mendelianos que pongan de manifiesto una herencia recesiva, dominante o ligada al sexo. Por otro lado, la extraordinaria complejidad biológica del funcionamiento mental relacionado con la psicopatología o con el rendimiento cognitivo de las personas no es tan fácil de separar del funcionamiento mental común a todos los seres humanos.

Los estudios epidemiológicos han corroborado la existencia de diferentes factores de riesgo de origen ambiental implicados en la etiología del trastorno. Éstos podríamos dividirlos en dos grupos: factores ambientales que predisponen a la enfermedad, mayoritariamente prenatales o perinatales, y factores precipitantes de la enfermedad, que actuarían en periodos posteriores o durante la edad adulta. Entre los primeros se situarían, básicamente, aquellos que acontecen durante el neurodesarrollo en el periodo intrauterino, incluyéndose infecciones de origen vírico, la presencia de complicaciones obstétricas y perinatales, la presencia de anomalías físicas menores y dermatoglíficas, y algunos cambios y/o alteraciones morfológicas cerebrales.

En el segundo bloque de factores de riesgo ambiental se encontrarían factores biológicos, tóxicos y sociales entre los que se pueden incluir desde el uso de drogas, a la pertenencia a algunos grupos de inmigrantes o vivir en una gran ciudad o zonas densamente pobladas (van Os y Marcelis, 1998).

En cualquier caso los riesgos relativos (RR) que confieren estos factores son pequeños (inferiores a 3), si bien en el caso de exposición al cannabis, estudios recientes han demostrado que el riesgo se podría aumentar hasta seis veces si el consumo tiene lugar durante la adolescencia (Andreasson y cols., 1987; Arseneault y cols., 2002).

Sin embargo, de todos los factores de riesgo descritos hasta el momento, el que confiere mayor riesgo para esquizofrenia (RR=10) sería tener un familiar de primer grado

afectado por la enfermedad, evidenciándose la importancia de los factores genéticos en la etiología del trastorno.

Los estudios familiares, de gemelos y adopción llevados a cabo ponen de manifiesto que el riesgo para padecer la enfermedad está en función del número de genes que compartimos con una persona que esté afectada. El hecho de que este riesgo no aumente proporcionalmente al número de genes compartidos con un enfermo, es decir, no se ajuste a una recta sino a una función exponencial, aboga una vez más por la existencia de múltiples genes de efecto menor implicados en la enfermedad. Esto refleja, como podemos ver en la Figura 7.1, que mientras una persona de la población general (sin antecedentes familiares de enfermedad) tiene un riesgo aproximado del 1% de padecer esquizofrenia, otra persona con un familiar de segundo grado afectado (con el que comparte el 25% de sus genes) tiene un riesgo del 3%, y de la misma manera, los familiares de primer grado que comparten el 50% de sus genes con el paciente tienen un riesgo del 10% (Figura 7.1).

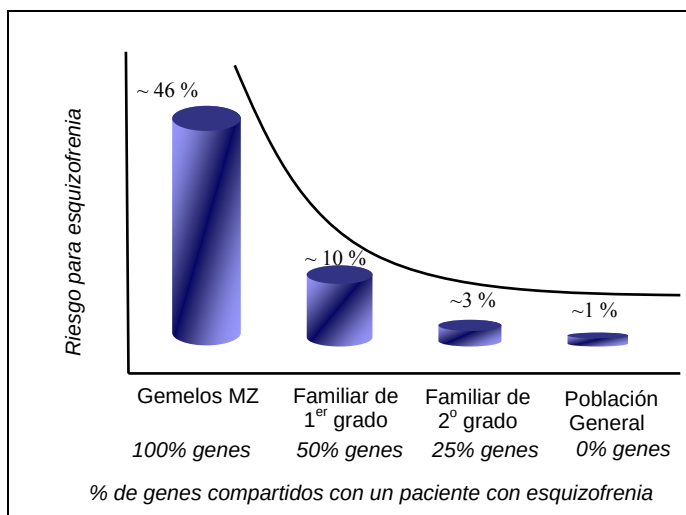


Figura 7.1.: Principales resultados de los estudios familiares en esquizofrenia. Se puede observar que a mayor porcentaje de genes compartidos con un paciente esquizofrénico, mayor riesgo de sufrir el trastorno. Sin embargo, el incremento en el riesgo no sigue una distribución lineal, es decir, no es proporcional al número de genes que se comparten con un individuo afectado, lo cual nos hace pensar que en el trastorno se hayan implicados múltiples genes de efecto menor o moderado.

El estudio comparado de las concordancias entre gemelos idénticos o monozigóticos (que comparten todos sus genes) con respecto a las concordancias en gemelos fraternos o dizigóticos (que comparten únicamente la mitad de sus genes), constituye una de las formas que tenemos para estimar la contribución relativa de los genes y del ambiente en el origen de las enfermedades complejas. En el caso de la esquizofrenia, los gemelos monozigóticos, presentan concordancias situadas alrededor del 50% (Cardno y Gottesman, 2000); este dato pone de manifiesto la importancia de los factores ambientales en la etiología de la enfermedad, que podrían actuar como precipitantes o de riesgo y asociarse a la aparición del trastorno en un gemelo, o actuar como factores protectores, protegiendo al otro gemelo e impidiendo la expresión de un genotipo de vulnerabilidad.

De qué manera los factores ambientales (prenatales o postnatales) influyen sobre los genes de riesgo es una cuestión de estudio de gran interés y constituye una nueva línea de trabajo en la investigación de la esquizofrenia.

7.3. Estudios de interacción gen-ambiente

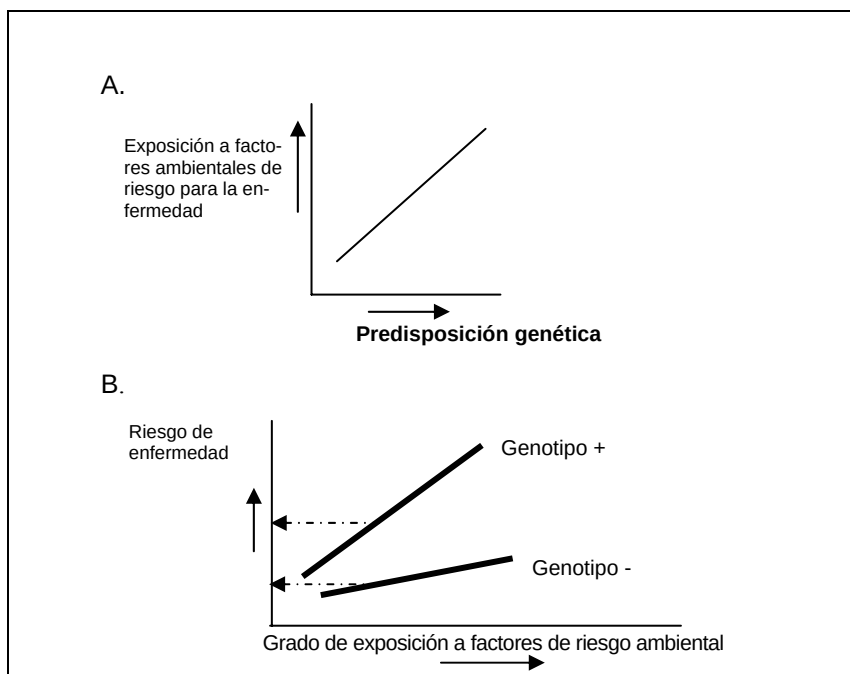
La dicotomía *nature-nurture* o genes-ambiente que prevaleció en la genética del siglo XX para la comprensión de las enfermedades complejas, ha dado paso a una nueva visión desde la cual el perfil genético de un individuo podría constituir un elemento en continua interacción con el ambiente.

La ecogenética explora algunas de estas cuestiones y valora tanto:

1. la influencia del propio genotipo del individuo sobre la búsqueda del ambiente y/o de los factores de riesgo (Figura 7.2A), es decir, la exposición diferencial al factor de riesgo no sería independiente de factores genéticos individuales, como
2. la vulnerabilidad de los diferentes genotipos presentes en la población frente a los mismos factores ambientales de riesgo (Figura 7.2B).

Esta última interacción haría referencia a la sensibilidad genéticamente mediada por determinados factores ambientales. Esto supondrá que determinados genotipos (geno-

tipos de riesgo) tendrían mayor probabilidad de sufrir el trastorno comparado con otros (genotipos de no-riesgo y/o genotipos protectores) ante un mismo grado, cuantitativo y cualitativo, de exposición a un factor de riesgo ambiental (Figura 7.2B).



*Figura 7.2.: **A.** Interacción genes-ambiente y control genético de la exposición al ambiente. Existirían genotipos de predisposición a la búsqueda o exposición a factores de riesgo ambientales para la enfermedad. **B.** Interacción genes-ambiente control genético de la sensibilidad al ambiente. Existirían genotipos de riesgo (Genotipo +) que se caracterizarían por determinar mayor vulnerabilidad del individuo a factores ambientales de riesgo. Ante un mismo grado de exposición al factor ambiental los genotipos + expresarían el fenotipo (la enfermedad).*

De acuerdo con este modelo, los individuos difieren en su sensibilidad a factores ambientales adversos, de manera que los individuos genéticamente vulnerables poseen más riesgo de sufrir la enfermedad cuando se exponen en la misma dosis a un determinado factor de riesgo ambiental.

Los estudios de interacción gen-ambiente (GxE) son relativamente nuevos en psiquiatría, aunque resultados recientes sugieren su gran potencialidad tanto en este campo como en la comprensión de la etiopatogenia de otras enfermedades como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Caspi y Moffitt, 2006).

Sin embargo, a pesar de su gran interés, estos estudios son complejos en su diseño y metodología y exigen distintos requisitos no siempre fáciles de cumplir.

Paso 1: Consultar los estudios de genética cuantitativa.

Paso 2: Identificar un factor ambiental candidato para el trastorno que queremos investigar.

Consideraciones para la selección del factor ambiental que se quiere analizar en la investigación GxE

- Ha de presentar una marcada variabilidad en la respuesta entre las personas expuestas.
- Efecto plausible del factor ambiental en los sistemas biológicos implicados en el trastorno.
- Evidencia que el factor ambiental tiene efectos causales en el trastorno.

Paso 3: Optimización de la medida del factor ambiental.

Paso 4: Identificación del gen candidato.

Consideraciones para la selección del gen candidato

- Ha de presentar polimorfismos.
- Evidencias de asociación con el trastorno.
- Significado funcional en relación a la reactividad en relación al factor ambiental.

Paso 5: Comprobar la interacción.

Paso 6: Evaluar si la interacción GxE va más allá del trío: gen-ambiente y trastorno.

Paso 7: Replicación y meta-análisis.

Tabla 7.1

Siete pasos estratégicos para investigar la interacción gen-ambiente (GxE) (adaptado de Moffit y colaboradores 2005).

De acuerdo con Moffitt y colaboradores (Moffitt y cols., 2005) existirían siete pasos que deberían seguirse para poder llevar a cabo este tipo de investigación; estos puntos se resumen en la Tabla 7.1. En primer lugar deberían consultarse los datos de los estudios de gemelos y adopción, es decir, revisar la genética cuantitativa del trastorno que se pretende investigar y comprobar que esta investigación respalda la existencia de factores genéticos y ambientales en su etiología.

El siguiente paso será seleccionar un factor ambiental candidato para la enfermedad o el fenotipo de estudio. Este factor ambiental, en primer lugar, debe provocar una respuesta diferencial entre las personas expuestas; es decir, que no todas las personas expuestas desarrollen el mismo grado de cambios funcionales cognitivos y/o síntomas, lo cual se podría explicar potencialmente por diferencias genéticas inter-individuales. Por otro lado, el mecanismo de acción del factor de riesgo debería estar vinculado a algún mecanismo biológico relativamente conocido e implicado en la fisiopatología de la enfermedad o de algunos de sus signos o síntomas. Una vez seleccionado el factor candidato de riesgo ambiental se deberá encontrar una manera de cuantificarlo; en este sentido, identificar factores de riesgo acostumbra a ser mucho más fácil que medirlos o cuantificarlos.

El tercer paso será identificar el gen candidato que queremos investigar en relación con el factor ambiental. Debe ser un gen que presente variabilidad en la población y que codifique para una proteína cuya función pudiera jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad y en las vías de acción del factor ambiental. Los últimos pasos serán analizar la posible interacción GxE e intentar replicar nuestros resultados en muestras independientes.

El objetivo final de esta aproximación será tratar de identificar y de comprender la interacción entre determinadas variantes genéticas de riesgo y algunos factores ambientales y valorarlos en relación al riesgo para padecer el trastorno.

7.4. ¿Cómo modula el genotipo los efectos psicológicos del cannabis?

Diversos estudios prospectivos llevados a cabo en diferentes poblaciones han demostrado que el uso de cannabis constituye un factor de riesgo, tanto para algunos síntomas

psicóticos como las alucinaciones y los delirios, como para el diagnóstico clínico de esquizofrenia (ver Tabla 7.2). En este sentido, un meta-análisis reciente que engloba los resultados de todos los estudios previos, pone de manifiesto que la asociación entre consumo de cannabis y psicosis es consistente y además destaca que, aunque el riesgo relativo que confiere el uso de cannabis sea bajo (alrededor de 2), su uso cada vez más frecuente y precoz en amplios sectores de la población lo convierte en un factor de riesgo de gran relevancia epidemiológica en esquizofrenia (Henquet y cols., 2005b).

Referencia	Muestra (edad)	n	Evaluación	Odds Ratio (95% CI)
Zammit y cols., 2002	Cohorte de reclutas (18-20 años)	50.05 3	esquizofrenia	3.1 (95% CI: 1.7-5.5)
Van Os y cols., 2002	Población general (18-64 años)	4.045	Síntomas psicóticos	2.8 (95% CI: 1.2-6.5)
Weiser y cols., 2002	Población general (16-17 años)	50.41 3	Esquizofrenia	2.0 (95% CI: 1.3-3.1)
Arseneault y cols., 2002	Cohorte (15-18 años)	759	Trastorno Es- quizofreniforme	3.1 (95% CI: 0.7-13.3)
Fergusson y cols., 2003	Cohorte (18-21 años)	1.011	Síntomas psicóticos	1.8 95% CI: 1.2-2.6)
Stefanis y cols., 2004	Cohorte (19 años)	3.500	Síntomas psicóticos	4.3 (95% CI: 1.0-17.9)
Henquet y cols., 2005	Población general (14-24 años)	2.437	Síntomas psicóticos	1.71 (95% CI: 1.1-2.5)

Tabla 7.2.

Estudios prospectivos sobre la asociación entre uso de cannabis y psicosis.

Nuevas aproximaciones utilizando diseños experimentales en que el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), principal componente psicoactivo del cannabis, se administra bajo condiciones controladas, señalan la aparición de un amplio abanico de síntomas y déficits cognitivos parecidos a los descritos en esquizofrenia en individuos sanos expuestos (D'Souza y cols., 2004); asimismo este estudio demuestra que el efecto negativo del cannabis sobre funciones cognitivas resulta mucho más marcado en los pacientes con esquizofrenia que en la población sana. (D'Souza y cols., 2005). Esta mayor sensibili-

dad de los pacientes a los efectos del Δ -9-THC nos hace pensar en el interés y contribución tanto de los receptores canabinoides como dopaminérgicos en la patofisiología de los déficits cognitivos descritos en los pacientes con psicosis.

Sin embargo, el hecho que no todos los pacientes con diagnóstico de psicosis hayan estado expuestos al cannabis, y el de que no todos los usuarios de esta droga desarrollen psicosis nos hace pensar, por una parte, que existe una vulnerabilidad diferencial en la población a los efectos de la droga, y por otra, que el uso de cannabis no constituye una causa suficiente para la aparición de sintomatología psicótica o de determinados déficits cognitivos. Estas premisas, que hasta ahora han sido ampliamente discutidas, han sido corroboradas por estudios recientes que presentaremos a continuación y en los que se pone de manifiesto que el efecto del cannabis puede ser co-dependiente tanto de factores genéticos concretos como de la vulnerabilidad del individuo, definida psicométricamente en base al grado de esquizotipia (*psychosis liability*) o a sus antecedentes familiares de la enfermedad.

Estas hipótesis pueden ser verificadas mediante dos tipos de estudios -directos o indirectos-, y los resultados de ambos tipos parecen poner de manifiesto la existencia de mecanismos de interacción gen-ambiente donde la vulnerabilidad individual genéticamente establecida juega un papel a considerar.

Los estudios indirectos de riesgo genético publicados hasta el momento ponen de manifiesto que los familiares de pacientes esquizofrénicos que desarrollan psicosis aguda después del consumo de cannabis, tienen un riesgo hasta 10 veces mayor para desarrollar esquizofrenia después de exponerse al cannabis que los familiares de los pacientes no consumidores de cannabis (McGuire y cols., 1995). De la misma manera señalan que el riesgo de síntomas psicóticos a lo largo del día tras el consumo de cannabis era mucho mayor en individuos de la población general con alta vulnerabilidad para psicosis, poniéndose de manifiesto la existencia de una interacción entre el consumo de cannabis y la vulnerabilidad individual para el trastorno (Verdoux y cols., 2003).

En un estudio longitudinal llevado a cabo en una cohorte alemana de 2437 individuos de la población general, se estudió cómo se modificaba el riesgo de psicosis en función de la vulnerabilidad psicométrica de los individuos y del consumo de

cannabis. Para ello se evaluó la presencia de síntomas psicóticos, niveles de vulnerabilidad para psicosis por medio de la escala CAPE (*Community Assessment of Psychotic Experiences*) (Stefanis y cols., 2002) y uso de cannabis al inicio del estudio y cuatro años después. Cuando se clasificó a todos los individuos en dos grupos (de alta vulnerabilidad y de baja vulnerabilidad), se vio que los individuos con baja predisposición para psicosis que no habían consumido cannabis, presentaban un riesgo de síntomas psicóticos del 15%, mientras en el mismo grupo los que habían consumido cannabis presentaban un riesgo del 21%. En el grupo de individuos con alta predisposición a la enfermedad, los no expuestos al cannabis presentaban 26% de riesgo de síntomas psicóticos, mientras que en los que habían consumido cannabis fue de un 50%. La diferencia de riesgos, entre consumidores y no consumidores, en el grupo de individuos con predisposición, fue significativamente superior en comparación con el grupo sin predisposición, en concreto 4 veces superior (24% vs 6%) (Henquet y cols., 2005a).

Los estudios indirectos mencionados anteriormente parecen coincidir en que el efecto del cannabis induciendo riesgo para psicosis está modulado por la predisposición individual para psicosis, presumiblemente debida a factores genéticos. Sin embargo, el diseño metodológico de estos estudios no especifica el riesgo genético asociado, ni explora qué genes o variantes genéticas pueden estar modulando esta interacción. En este sentido, los estudios con medidas directas pueden esclarecer estos puntos (Figura 7.3).

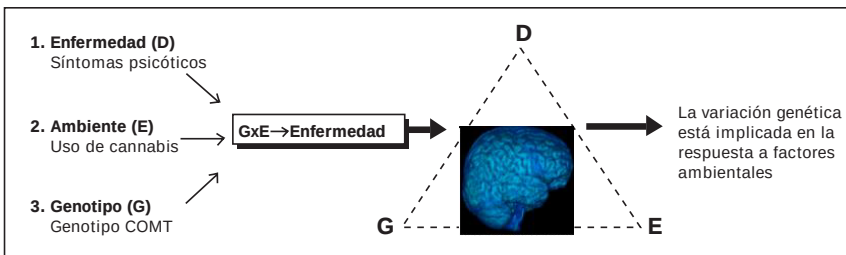


Figura 7.3.: Diseño metodológico para el estudio del efecto de genes o variantes genéticas (G) y de determinado factor ambiental (E) implicado en el sustrato neurobiológico del fenotipo de una enfermedad (D). A partir de evidencias individuales, integración de los diferentes factores para el estudio de la interacción entre genes y ambiente (GxE).

De acuerdo con los datos aportados por el proyecto genoma humano, nuestro genoma está constituido por unos 30000 genes, de los cuales casi el 50% se expresan en el cerebro. Cualquiera de estos genes podría considerarse un buen candidato para psicosis y para el estudio de interacción GxE.

Actualmente los genes implicados en la plasticidad sináptica y/o en la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica son algunos de los principales genes candidatos en este tipo de estudios. Entre ellos el gen de la COMT (catecol-O-metil transferasa), localizado en el brazo largo del cromosoma 22, ha sido el más estudiado.

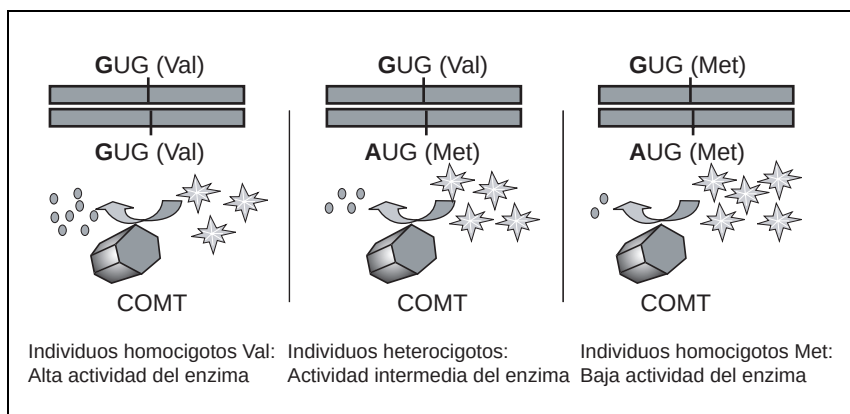


Figura 7.4.: El gen de la COMT presenta un polimorfismo funcional (Val158Met) con dos posibles variantes (G y A) que dan lugar a un cambio de aminoácido en la proteína que codifican (Valina o Metionina, respectivamente). Los individuos homocigotos para la variante G (genotipo Val/Val) presentan un enzima de la COMT que degrada dopamina, los homocigotos para la variante A (genotipo Met/Met) presentan una variante del enzima que degrada la dopamina lentamente, mientras los heterocigotos (genotipo Val/Met) tienen una actividad del enzima intermedia.

El gen de la COMT codifica para un enzima implicado en la degradación de dopamina a nivel intersináptico, de manera que cuando la dopamina es liberada desde la neurona pre-sináptica, la COMT degrada al neurotransmisor regulando en última instancia la dopamina que se unirá a los receptores post-sinápticos. El gen de la COMT ha sido considerado un importante gen candidato en esquizofrenia no sólo por su función sino también por su localización cromosómica, una región

donde diversos estudios de ligamiento han detectado *lod scores* elevados en familias afectadas por esquizofrenia. Este gen presenta un polimorfismo funcional (*Val158Met*) con dos variantes posibles (G y A) que dan lugar a un cambio de aminoácido en la proteína, que codifican (Valina o Metionina respectivamente). Los individuos homocigotos para la variante G (genotipo Val/Val) presentan un enzima que degrada rápidamente la dopamina, los homocigotos para la variante A (genotipo Met/Met) presentan una variante del enzima que degrada la dopamina lentamente, mientras los heterocigotos (Val/Met) tienen una actividad del enzima intermedia (ver Figura 7.4).

Tres estudios (dos americanos y uno español) han relacionado la variabilidad de este gen con la eficacia en la ejecución de tests de función frontal (Wisconsin Card Sorting Test-WCST) en población sana. En concreto estos estudios ponen de manifiesto como los individuos Met/Met (con una variante del enzima menos eficiente y por tanto con una mayor disponibilidad de dopamina en el espacio intersináptico) ejecutan mejor el WCST, con un menor número de errores perseverativos. Por el contrario los individuos Val/Val cometen un mayor número de errores perseverativos en el test y los heterocigotos Val/Met obtienen puntuaciones intermedias (Egan y cols., 2001; Malhotra y cols., 2002; Rosa y cols., 2004). La relación establecida entre genotipo y medida cuantitativa de errores perseverativos es de tipo dosis-efecto, es decir, a mayor dosis del alelo Val, mayor es el número de errores cometidos en el test.

Caspi y colaboradores, en un estudio epidemiológico longitudinal llevado a cabo en una cohorte de individuos de Nueva Zelanda (Dunedin) nacidos entre 1972 y 1973, han estudiado la posible relación entre este gen (efecto del genotipo), la presencia de síntomas psicóticos (signos de la enfermedad) y el consumo de cannabis (efecto del ambiente). Los autores han llevado a cabo un seguimiento exhaustivo de los individuos de la cohorte desde su nacimiento para diferentes variables de interés, entre las que se incluía el consumo de cannabis en la adolescencia. En la última evaluación llevada a cabo cuando los individuos tenían 26 años, se valoró la existencia de síntomas psicóticos y el posible diagnóstico de trastorno esquizofreniforme. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que los individuos que habían consumido cannabis durante la adolescencia y poseían uno o dos alelos Val, es decir, indivi-

duos con genotipos Val/Val o Val/Met, presentaban mayor riesgo para sufrir tanto síntomas psicóticos como trastorno esquizofreniforme a los 26 años, que los no portadores del alelo (Caspi y cols., 2005).

Este estudio ha sido el primero en asociar una variante genética con un factor ambiental y demostrar el incremento de riesgo para síntomas psicóticos por la interacción de ambos factores, sin embargo dejaba abiertas algunas cuestiones y debía ser replicado. Uno de los puntos que los propios autores critican es el hecho que la exposición a la droga hubiera sido auto-informada, lo cual puede introducir algún tipo de sesgo en los resultados y por otra parte quedaba sin explorar si el alelo de riesgo tenía un efecto diferencial en los individuos en función de sus niveles de vulnerabilidad. Estas cuestiones han sido analizadas muy recientemente por un grupo de investigadores holandeses en colaboración con un grupo español en un estudio con un diseño experimental, randomizado, doble ciego con placebo en el que participaron pacientes, familiares de primer grado y controles (Henquet y cols., 2006). El objetivo del estudio fue valorar en qué grado el genotipo de la COMT, asociado con la actividad del enzima, moderaba los efectos del cannabis para la presencia de síntomas psicóticos y la ejecución de tareas cognitivas; el estudio experimental incluía individuos con diferentes niveles de vulnerabilidad valorada tanto por los niveles de esquizotipia (*psychosis liability*) como por la condición de enfermo, familiar o control sano. Todos los individuos fueron citados en dos sesiones en las que se les evaluaba neurocognitivamente y psicopatológicamente tras recibir al azar y en forma de cigarrillo, o bien 300 microgramos de Δ -9 tetrahidrocannabinol/Kg (principal componente psicoactivo del cannabis) o placebo (0 microgramos de Δ -9 tetrahidrocannabinol /Kg), es decir, el cigarrillo con las mismas características pero sin el componente psicoactivo).

Los resultados pusieron de manifiesto que existía una triple interacción entre el uso de cannabis, el genotipo de la COMT y el nivel de vulnerabilidad de los participantes. Así los individuos portadores del alelo Val (genotipos Val/Val o Val/Met) eran mucho más susceptibles a sufrir experiencias psicóticas tras la exposición al cannabis, pero especialmente el grupo de individuos con mayor vulnerabilidad (ver Figura 7.5). Asimismo, los portadores del alelo Val eran mucho más sensi-

bles al efecto negativo del Δ -9-THC en funciones cognitivas, especialmente en atención y memoria, comparado con los individuos portadores del alelo Met.

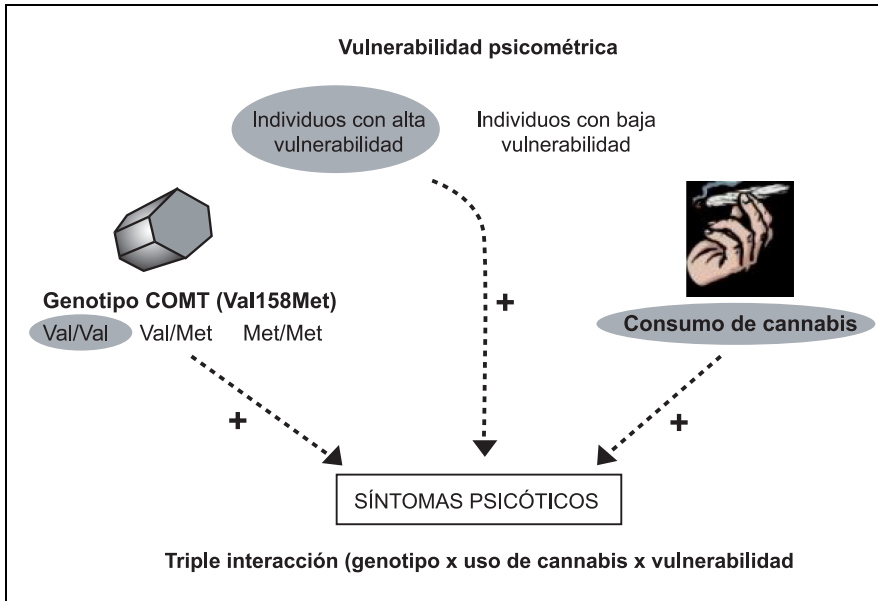


Figura 7.5.: Esquema del principal resultado del estudio llevado a cabo por Henquet y colaboradores (2006) en que se pone de manifiesto por medio de un estudio experimental, randomizado y doble ciego con placebo, una triple interacción entre uso de cannabis, el genotipo de la COMT y nivel de vulnerabilidad para psicosis.

A la luz de estos resultados, tan solo señalar a modo de conclusión, que muy probablemente una parte importante de los esfuerzos en la futura investigación en enfermedad mental habrán de orientarse hacia la comprensión de la interacción entre el ambiente (entendido en su acepción más amplia) y los factores de riesgo genético que progresivamente se vayan conociendo; la variación genética común con repercusión sobre la función de las proteínas o sobre la capacidad de expresión de los genes frente al ambiente es de alto interés en este tipo de aproximaciones.

La comprensión de las complejas interacciones entre genes y ambiente tal vez puedan conducir al entendimiento de

algunos aspectos neurobiológicos y fisiopatológicos subyacentes a los fenómenos psicopatológicos que tienen lugar en el cerebro de los pacientes, y así permitir el avance en la investigación. Asimismo, la investigación en modelos animales y la aplicación de la neuroimagen funcional en este tipo de estudios experimentales podrán aportar un mejor entendimiento de la respuesta al cannabis moderada genéticamente.

Bibliografía

- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A y Rydberg U (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. **2**:1483-6.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A y Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. **325**:1212-3.
- Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG y cols (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Bmj*. **323**:1336-8.
- Cardno AG y Gottesman II (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. **97**:12-7.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW y cols (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. **297**:851-4.
- Caspi A y Moffitt TE (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. **7**:583-90.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H y cols (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. **57**:1117-27.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H y cols (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. **301**:386-9.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G y cols (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. **57**:594-608.

- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT y cols (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. **29**:1558-72.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE y cols (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. **98**:6917-22.
- Fergusson DM y Horwood LJ (2003). Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. **33**:15-21.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU y cols (2005a). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Bmj*. **330**:11.
- Henquet C, Murray R, Linszen D y van Os J (2005b). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*. **31**:608-12.
- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M y cols (2006). An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val(158)Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*. **31**:2748-57.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T y Goldman D (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*. **159**:652-4.
- McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P y Murray RM (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res*. **15**:277-81.
- Moffitt TE, Caspi A y Rutter M (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry*. **62**:473-81.
- Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martinez-Larrea A y cols (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry*. **161**:1110-2.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN y Van Os J (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. **99**:1333-41.
- Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN y cols (2002). Evidence that three dimensions

- of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med.* **32**:347-58.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R y Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* **156**:319-27.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV y Vollebergh W (2001). Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry.* **58**: 663-8.
- van Os J y Marcelis M (1998). The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* **32**:127-35.
- Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M y Swendsen JD (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* **33**:23-32.
- Weiser M, Knobler HY, Noy S y Kaplan Z (2002). Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet.* **114**:949-55.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I y Lewis G (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* **325**:1199.

Variaciones de los genes **CNR1 y FAAH en la esquizofrenia y trastornos adictivos**

8

J. Hoenicka, I Martínez-Gras, G. Rubio y T. Palomo

La vulnerabilidad individual para desarrollar trastornos neurológicos y psiquiátricos está asociada a factores genéticos y ambientales. Es muy conocido, que los genes presentan variaciones o polimorfismos en su secuencia nucleotídica que determinan la existencia de alelos (variantes de un mismo gen) en la población, que podrían ocasionar cambios en el producto génico o en los niveles de expresión. Estas pequeñas diferencias en la estructura primaria de las proteínas o en su expresión, constituyen los factores de riesgo/protección a la mayoría de las enfermedades que afectan a la salud humana.

La información disponible acerca de genes que codifican algunas de las proteínas implicadas en el sistema endocannabinoide y de sus polimorfismos está contribuyendo a la comprensión de los factores que subyacen la adicción a las drogas de abuso, así como también a la esquizofrenia. Los estudios de asociación genética con pacientes y población control sana, están permitiendo explorar la posible contribución de variaciones de los genes *CNR1* y *FAAH* del sistema endocannabinoide en los trastornos psiquiátricos. Todo esto unido al desarrollo de nuevas tecnologías para los análisis genéticos está permitiendo el estudio de la implicación del sistema endocannabinoide en la salud y en los estados patológicos, así como también la identificación de polimorfismos genéticos que pueden constituir los factores de riesgo o de protección a los diferentes trastornos.

Este capítulo resume los últimos hallazgos relevantes en el estudio de la estructura y polimorfismos de los genes *CNR1* y *FAAH* en las adicciones y la esquizofrenia.

8.1. Gen **CNR1**: estructura, polimorfismos y expresión

Las diversas funciones fisiológicas de los cannabinoides endógenos en el cerebro están mediadas por su unión al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Este receptor está codificado por el gen **CNR1** (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): 114610) que localiza en el cromosoma 6q14-q15 en la posición que se extiende desde el nucleótido 88,906,306 hasta el 88,911,775 (Hoehe y cols., 1991).

El estudio de la estructura del gen ha permitido identificar cuatro exones que se expresan de forma alternativa para dar origen, al menos, a cinco moléculas distintas de ARN mensajero (ARNm) en las distintas áreas del cerebro. La región codificante está contenida mayoritariamente en el exón 4, desconociéndose en la actualidad las funciones de los exones en la zona 5' del gen que podrían estar implicados en la estabilidad del ARNm, localización subcelular o eficacia traduccional (Zhang y cols., 2004). Estudios recientes han revelado que existe una expresión diferencial en el sistema nervioso central de los cinco ARNm, siendo más abundantes los mensajeros que expresan el exón 1. Se han identificado además, dos sitios alternativos para el inicio de la transcripción situados en el exón 1 y 3 respectivamente. La secuencia de inicio de la transcripción del exón 1 presenta más actividad que la situada en el exón 3. Estos datos son consecuentes con la relativamente alta abundancia de las variantes Cb1A, Cb1B, Cb1C y Cb1D, que contienen el exón 1, frente a la baja abundancia de la isoforma Cb1E para la cual parece usarse el sitio de inicio de la transcripción del exón 3 (Zhang y cols., 2004).

CNR1 presenta polimorfismos a lo largo de toda su secuencia. Muchos de ellos han sido utilizados, como veremos más adelante, para el estudio de la posible implicación del sistema endocannabinoide en diversas patologías. Se han descrito en el gen **CNR1**, al menos 11 polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>); entre ellos el SNP codificante 1359G/A (rs1049353) que consiste en la existencia alternativa de una adenina (A) o una guanina (G) que no ocasiona un cambio de aminoácido en el receptor (treonina 392/453 treonina). En la región 3' UTR ("untranslated region" región no traducida) se ha localizado a 12 Kilobases (Kb) del extremo 3' del gen un microsatélite que consiste en repeticiones

del triplete AATn. La distribución de la frecuencia de los alelos para algunos SNPs de *CNR1* y del microsatélite AATn han sido estudiadas en poblaciones norteamericanas de origen europeo y africano, así como también en población japonesa demostrando que existen grandes diferencias de estos polimorfismos en las poblaciones. También se han encontrado grandes diferencias en los haplotipos de este gen, definiéndose como haplotipo el conjunto de alelos de polimorfismos de un gen que al estar muy cercanos tienden a heredarse juntos. Por tanto, las variantes del gen *CNR1* son características de cada población, lo que puede tener profundas implicaciones en la participación de este gen en los diferentes trastornos dependiendo de la población.

8.1.1. Receptor CB1 y esquizofrenia

Dadas las relaciones encontradas en el ámbito clínico, entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, la investigación básica se ha dirigido al estudio de la modulación del sistema cannabinoide sobre otros sistemas de neurotransmisión implicados en la neurobiología de la esquizofrenia, en especial, sobre el sistema dopaminérgico. También se ha estudiado la relación neuroanatómica existente entre los receptores cannabinoides y las vías dopaminérgicas.

Como ya hemos mencionado, el receptor CB1 está codificado por el gen *CNR1* (Hoehe y cols., 1991) que ha sido estudiado en pacientes con esquizofrenia, específicamente: el SNP 1359G/A (Caenazzo y cols., 1991) y el microsatélite (AAT)n (Dawson, 1995) localizado en el extremo 3'UTR del gen.

Los estudios existentes que han intentado demostrar la asociación de variaciones de este gen con la esquizofrenia se describen en la Tabla 8.1. Dawson y cols. en 1995, describió el primer estudio de asociación realizado en un grupo de 131 esquizofrénicos frente a 103 sujetos control de población caucásica, en el que no se encontró asociación entre el polimorfismo (AAT)n y la esquizofrenia. En el estudio realizado en población china, en 127 sujetos esquizofrénicos y 146 controles (Tsai y cols., 2000), tampoco encontraron asociación entre los diferentes alelos del polimorfismo (AAT)n del gen *CNR1* y la esquizofrenia. En la serie de Leroy y cols., (2001) en población francesa caucásica, se estudió el polimorfismo 1359G/A, en 102 sujetos con esquizofrenia y 63 controles. No encontraron

diferencias en la distribución alélica y genotípica, señalando una tendencia a la asociación en la distribución alélica en los pacientes con abuso de sustancias frente a los no consumidores, que consistía en una disminución de la frecuencia para el alelo 1359G en no consumidores. Ujike y cols., (2002) describieron que el microsatélite (AAT)_n, pero no el SNP 1359G/A del gen *CNR1*, se asociaba de forma significativa con el subtipo hebefrénico ($p:0.0028$) en una muestra de 121 sujetos con esquizofrenia comparados con 148 controles de población japonesa. El alelo de 9 repeticiones AAT fue identificado en este trabajo como el factor genético de riesgo a la esquizofrenia hebefrénica (OR: 2,3) y el alelo de 17 repeticiones AAT fue denominado como un factor de protección (OR: 0,21).

<i>Polimorfismo de CNR1</i>	<i>Muestra</i>	<i>Referencia</i>
AAT microsatélite	Población caucasiana 131 esquizofrénicos 103 controles	Dawson, 1995
AAT microsatélite	Población china 127 esquizofrénicos 146 controles	Tsai y cols., 2000
SNP 1359 G→A Thr 453 Thr	Población francesa caucasiana 102 esquizofrénicos (42 consumidores y 60 no consumidores) 63 controles	Leroy y cols., 2001
SNP 1359 G→A Thr 453 Thr AAT microsatélite	Población japonesa 121 pacientes esquizofrénicos 148 controles	Ujike y cols., 2002
AAT microsatélite	Población española 131 pacientes esquizofrénicos 115 controles	Martínez y cols., 2006

Tabla 8.1:

Estudios de polimorfismos del gen CNR1 en sujetos esquizofrénicos.

Muy recientemente se ha descrito en una muestra de 131 pacientes esquizofrénicos y 115 controles españoles que la frecuencia del alelo 4 que contiene 10 repeticiones del triplete

AAT es menor en los pacientes que en controles sanos, siendo esta diferencia significativa a nivel estadístico (Chi= 7,858; df:1; p=0,005) (Martínez y cols., 2006). El alelo 4 sería, por tanto, un factor de protección frente a la esquizofrenia en población española (OR: 0,468 CI 95%: 0,27-0.79; p:0,005). No se encontraron diferencias al estratificar la muestra de pacientes según el consumo de sustancias de abuso. Estos resultados sugieren que, de forma independiente al consumo de sustancias de abuso, diferencias en el sistema endocannabinoide podrían estar implicadas en la vulnerabilidad a la esquizofrenia en pacientes españoles (figura 8.1).

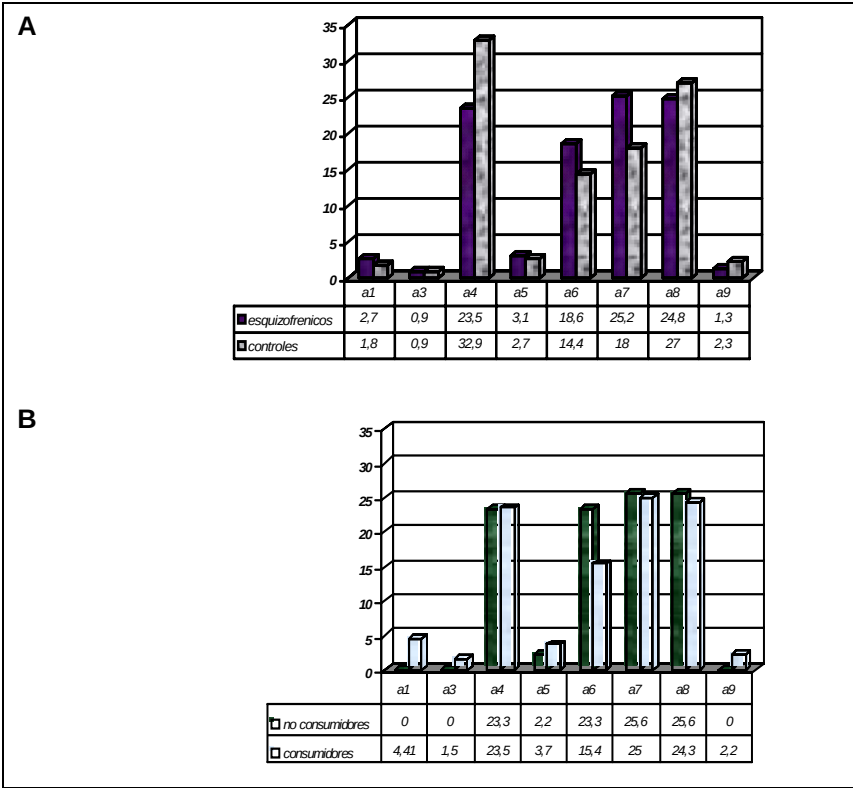


Figura 8.1: Frecuencias alélicas del microsatélite AATn del gen CNR1. Nº de repeticiones ATT: a1:7; a3:9; a4:10; a5:11; a6:12; a7:13; a8:14; a9:15.

a1: alelo 1, a3: alelo 3, a4: alelo 4, a5: alelo5; a6: alelo6,a7: alelo7; a8: alelo8; a9: alelo9

A: Comparación entre pacientes esquizofrénicos y controles

B: Comparación entre pacientes esquizofrénicos consumidores y no consumidores.

8.1.2. Receptor CB1 y trastornos adictivos

Diversos hechos apoyan la contribución del gen *CNR1* en la vulnerabilidad a los trastornos adictivos. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en regiones cerebrales relacionadas con la recompensa y con la “memoria” del consumo, incluyendo el hipocampo, el núcleo caudado y el córtex cerebral (Herkenham y cols., 1990; Herkenham y cols., 1991; Matsuda y cols., 1993). En relación con la adicción se ha observado una co-localización de los receptores CB1 y dopaminérgicos en la misma sinapsis cerebral (Herkenham y cols., 1990). Los receptores CB1 median la recompensa de los componentes activos de la marihuana y modulan la neurotransmisión dopaminérgica en los circuitos cerebrales de recompensa de otras sustancias de abuso (Ledent y cols., 1999). Ratones knockout (KO) para este receptor, o ratones tratados con antagonistas presentan un menor efecto reforzador para diversas sustancias adictivas incluyendo los cannabinoides, morfina, nicotina y etanol (Ledent y cols., 1999; Berrendero y cols., 2002; Castane y cols., 2002; Arnone y cols., 1995). Estudios realizados en sujetos afectados de diversas adicciones apoyan por otro lado la contribución de varios polimorfismos del gen *CNR1* a la vulnerabilidad para el abuso de sustancias (Tabla 8.2).

El microsatélite de (AAT)_n del gen *CNR1*, ha sido estudiado en grupos de población pertenecientes a diferentes etnias y en poblaciones de pacientes afectados de diferentes adicciones, con resultados controvertidos. Comings y cols. (1997), propusieron que variantes de este gen podrían asociarse con una susceptibilidad para el abuso de alcohol o dependencia de drogas. Encontraron en una muestra de sujetos caucásicos no hispánicos, una asociación significativa entre el genotipo de alelos largos ($\geq 5/\geq 5$) de este polimorfismo con diferentes tipos de dependencia (cocaína, anfetaminas, cannabis) y con el uso de drogas por vía intravenosa, pero no con las variables relacionadas con el abuso/dependencia a alcohol. Este mismo grupo también encontró una asociación significativa entre el número de repeticiones del triplete (AAT)_n y la onda P300 que se encuentra relacionada con el abuso de sustancias (Jhonson y cols., 1997). Li y cols., (2000), intentaron replicar los hallazgos de Comings y cols. (1997) en una muestra de población china dependiente a opiáceos, no encontrando eviden-

cias de que el polimorfismo (AAT)_n del gen *CNR1* confiriera susceptibilidad para el abuso de heroína. Tampoco el estudio realizado por Covault y cols., (2001) en dos muestras de sujetos europeo-americanos (EA) y afroamericanos (AA), dependientes a alcohol o drogas, frente a controles encontró diferencias en las frecuencias alélicas para este polimorfismo. Heller y cols., (2001), en el trabajo realizado en población caucasiana adicta a drogas por vía intravenosa, estudiaron el polimorfismo (AAT)_n y el SNP 1359G/A, no encontrando asociación con el consumo de drogas. Schmidt y cols., (2002), también estudiaron este SNP (1359G/A) en una muestra de 121 alcohólicos graves de población alemana caucásica y 136 controles no alcohólicos. Encontraron una mayor frecuencia del alelo 1359A en el grupo de sujetos alcohólicos y una mayor frecuencia del genotipo A/A en sujetos con historia de *delirium* alcohólico, por lo que sugirieron que la presencia del genotipo *CNR1* 1359 A/A podría conferir una vulnerabilidad al *delirium* en el síndrome de abstinencia alcohólico.

También se ha estudiado la posible relación entre el microsatélite del gen *CNR1* y el antecedente de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), que es un factor de riesgo para la expresión de conductas adictivas en la edad adulta. El estudio incluyó 107 alcohólicos españoles, de los cuales 47 presentaron TDAH durante la infancia. La distribución de genotipos indicó que los alelos largos de este microsatélite (≥ 5) estaban sobre-representados en el grupo con antecedente durante la infancia de TDAH (grupo TDAH+) cuando se compararon con el grupo de alcohólicos sin antecedentes de TDAH (grupo TDAH-) ($\chi^2=9.665$; $DF=2$; $p=0.008$) y con la población control española ($\chi^2=8.525$, $DF=2$, $p=0.014$). Esta asociación estuvo apoyada por la presencia de valores mayores en la escala WURS en los pacientes portadores de los alelos largos, en particular, con la sub-escala de atención (Ponce y cols., 2003).

Zhang y cols., (2004) en el estudio realizado en sujetos poli-dependientes europeo-americanos (EA) ($n=169$), africanos-americanos (AA) ($n=85$) y japoneses dependientes a alcohol ($n=285$), comparado con controles ($n=322$, $n=212$ y $n=463$ respectivamente) encuentran una asociación estadísticamente significativa del haplotipo TAG (rs806379 =T, rs1535255=A, rs2023239=G) tanto para las muestras de EA y AA poli-dependientes así como para la muestra de población japonesa

de dependientes a alcohol. Este mismo estudio también encuentra una asociación del haplotipo 1359A/3813A/4894G del exón 4 en sujetos AA frente a controles pero no para sujetos EA. Asimismo encuentran una asociación en sujetos dependientes frente a controles EA, pero no en AA, con el haplotipo (rs754387=C y rs180619=C) localizado en la región 5' del gen *CNR1*. También para ambas poblaciones de EA y AA este mismo estudio describe una asociación de las frecuencias alélicas, en sujetos dependientes, para el polimorfismo rs2023239 en el extremo 3' del intrón 2 de este mismo gen.

<i>Polimorfismo de CNR1</i>	<i>Población</i>	<i>Referencia</i>
AAT microsatélite	Caucasiana no hispánica	Comings y cols., 1997
AAT microsatélite	Caucasiana	Jhonson y cols., 1997
AAT microsatélite	China	Li y cols., 2000
AAT microsatélite SNP 1359 G→A Thr 453 Thr	Caucasiana	Heller y cols., 2001
AAT microsatélite	Europeo-Americana Afroamericana	Covault y cols., 2001
SNP 1359 G→A Thr 453 Thr	Caucasiana	Schmidt y cols., 2002
SNP rs2023239 (hCV116000616)	Europeo-Americana Afroamericana	Zhang y cols., (2004)
Haplotipo TAG (rs806379 [hCV1652584]=T, rs1535255 [hCV8943758]=A, rs2023239[hCV11600616]=G	Europeo-Americana Afroamericana	
Haplotipo (rs754387(hCV9662507)=C y rs180619(hCV15841551)=C)	Japonesa Europeo-Americana	
SNP rs1535255	Europeo-Americana Afroamericana	Herman y cols., 2006
AAT microsatélite	Afrocaribeña	Ballon y cols., 2006

Tabla 8.2.

Estudios de polimorfismos de CNR1 en sujetos con trastornos adictivo.

Este estudio es un ejemplo de la utilización de haplotipos para la detección de asociaciones entre variaciones de un gen y un fenotipo o rasgo determinado. En cualquier caso, CB1 es uno de los receptores neuro-moduladores en el sistema nervioso central de los más abundantes y las relaciones genotipo/fenotipo observadas pueden deberse a diferentes niveles/patrones de expresión que a su vez alterarían los niveles de dopamina en la sinapsis.

8.2. Gen *FAAH*: estructura y polimorfismos

La hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH: "Fatty acid amide hydrolase") es una proteína integral de membrana que es capaz de inactivar determinadas amidas de ácidos grasos, que son un grupo de lípidos endógenos implicados en procesos de señalización. Entre estos compuesto podemos encontrar la N-araquidonoil etanolamina (anandamida), la sustancia anti-inflamatoria N- palmitoil etanolamina y el lípido inductor de sueño 9-octadecenamida.

FAAH inactiva los cannabinoides endógenos *in vivo*, terminando la función de señalización de estas moléculas en neuronas del sistema nervioso central predominando en el neocórtex, el hipocampo, la amígdala y el cerebelo.

Este enzima esta codificada por el gen *FAAH* (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): 602935) que localiza en el cromosoma 1p35-p34 en la posición que se extiende desde el nucleótido 46,572,008 hasta el 46,591,540.

El estudio de la estructura del gen ha permitido identificar 22 exones que se expresan de forma alternativa para dar origen a múltiples isoformas (<http://genome.ewha.ac.kr/cgibin/ECquery.cgi?organism=human&query=FAAH>). Estas variantes se expresan de forma diferencial en páncreas, cerebro, riñón y músculo esquelético. También se ha encontrado, pero menos abundante, expresión del gen *FAAH* en hígado y placenta.

Se ha estudiado tanto en las adicciones como en esquizofrenia un polimorfismo de un nucleótido en el gen *FAAH* que consiste en la existencia alternativa de una citosina o una adenina en la posición 385 de cDNA. Este SNP ocasiona en el péptido polimórfico la sustitución del aminoácido prolina 129 por treonina. El estudio genético de pacientes drogodependientes

ha revelado que ser portador de $FAAH^{Tre129}$ es un factor de vulnerabilidad para la expresión de la conducta adictiva. Sin embargo, aún no es conocido cual es el impacto en la función bioquímica y celular del cambio de $FAAH^{Pro129}$ hacia $FAAH^{Tre129}$. Estudios de expresión *in vitro* en células COS-7 y en linfocitos T han demostrado que $FAAH^{Tre129}$ se expresa a niveles significativamente menores que la forma $FAAH^{Pro129}$ y que esta expresión reducida se debe a un mecanismo post-traducciona que precede al plegamiento del enzima. Todos estos hallazgos que demuestran un correlato biológico entre el polimorfismo del gen *FAAH* y la expresión del enzima podrían sugerir una asociación entre diferencias en el sistema endocannabinoide y los trastornos de uso y dependencia a drogas.

También se ha estudiado la posible implicación del polimorfismo $Pro129Tre$ del gen *FAAH* en la etiología de la dependencia a metanfetamina o a esquizofrenia en estudios de asociación genética en población japonesa. Los resultados de este estudio sugieren que este polimorfismo no esta asociado a la adicción a metanfetamina ni a la esquizofrenia (Morita y cols., 2005).

8.3. Consideraciones Finales

El desarrollo reciente de la tecnología aplicada a los análisis genómicos esta abriendo nuevos caminos para explorar, estudiar y comprender los factores genéticos implicados en las dimensiones de la conducta y en las enfermedades mentales.

Aunque de momento no se han podido alcanzar las optimistas previsiones de las últimas décadas, la genética molecular humana aplicada en el estudio de los trastornos psiquiátricos esta ya permitiendo un mejor conocimiento de los mecanismos patológicos subyacentes a los diversos trastornos. Las proteínas codificadas por los genes asociados a las distintas enfermedades podrían constituir nuevas dianas de acción farmacológica lo que permitiría disponer de un mayor número de compuestos farmacológicos que puedan adecuarse a las necesidades individuales.

En cualquier caso, todavía queda mucho por investigar respecto a las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos. La replicación de los hallazgos moleculares en distintas pobla-

ciones de pacientes y en muestras independientes dentro de una misma población, el análisis de haplotipos, y el estudio complementario a nivel de expresión genética, permitirá la confirmación de las asociaciones encontradas hasta el momento no solo para CNR1 y FAAH, sino también para otros posibles genes candidato del sistema endocannabinoide que también podrían estar implicados. En un futuro, se espera poder determinar un perfil genético para cada paciente que ayudará no solo en el diagnóstico de certeza sino también en la decisión del tratamiento farmacológico evitando así, reacciones adversas y procurando una mayor eficacia.

Bibliografía

- Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P y Le Fur G (1997). Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. **132**:104-6.
- Berrendero F, Castane A y Ledent C (2003). Increase of morphine withdrawal in mice lacking A2a receptors and no changes in Cb1/A2a double knockout mice. *Eur J Neurosci*. **17**:315-24.
- Caenazzo L, Hoehe MR, Hsieh WT, Berrettini, WH Bonner TI y Gerson ES (1991). HindIII identifies a two allele DNA polymorphism of the human cannabinoid receptor gene (CNR1). *Nucleic Acids Research*. **19**:4798.
- Castane A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R y Valverde O (2002). Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioral responses, but no nicotine abstinence. *Neuropharmacology*. **43**:857-67.
- Covault J, Gelernter J y Kranzler H (2001). Association study of cannabinoid receptor gene (*CNR1*) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry*. **6**:501-508.
- Dawson E (1995). Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies. *Psychiatric Genet*. **5**:850(S50-S51).
- Heller D, Schneider U, Seifert J, Cimander KF y Stuhmann M (2001). The cannabinoid receptor gene (*CNR1*) is not affected in German i.v. drug users. *Addict Biol*. **6**(2):183-7.
- Herkenham M, Lynn AB, Jhonson MR, Melvin LS, De Costa BR y Rice KC (1991). Characterization and localization of cannabinoid

- receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neuroscience*. **11**:563-83.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD Johnson MR, Melvin LS y de Costa BR (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. **87**:1932-6.
- Herman AI, Kranzler HR, Cubells JF, Gelernter J y Covault J (2006). Association study of the CNR1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. **141**(5):499-503.
- Comings DE, Muhleman D, Gade R, Jhonson P, Verde R y Saucier G (1997). Cannabinoid receptor gene (*CNR1*): association with iv drug use. *Mol Psychiatry*. **2**:161-68.
- Hoehe MR, Caenazzo L, Martínez MM, Hsieh WY, Modi VS y Gershon ES (1991). Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biol*. **3**(9):880-5.
- Jhonson JP, Muhleman D, McMurray J, Gade R, Verde R y Ask M (1997). Association between the cannabinoid receptor gene(*CNR1*) and the P300 event-related potential. *Mol Psychiatry*. **2**:169-71.
- Ledent C, Valverde O y Cossu G (1999). Unresponsiveness to cannabinoids, reduced addictive effects of opiates in CB1 Receptor knockout mice. *Science*. **283**:401-4.
- Leroy S, Griffon N, Bourdel MG, Olié JO, Poirier MF y Krebs MO (2001). Schizophrenia and cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single base polymorphism in coding exon. *Am J Med Genet*. **105**(8):749-52.
- Li T, Liu X, Zhu ZH, Zhao J, Hu X, Ball DM ,Sham PC y Collier DA (2000). No association between (AAT)*n* repeats in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) and heroin abuse in a chinese population. *Mol Psychiatry*. **5**:128-30.
- Matínez-Gras, I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero, MA y Pérez-Hernández E (2006). (AAT)*n* repeat in the cannabinoid receptor gene, *CNR1*: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. **256**:437-441.
- Matsuda A, Bonner TI y Lolait SJ (1993). Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol*. **327**:535-50.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N y Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with

- either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett.* **376**(3):182-7.
- Ponce G, Hoenicka J, Rubio G, Ampuero I, Jimenez-Arriero MA, Rodriguez-Jimenez R, Palomo T y Ramos JA (2003). Association between cannabinoid receptor gene (CNR1) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. *Mol Psychiatry.* **8**(5):466-7.
- Scmith LG, Samochowiec J y Finch U (2002). Association of cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* **65**(3):221-4.
- Tsai SJ; Wang YC y Hong CJ (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genet.* **10**:149-51.
- Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T y Kodama M (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry.* **7**:515-8.
- Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F y Walther D (2004). Human cannabinoid receptor 1:5'exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry.* **9**:916-931.

Tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas del cánnabis

9

J. Solé Puig

El principal riesgo médico en consumo de cánnabis es esquizofrenia y manía (Solé, Ramos; 2001). En presencia de vulnerabilidad personal o familiar hay riesgo de que se precipiten o exacerben síntomas psicóticos e incluso episodios de esquizofrenia o manía (Bobes, Calafat, 2000; Compton y cols., 2004; Henquet y cols., 2005; Kendler y cols., 2003; Leweke y cols., 2004; Ramos, 1999; Sim y cols., 2006; Smit y cols., 2005; Van den Bree, Pickworth, 2005; Verdoux, Tournier, 2004.). La coincidencia de uso de cánnabis y trastorno psicótico, sea inducido o bien por esquizofrenia o trastorno bipolar, es uno de los ejemplos más importantes de comorbilidad psiquiátrica y diagnóstico dual (Solé, 2006).

El tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas del cánnabis suele realizarse mediante farmacoterapia y consejo o psicoterapia. Hasta ahora no se dispone de ningún tratamiento empíricamente validado (San, 2004). Se considera que el tratamiento psiquiátrico tiene que incluir farmacoterapia y psicoterapia (Solé, 2002) de apoyo; lo óptimo es que incluya componentes de índole cognitiva, conductual, motivacional e interpersonal (Solé, 1999; Solé, 2006). Hay consenso en que el tratamiento sea ecléctico e inclusivo, con medicación, actitud de consejo o psicoterapia y psicoeducación (San, 2004).

Se considera que el consumo de cánnabis, por si mismo, no requiere ningún tratamiento específico (Sharp, 2005), tal como también sucede con la dietilamida del ácido lisérgico o LSD. La razón estriba en que el síndrome de abstinencia y la posible dependencia física (Mc Rae, 2003) no suelen alcanzar la significación clínica de las debidas a alcohol y otras sustancias (Green y cols., 2003). Por ello no suele haber necesidad de prescribir medicamentos de tolerancia cruzada con cánnabis. Incluso se considera

desaconsejable si deseamos que el paciente aprenda a afrontar las consecuencias de sus actos sin tener que refugiarse en soluciones farmacológicas. Los síntomas psicopatológicos por cánnabis se manifiestan durante las primeras horas siguientes a la inhalación o ingesta. Luego la persistencia prolongada de cannabinoides en sangre, que es sabido que puede llegar a ser de tres semanas, deja de tener significación mental o conductual (Solé, Ramos; 2001).

La distinción, desde hace tiempo consolidada, entre trastornos inducidos y trastornos por uso -abuso o consumo perjudicial y dependencia o adicción-, corresponde a que existen dos objetivos terapéuticos:

1. Se distingue por un lado el tratamiento de trastornos inducidos, por ejemplo la intoxicación, la ansiedad y la psicosis inducidas por el consumo de cánnabis, y
2. el tratamiento de los trastornos por uso o consumo propiamente dichos, es decir, el abuso (consumo perjudicial) y la dependencia. Pues bien, en el tratamiento de los trastornos inducidos, la primera opción es no intervenir y la segunda opción es la tranquilización verbal.

Las opciones médicas son tranquilizar con benzodiacepinas, valorando el riesgo adictivo y el riesgo de que sirvan como refugio para no afrontar problemas, o bien la indicación de antipsicóticos si la sintomatología lo requiere.

El tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas por cánnabis se halla especialmente indicado en pacientes con diagnóstico dual (San, 2004), en los que al mismo tiempo coexiste el abuso/dependencia de cannabis y trastornos mentales como esquizofrenia o trastorno bipolar. Haya o no comorbilidad, se sabe (Solé, Ramos; 2001) que la dificultad de abstenerse de la droga reside en la propia sustancia (refuerzo primario), la influencia de los compañeros (refuerzo secundario), y en las coartadas motivacionales y cognitivas del consumo de psicotropos (p. ej., la individuación adolescente, la distorsión atributiva o la negación/minimización). Las intervenciones terapéuticas han de ser de tipo educativo, de estilo firme pero flexible (semidirectivo), y de alcance preventivo (Solé, 2006).

9.1. Tratamiento mediante antipsicóticos

En caso de psicosis –presencia de alucinaciones, delirio o comportamiento bizarro– y de episodio maníaco deben prescri-

birse antipsicóticos. De primera intención hay que optar por los de segunda generación: olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida o aripiprazol. Muestran mayor tolerabilidad y seguridad que los neurolepticos de primera generación. Sobre los tres primeros han aparecido estudios que avalan su eficacia en trastorno psicótico inducido por sustancias (San, 2004). Los criterios de indicación y dosificación son comunes a los de la psicofarmacología clínica (Solé, Ramos; 2001). Se recomienda que el médico prescriba el antipsicótico con el que se halle más familiarizado. En este apartado también pueden emplearse haloperidol y benzodiacepinas, y en cambio es preferible evitar las fenotiazinas por riesgo de crisis anticolinérgica.

El diagnóstico de delirium por cannabis, raro, aconsejaría la monitorización hidroelectrolítica del enfermo, si bien el riesgo en este sentido es claramente menor que en caso de estado confusional-onírico por alcohol. El tratamiento de urgencia puede ser la administración intramuscular de 5-10 mg de haloperidol, aunque también de 10 mg de diacepán o 50 de clorazepato, pues la ansiólisis inmediata suele ser suficiente.

En el discutido síndrome de abstinencia por cannabinoides (Budney y cols., 2004) puede estar indicado administrar antipsicóticos pues hay veces que aparecen síntomas de la serie psicótica y vale la pena cubrir complicaciones en este sentido. De primera intención no suelen emplearse antidepresivos, pero pueden ser útiles (Solé, Ramos; 2001) probablemente por su componente ansiolítico, efectivo como tratamiento de mantenimiento. Se recomienda prescribir de primera intención inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, escitalopram, o de la serotonina y la norepinefrina, como venlafaxina y duloxetina.

Seguidamente se comenta brevemente la posología recomendada con cada antipsicótico.

- *Olanzapina*: puede optarse por las presentaciones de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg, la última disponible en vial para inyección intramuscular en inquietud o agitación psicomotriz. Se recomienda utilizar los comprimidos bucodispersables, de 5 o de 10 mg, según sea la intensidad de la sintomatología.
- *Risperidona*: puede optarse por las presentaciones de 1 mg, 3 mg, 6 mg y en solución, para titulación ajustada de dosis. Se recomienda utilizar los comprimidos bucodispersables de 0,5 mg, 1 mg o 2,5 mg.

- *Quetiapina*: las presentaciones disponibles son comprimidos de 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. Se recomienda optar por las dos primeras.
- *Ziprasidona*: disponibles las presentaciones de 20 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg, la primera tanto en cápsula como en vial para inyección intramuscular. Se recomienda utilizar las dos primeras.
- *Amisulprida*: puede elegirse entre los comprimidos de 100 mg, 200 mg y 400 mg, con recomendación de utilizar las dos primeras presentaciones.
- *Aripiprazol*: disponibles comprimidos de 5 mg, 10 mg y 15 mg, siendo recomendable utilizar las dos primeras presentaciones.
- *Haloperidol*: sigue siendo el neuroléptico con el que los demás se comparan. La presentación en gotas permite titular dosis; 10 gotas tres veces al día es una pauta todavía de prescripción común. Hay disponibles ampollas de 5 mg, que pueden ser útiles, y comprimidos de 10 mg, poco empleados en relación a cánnabis.

9.2. Tratamiento mediante ansiolíticos

En el tratamiento de episodios ansiosos por cánnabis se sigue considerando válida la propuesta clásica de Colin Smith (Solé, Ramos; 2001): administrar una pequeña dosis de tranquilizante vía oral y simultáneamente seguir el método de la charla (talk down) relajada con el paciente, sin otro propósito que calmarle la angustia. Más allá de esta psicoterapia de apoyo, sólo en algún caso habrá de recurrirse a la administración oral o intramuscular de benzodiacepinas o, más raramente todavía, de antipsicóticos. Ante el cánnabis no hay que ser terapéuticamente intervencionista de primera intención, pues los trastornos inducidos tienden a autolimitarse. Es útil tranquilizar verbalmente al afectado y prescribir benzodiacepinas, a pesar del conocido riesgo adictivo y de que puedan suponer un fácil refugio que aleje de afrontar los propios problema. Seguidamente se ofrece la posología recomendada de cada ansiolítico, con algún comentario práctico. Aunque se considera que todas las benzodiacepinas tienen actividad anticonvulsivante, encabezan la lista las cuatro con

eficacia reconocida en convulsiones febriles.

- *Diazepam*: es la benzodiacepina más empleada. Disponible en comprimidos de 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 25 mg; cápsulas y grageas de 5 mg; además, en gotas, en ampollas (Valium 5 mg inyectable), en supositorios de 5 mg y 10 mg, y en microenemas (Stesolid) de 5 y 10 mg también útiles para prevenir status epiléptico en caso de crisis convulsiva.
- *Lorazepam*: disponible en comprimidos y grageas de 1 y 5 mg; en nuestro medio no se ha comercializado como inyección. Es de elección si se quiere evitar el metabolismo de paso hepático.
- *Clonazepam*: puede optarse por gotas, comprimidos de 0,5 mg y 2 mg, y ampollas. Junto a diazepam, se considera la benzodiacepina con menor capacidad de inducir dependencia.
- *Clobazam*: puede optarse por comprimidos de 10 y 20 mg.
- *Alprazolam*: disponible en comprimidos de 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg y de 2 mg; ésta, en presentación de 50 comprimidos suele adolecer de halo de abuso en culturas de consumo. Para titulación ajustada de dosis puede optarse por Trankimazin gotas. Para tratamiento de mantenimiento se recomienda Trankimazin Retard, de 0,50 mg, 1 mg, 2 mg y 3 mg, con menor potencial de inducir dependencia.
- *Benzazepam*: en comprimidos de 25 mg.
- *Bromazepam*: en cápsulas, de 1,5 mg, 3 mg y 6 mg.
- *Clorazepato*: también muy empleado, puede optarse por las presentaciones orales de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 50 mg; también disponible en viales de 20, 50 y 100 mg.
- *Clordiazepóxido*: en presentación oral de 5, 10 y 25 mg.
- *Clotiazepam*: en comprimidos de 5 y 10 mg.
- *Halazepam*: comprimidos de 40 mg.
- *Ketazolam*: disponible en cápsulas de 15, 30 y 45 mg.
- *Pinazepam*: en cápsulas de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Hasta aquí las benzodiacepinas comercializadas en nuestro medio como ansiolíticos. En caso de no disponer de ellas, el médico podría prescribir, de forma puntual, benzodiacepinas comercializadas como hipnóticos, con semividas de eliminación más breves pero obviamente ansiolíticas y sedantes también. Se evitará por el halo de abuso que algunas de ellas detentan en la cultura de consumo.

9.3. Tratamiento mediante antidepresivos

El tratamiento inmediato de síntomas depresivos relacionados con uso de cánnabis (Degenhardt y cols., 2003; Linskey y cols., 2004) se realiza con benzodiacepinas. Sólo si persiste la sintomatología afectiva, tanto la depresiva como la ansiosa, se prescribirán antidepresivos, cuyo efecto suele demorarse dos o más semanas. La ventaja de los antidepresivos es que muestran efecto ansiolítico y un potencial de inducir dependencia bastante menor que el de benzodiacepinas. Son de primera elección los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, escitalopram, o los *inhibidores selectivos de la serotonina y la noradrenalina*, como venlafaxina y duloxetina.

9.4. Tratamiento mediante anticonvulsivantes

En psicopatología relacionada con uso de cánnabis son útiles anticonvulsivantes con efecto estabilizador del estado de ánimo o eutimizantes, como valproato, topiramato, lamotrigina y *oxcarbazepina*. Esta última es más ventajosa que la carbamazepina en interacciones farmacológicas; junto a valproato y litio es de elección para tratar la bipolaridad depresivo-maníaca/ hipomaníaca. Es preferible evitar litioterapia por mayor toxicidad en incumplimiento terapéutico. *Valproato* tiene la indicación de alternativa al litio desde 1994. En cuanto a *topiramato*, se considera que es ventajoso en impulsividad, y que *lamotrigina* lo es en depresión bipolar. La mayoría de aseveraciones expuestas alcanzan nivel de consenso (San, 2004), aunque no de evidencia.

9.5. Psicoeducación adyuvante

El tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas (Kaland, 2004; Merline y cols, 2005; Voth, 2003) y neuropsicológicas (Iversen, 2003; Verdejo y cols., 2004) relacionadas con el uso de cánnabis debe incluir psicoeducación a fin de que el paciente adquiera o recupere la percepción de riesgo (Solé, 2006) mediante información veraz, es decir, la emanada de la literatura científica. Además de farmacoterapia, el paciente con

problemas de cánnabis debe recibir una oferta educacional básica acerca de las consecuencias del consumo. Es obvio que la principal motivación para abandonar el consumo de sustancias es interrumpir la exposición a la sustancia y evitar así consecuencias y trastornos asociados. Se considera que en esquizofrenia y trastorno bipolar, el tratamiento actual debe incluir necesariamente psicoeducación (Balanza-Martínez y cols., 2005).

Seguidamente se ofrece una muestra de información esquemática relativa a psicoeducación en cánnabis:

“El cánnabis no es letal

- no suele precisarse desintoxicación,
- no se inyecta,
- no hay sobredosis letales
- y hay, relativamente, menor delincuencia.

Pero puede ser nocivo

- con consecuencias de tipo agudo, como la intoxicación
- consecuencias de tipo subagudo, como ansiedad
- y consecuencias de tipo crónico, como la adicción

Consecuencias de tipo agudo

- problemas de memoria a corto plazo, p. ej., y también
- problemas de atención y capacidad de juicio,
- problemas de coordinación y equilibrio,
- menor capacidad de reacción,
- ansiedad, pánico, depresión, psicosis;
- y aumento de la frecuencia cardíaca.

Consecuencias de tipo subagudo

- es decir, persistentes y que van más allá de la intoxicación,
- aunque quizá no permanentes;
- problemas de memoria, p. ej.,
- y menor capacidad de aprendizaje.

Consecuencias de tipo crónico

- es decir, a largo plazo
- y de efecto acumulativo potencialmente permanente;
- dependencia, p. ej., y también
- tos, bronquitis, enfisema,
- y cáncer de pulmón.”

PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS POR CANNABIS ES BÁSICO

- *Motivar, no amenazar*

Los métodos aversivos no son de primera elección. El terapeuta ha de ayudar a tematizar cuantos contenidos pro sobriedad exprese el propio paciente dentro de su ambivalencia. En ausencia completa de tal tipo de verbalizaciones, una opción es hablar de los inconvenientes, incluso estéticos, de consumir sustancias que son tóxicas; son ejemplos el mal olor bucal o corporal, respirar y digerir mal, más problemas cutáneos, más arrugas, surcos más hondos, menor potencia sexual y otros.

- *Reconocerlo y hablarlo es lo primero*

El consumo tiene que detectarse para que pueda ser reconocido. Padres y profesores suelen notar cambios en el comportamiento del adolescente o del adulto joven. Hay que centrarse en ello y hablar.

Alentar al paciente a que:

- intente terminar las cosas
- haga balance en términos de lo positivo y lo negativo
- prevea y planee de modo personal
- decida sus prioridades
- haga una sola cosa importante a la vez
- se vea de forma más positiva
- entre en acción: siempre hay algo que cambiar
- mantenga el buen humor

- *Afrontar consumo perjudicial y dependencia*

El abuso o la dependencia tienen una base química cerebral y afectan seriamente a toda la persona. Adolescentes y adultos han de saber que la experimentación con sustancias, quizá placentera al principio, puede llevar a trastornos físicos, del pensamiento, de las emociones y de la conducta. Por faltar la sustancia pueden sobrevenir síntomas de abstinencia y quizá se necesite ayuda técnica en forma de seguimiento terapéutico. Suele incluir atención médica, psicológica y social, y es recomendable que se prolongue uno, o mejor, dos años. El paciente deberá realizar los cambios en su vida que contribuyan a la abstinencia estable e indefinida de sustancias.

Tabla 9.1

9.6. Información que el consumidor de cánnabis en tratamiento debiera conocer

Contribuye a que el consumo disminuya o cese. No reemplaza el seguimiento terapéutico individual, ya que cada consumidor tiene diferentes necesidades y objetivos.

El tratamiento de tus manifestaciones psiquiátricas depende de que fumes menos, o mejor, de que lo dejes. Leer con atención esta guía te va ser de gran utilidad:

Tratamiento para fumar menos cánnabis o dejarlo	
Preparación	1. Qué hay que saber sobre abuso y dependencia 2. El cambio de consumir a abstenerse
Inicio	3. Asentar el cambio 4. Prever síntomas de abstinencia 5. Afrontar el craving
Proceso	6. Poner en práctica estrategias de control 7. Resistirse cuando otros fuman 8. Buscar alternativas 9. Reconocer situaciones de riesgo 10. Afrontar situaciones de riesgo 11. Optimizar estrategias de control: ajuste 12. Mantener la acción

Tabla 9.2

9.6.1. *Qué hay que saber sobre abuso y dependencia*

La mayoría de los que fuman porros lo hacen esporádicamente. Pero un consumidor de cada cinco llega a tener problemas de consumo perjudicial (hay abuso y consecuencias negativas) y de dependencia (se fuma prácticamente cada día). Fumar porros puede convertirse entonces en un problema grave, y para más personas de lo que parece. Depender de algo significa, por definición, que te cuesta dejarlo y que es fácil recaer una y otra vez. Es lo que puede suceder con fumar porros, a pesar de que el cánnabis suele considerarse poco adictivo. Lo cierto es que quienes sufren por ello suelen aquejar problemas por los que acaban precisando ayuda. Diferentes factores influyen en el hecho de abusar o depender del cánnabis:

- Son importantes los *factores de riesgo psicosociales*, es decir, los de índole biográfica, psicológica y social. La investigación ha demostrado que quienes presentan dependencia de cán-

nabis muestran más problemas mentales y de comportamiento. Unas veces porque la adicción te causa el trastorno mental y otras veces porque es al revés: el problema psíquico te hace más vulnerable al consumo. Las más de las veces porque una cosa lleva a la otra, todo influye entre sí y al final acaban surgiendo los problemas.

- Otro factor de riesgo importante es la *edad*. Cuanto antes se empieza a fumar porros, más elevado es el riesgo de consumo perjudicial, dependencia y problemas derivados. La investigación ha demostrado que esto vale para cualquier sustancia de abuso, y especialmente de las masivamente consumidas en el mundo, es decir, tabaco, alcohol y cánnabis. No es lo mismo empezar a beber alcohol y fumar tabaco o cánnabis a los 13 ó 14 años que a partir de la edad adulta. Iniciarse en la adolescencia significa mayor riesgo de dependencia grave y de extender el abuso a otras sustancias como cocaína.
- Las *pautas de consumo* influyen muy directamente como factor de riesgo. Es verdad que éste parece escaso entre quienes fuman algún porro esporádicamente, pero algunos consumidores van aumentando el número de porros que se fuman en un día e incrementan también gradualmente el número de días en que fuman. Pasan así del uso al abuso y puede que de forma imperceptible agraven el consumo hasta llegar a ser dependientes de cánnabis. Entonces fuman prácticamente cada día y quizás aumenten desde un par de porros al día a cinco, a diez o incluso más. Hay evidencia científica de que toda progresión en el uso de una sustancia de abuso conlleva la correspondiente progresión en dificultades y trastornos.

9.6.2. *El cambio de consumir a abstenerse*

Los hábitos se aprenden, y también se aprende a consumir sustancias psicoactivas. Es un aprendizaje cuesta abajo porque dichas sustancias encajan bien en el cerebro: hay química entre cannabis y cerebro, metafórica y literalmente. Pero quienes quieren librarse de ellas por los problemas que les causan, han de aprender cuesta arriba. Cesar de fumar y mantener la abstinencia estable requiere esfuerzo; también lo requiere reducir y quedarse en poco consumo. Los científicos

consideran que quien se dispone a reducir y abandonar un hábito como fumar cánnabis suele pasar por los siguientes estadios de motivación al cambio:

- *Preparación*: el propósito de cambiar algo importante ha ido madurando y se acerca el momento de la verdad, de decidirse. Se empiezan a dar los primeros pasos, por ejemplo leer información escrita, también en internet. La motivación tiene que ser la suficiente como para ir al siguiente paso.
- *Acción*: se ha tomado la decisión de cambiar. El cambio puede consistir en la reducción progresiva de los porros fumados o en dejar de fumarlos. Son días o semanas de esfuerzo agudo que dan paso a la siguiente fase.
- *Mantenimiento*: para que este esfuerzo se mantenga, la pura "fuerza de voluntad" suele necesitar la ayuda de estrategias de control. Se trata de superar diferentes obstáculos, como síntomas de abstinencia o situaciones de riesgo. Lee con atención este escrito hasta el final y verás lo útil que te va a resultar para superar obstáculos.
- *Ajuste*: al principio las estrategias de control son difíciles de adoptar y puede retrocederse a las viejas costumbres. Hay que tomarlo como normal y previsible. Forma parte del proceso de cambio: de los errores se aprende. Se trata de mantener la motivación, de no dejarse invadir por el desánimo – tras el que está el deseo de fumar- y de ir afinando las estrategias de control. De esta manera la motivación por estabilizar el cambio logrado estará cada vez mejor pertrechada.

9.6.3. *Asentar el cambio*

Cuando ves que tu consumo de cánnabis se te va de las manos y que lo que quieres es cambiar, entonces ha llegado el momento de pararse un momento a pensar. Significa que tienes que ocuparte de las dificultades que eran de prever. Para afrontarlas, tendrás que desarrollar estrategias de control. Para ello son necesarios los siguientes pasos:

- *Poner un objetivo*: lo primero que tienes que hacer es pensar en ponerte un objetivo, una meta importante para ti. Lo mejor es que lo escribas, para que puedas volver a leerlo cuando te sientas flaquear. No importa que la meta que te propongas sea poco concreta, por ejemplo "Quiero fumar menos porros". Pero es importante que también te pongas *objetivos interme-*

dios concretos. Pues queriendo seguir la meta global atravesarás situaciones concretas en las que jugarás con decidir si fumas o no. Las situaciones concretas te llevan a comportamientos concretos, y ahí está el reto. Un ejemplo de objetivo concreto es "Sólo quiero fumar porros en fin de semana". Aquí no tienes margen para jugar con tu decisión: de lunes a viernes no fumas. Te permite ver si alcanzas o no tus objetivos concretos, de examinarte sin tapujos.

- *Librarse de los restos*: si tu meta es "Quiero dejar de fumar porros", entonces tienes que tirar el hachís o la marihuana que te quede, los utensilios que empleas y todo lo que te lo recuerde directamente. Así tienes menos peligro de volver a fumar. Guarda tus fuerzas para resistir estímulos al consumo menos fáciles de eliminar.
- *No sustituir con otras sustancias de abuso*: evita refugiarte en el alcohol y demás drogas. De lo contrario, lo único que haces es reemplazar sustancias y no haces ningún cambio en las viejas costumbres. En cuanto a medicamentos, haz caso al equipo asistencial: si te recetan, toma sólo lo prescrito a sus dosis.
- *Reducir estimulantes*: el consumo llama al consumo, y por eso quien fuma cánnabis suele estar habituado al café, té, cola y tabaco, incluso para dormir. Procura disminuir o evitar esos estimulantes, empezando por antes de dormir.
- *Prever síntomas de abstinencia y ansia de fumar*: cesar de fumar porros dependiendo de ellos suele conllevar „mono“, con cierto malestar incluso físico. Lo que suele requerir mayor esfuerzo de resistencia es el ansia de consumir, el craving. Es un deseo perentorio de fumar que resulta muy tentador, siendo el culpable de la mayoría de recaídas. A medida que lo vayas resistiendo irá subiendo tu autoestima.
- *Desarrollar estrategias de control*: la fuerza de voluntad es necesaria, pero a veces no del todo suficiente para alcanzar la meta personal que te has propuesto. Desarrolla tus propias estrategias de control, si es preciso con la ayuda del equipo asistencial:
 - a. Estrategias de reducción del consumo
 - b. Encontrar alternativas
 - c. Afrontar situaciones de riesgo
 - d. Ajuste y optimización de las estrategias de control

9.6.4. Prever síntomas de abstinencia

La investigación clínica ha demostrado que quien abusa y depende del cánnabis puede aquejar síntomas de abstinencia al cesar de fumar. Lo corriente es que aparezcan 24 o 48 horas después del último consumo. Como máximo suelen prolongarse hasta una semana y raramente, hasta dos o más.

Los síntomas de abstinencia más frecuentes son:

- Inquietud, irritabilidad, a veces agresividad
- Insomnio, pesadillas
- Menos apetito
- Ansiedad, depresión
- Temblor muscular, sudoración, a veces febrícula
- Diarrea, malestar de estómago, náusea, vómito
- Dolor de cabeza

Varios síntomas pueden aparecer juntos. Que surjan porque dejas de fumar significa que tu organismo estaba acostumbrado al consumo habitual de cánnabis y que ahora tiene que cambiar.

Por desagradables que puedan ser esos síntomas, no suponen ninguna amenaza para la salud y son pasajeros. Has de estar en guardia para que no te lleven otra vez a fumar. Muchos recaen precisamente porque se entregan a estos síntomas, sobre todo al craving.

9.6.5. Afrontar el craving

Es normal que el fumador que interrumpe el hábito aqueje síntomas de abstinencia. Junto a posible malestar físico, lo que experimenta la mayoría es el deseo intenso de volver a consumir cannabis. Esta ansia por consumir también recibe el nombre inglés de craving.

Quien deja un hábito tiene que tenerle respeto al craving, porque intentará por todos los medios que el consumo se reanude. No se trata de ir con miedo, sino de ser consciente del peligro que representa. Con el tiempo, el ansia por volver a fumar se va debilitando, aunque mejor es permanecer en guardia siempre. Los siguientes puntos pueden serte útiles para resistir el craving:

- Sé consciente de que durante tiempo vas a sentir el deseo de querer fumar porros.
- El craving agudo dura poco. Es como una ola que en pocos minutos llega al clímax y que luego disminuye más lentamente. Esta sensación va perdiendo fuerza con el tiempo, y además aparece cada vez más de tarde en tarde. En muchos casos la mejoría ya la sientes al cabo de un par de días, y es muy raro que el craving agudo se prolongue más de dos semanas. Pero como siempre en adicciones, el secreto está en mantener la guardia alta cuanto más tiempo, mejor.
- Las ganas de volver a fumar suelen aparecer porque te metes en situaciones de riesgo, es decir, ves a gente, estás en sitios o tienes sensaciones que te recuerdan lo que era fumar.
- Intenta reconocer este tipo de situaciones y evítalo en la medida de lo posible. Si la mayor parte de tus amigos fuman porros vas a tenerlo difícil. Entonces son útiles los trucos que hay para rechazar la invitación a fumar.
- Por tanto, de lo que se trata es que te estudies bien. Una buena autoobservación puede ayudarte a que seas un experto en todo lo que te estimula a fumar. Reconociéndolo serás capaz de evitarlo.
- Pero claro, habrá veces que no podrás esquivar estos estímulos al consumo. Para que no te dominen a ti y que tú seas quien los domine, necesitarás tus propias *estrategias de control*:
 - a. Procura tener presente la razón por la que quieres fumar menos o incluso dejarlo.
 - b. Permanece alerta ante los pensamientos pro consumo que te vengan.
 - c. Insiste en pensar que el deseo intenso de fumar dura poco.
 - d. Una decisión sobre fumar o no fumar siempre deberías demorarla, como mínimo, durante 30 minutos.
 - e. Llama a alguien –una amistad, un familiar- que te esté apoyando en tu propósito pro abstinencia.
 - f. Para afrontar el craving habla contigo mismo, te sientes más activo en tu actitud.
 - g. Y termina el autodiálogo con un "¡STOP!" sonoro, para seguidamente hacer alguna otra cosa.
- En definitiva, que la mejor manera de combatir el craving es esquivarlo metiéndote en otras actividades. El tipo de activi-

dad lo eliges tú en función de que no te estimule al consumo y que mientras la hagas no pienses en fumar. Quizá te sea útil comparar el craving con un gato hambriento que viene hacia ti y maulla para que le alimentes. Sólo con que le des de comer una vez, para el gato estará claro: "Siempre que maullo recibo algo de comer." Si no le alimentas se pondrá más terco para ablandarte y conseguir lo que quiere. Pero después de un rato de no obtener nada verá que es inútil y desistirá.

9.6.6. *Poner en práctica estrategias de control*

Queda claro que las estrategias de control que funcionan para unos, resultan menos útiles para otros. Lo que a uno le va bien no tiene porqué valerle automáticamente a otro. Por eso es interesante que pruebes las siguientes propuestas, para ver el grado de utilidad que puedan tener para ti en particular. Si ves que una de ellas no se adapta a ti, entonces pasa a otra. Sé flexible pero no voluble, o sea que no quemes las posibilidades de los siguientes ejemplos de estrategias de control:

- *Abstinencia, aunque sea temporal*: incluso queriendo reducir tu consumo para seguir fumando menos, necesitarás una o dos semanas de abstinencia. El cuerpo necesita tomar distancia de un consumo que habrá sido bastante intenso y prolongado. Lo normal es que sin una pausa de abstinencia sea difícil fumar menos porros de forma estable.
- *Días abstinentes*: un truco para quien cada día consume es estar como mínimo dos días a la semana sin fumar. Es algo que no es tan difícil y te anima hacia otras estrategias de control. Y ya se frena el consumo, aunque no sea mucho. Si no lo consigues es evidente que estás más enganchado de lo que creías, y te obliga a replantear el tema.
- *Acotar el consumo*: puede ponerle límites a tu consumo, por ejemplo con estos criterios: fumar sólo determinados días, o un máximo de días por semana, o no fumar antes de una determinada hora y/o fumar un máximo de porros por día o por semana.
- *Ocasiones señaladas*: si te consideras un fumador empedernido reserva los porros para ocasiones especiales, que son, por definición, poco frecuentes.

- Compra menos: es evidente que cuanto menos cánnabis tengas en casa, mejor. Ir afuera a adquirirlo siempre supone un obstáculo, útil para seguir en la buena dirección.
- *Escribe el diario de tu consumo*: quienes lo han probado consideran que es el mejor de los trucos. Cada día anotas en un cuaderno si has fumado, cuándo has fumado, cuánto, con quién y porqué. Puede costar decidirse por empezar un diario así, pero luego le ves la gracia. Da la posibilidad, además, de anotar los pensamientos y las sensaciones que asocias a los porros, y a pensar sobre ello.
- *Implica a amigos*: en tus esfuerzos por reducir o dejar los porros lo normal es que todo el mundo te anime, también los otros fumadores. Lo mejor es que intentes frecuentar más a tus amistades no fumadoras. Así consigues tres cosas: evitas un importante estímulo al consumo, te ganas un apoyo social también importante, y además estos amigos no fumadores van a ser un control externo útil para ti, porque si te desvías mucho de tus objetivos te lo van a decir.
- *Premios*: está claro que tienes que premiarte cada vez que alcanzas un objetivo, y puedes darte el gusto bien pronto, por ejemplo cuando has conseguido ser fiel a tu plan de acción durante una semana. ¡Pero el premio no es fumar, por supuesto! Lo que se suele hacer es comprar algo con el dinero ahorrado.

9.6.7. Resistirse cuando otros fuman

Fumar menos porros o dejarlos no es tan fácil. Hay situaciones, las situaciones de riesgo, en las que aparece el craving. Lo mejor es evitarlas, y evitamos así los estímulos al consumo. Pero es cierto que a veces no se pueden esquivar. Por ejemplo, que te ofrezcan los porros que antes aceptabas. Suele ser difícil rechazarlos. A veces basta con decir "No, gracias". Pero en otras situaciones hace falta poner en práctica otras estrategias de control. Estas son las propuestas:

- "No" es la primera palabra que tienes que pronunciar. Dilo claro y sin dudar. Porque si respondes vagamente, por ejemplo "En el fondo mejor no", siembras dudas sobre si crees en lo que dices. Y entonces van a insistir, con lo que habrás convertido la estrategia de control en situación de riesgo.

- Hablar claro significa mirar directamente a los ojos del otro. Es preciso hacerlo, porque subraya que tienes claro que no vas a consumir.
- Después del "No" puedes proponer hacer alguna otra cosa, o por lo menos intenta cambiar de tema, para no entrar en polémicas sobre si fumar o no fumar.
- Si el otro insiste en que fumes, dile que es inútil porque lo has dejado o lo has reducido mucho.
- En ningún momento te justifiques o disculpes. Es evidente que tienes todo el derecho a no consumir lo que no te conviene.

9.6.8. *Buscar alternativas*

Fumar mucho significa dedicarle tiempo al cánnabis. Es ir a por hachís o marihuana o bien cultivarla, liar porros y fumarlos quizá varias veces al día. Por tanto, dejarlo o fumar bastante menos significa, de pronto, disponer de mucho tiempo libre. Lo mejor es dedicarlo a nuevas actividades y a estar ocupado. Eso te ayudará en los momentos en que pienses en volver a fumar y sobre todo cuando sientas muchas ganas de hacerlo (craving).

- *Salir con gente*: un elemento fundamental del proceso de cambio es sin duda el apoyo social. Quizás hayas descuidado viejas amistades porque en los últimos tiempos sólo ibas con fumadores. Es importante rodearte de no fumadores. No te estimularán al consumo y tenderán a apoyarte. Algún amigo no fumador incluso se prestará a ayudarte directamente, por ejemplo avisándote de algún riesgo que tu no hayas percibido.
- *Relajación*: quienes fumaban porros para relajarse suelen pensar en otras maneras de lograrlo. La más fácil son los tranquilizantes, pero no es aconsejable por riesgo de dependencia, a menos que exista seguimiento médico. Son muchos los que lo han logrado con medidas tan caseras como un baño o una ducha de agua caliente. Para los interesados en técnicas específicas se recomiendan dos, entrenamiento autógeno y relajación muscular progresiva.
- *Aficiones*: quizá tuviste hobbies que pasaron a segundo plano por fumar cánnabis. Intenta recuperarlos y si no es el caso, búscate algo que te haga disfrutar y que pueda convertirse en un nuevo hobby.

- *Deporte*: es lo más recomendable, porque implica al cuerpo y le devuelve salud. Si no te decides por otras opciones, elige el ejercicio físico que más te guste. No piensas en consumir, te proteges del craving, descargas tensión, te sientes bien contigo mismo y aumentas tu autoestima.
- *Vacaciones*: si puedes, hazlas en cualquier otra parte que sea lo más diferente posible de tu ambiente normal. Así te será más fácil olvidar viejas costumbres. (Mejor no en Jamaica).

Acabas de ver una lista pequeña de cosas para hacer a fin de distraerte y evitar fumar. Quizás a ti se te ocurran más. Anótalas. Así, cuando te entre el ansia de fumar, podrás recordar bien las alternativas de que dispones. No dudes en hablarlo con amigos no fumadores o, si es el caso, con alguien del equipo asistencial que esté atendiéndote en un centro especializado.

9.6.9. Reconocer situaciones de riesgo

La investigación sobre sustancias de abuso (cánnabis, tabaco, alcohol, cocaína, heroína, etc.) ha demostrado que es en situaciones de riesgo cuando más recaídas en el consumo hay. Estas situaciones pueden ser personas, sitios, estados de ánimo u otras experiencias. La mayoría de situaciones de riesgo suelen ser las siguientes:

- *Emociones negativas*: ira, desánimo, culpabilidad, aburrimiento y otras sensaciones que experimentas de forma negativa suelen desencadenar ganas de consumir. Te vales de los porros para eliminar ese estado de ánimo desagradable –y recaes.
- *Presión social*: no todos van a estar de acuerdo en que fumar porros pueda ser un problema. Vas a tener amigos fumadores que respeten tu decisión e incluso te animen a dejarlo, pero en general, quieran o no, para ti van a representar un estímulo al consumo. Aunque no te presionen, sólo con estar con ellos te vendrán las ganas de fumar, porque te parecerá que lo necesitas, para pasarlo bien o simplemente porque es lo que hay.
- *Conflictos con otras personas*: estresarse con la pareja o enfrentarse a otras personas te lleva fácilmente a recaer en las viejas costumbres y a fumar otra vez.

Cada cual tiene sus propias situaciones de riesgo, importantes para él. Varían de persona a persona, dependiendo de

cuándo, dónde, cómo y con quién se ha consumido. Por ejemplo, hay quien fuma porros en casa cuando se aburre. Entonces es fácil prever que su situación de riesgo será cuando estando sin hacer nada le invada una sensación de tedio, de vacío, que le estimule a consumir tal como hacía antes. De lo que se trata es de afrontar las situaciones de riesgo.

9.6.10. *Afrontar las situaciones de riesgo*

La parte más difícil del proceso de cambio es mantenerse en el control del consumo reducido o de la abstinencia. La principal dificultad proviene de que se prolonga en el tiempo, demandando constancia. Todo consumidor que haya abandonado un hábito, sea fumar tabaco o cánnabis, beber alcohol, etc., seguro que ha experimentado la tentación de recaer en un momento dado. Por eso hay que ser consciente de las situaciones de riesgo más importantes para uno mismo, porque es la única manera de mantener el control sobre el propio consumo:

- *Reconocer situaciones de riesgo*: descubre y anota qué situaciones asocias con fumar porros. Piensa en lugares (casa, discoteca, bar, calle, escuela, trabajo, ocio...), personas (amigos, pareja, conocidos, familiares...) y también sentimientos (sensaciones, experiencias, estados de ánimo y emociones, pudiendo ser positivo o negativo). No te desanimes si son muchas las situaciones. Primero haz una lista con absolutamente todo lo que asocias con fumar. Más tarde, agrúpalo según tu criterio. Y finalmente, valora el riesgo que tiene para ti cada situación en particular y en cada grupo. Valóralo como las camisetas, asignando una S al riesgo pequeño y una L al grande; en medio, M.
- *Evitar situaciones de riesgo*: es de cajón, pero bastante más difícil de lo que parece. Por ejemplo, piensa que un alcohólico rehabilitado tiene que evitar los bares, y esto le resulta complicado en nuestro país. Lo que está claro es que tienes que evitar totalmente tus situaciones de riesgo, sobre todo las mayores, durante las primeras semanas del proceso de cambio y mejor si lo alargas a los primeros meses. Siguiendo con el ejemplo del fumador solo en casa, lo que éste hará será esforzarse en salir y realizar una actividad que le llene lo más posible.

- *Resistir el craving*: el ansia por consumir te acaba invadiendo, por la misma naturaleza del trastorno adictivo. Además, no siempre es posible evitar situaciones de riesgo. Lo que hay que hacer es estar preparado. Si sabes que tarde o temprano tendrás que medirte con esa intensa tentación de volver a consumir que se llama craving, por lo menos el enemigo no te pillará por sorpresa y podrás resistir, que es vencer.
- *Decir "no"*: cuando te inviten a porros, repítelo como un disco rayado; es la estrategia de conducta más sencilla, pero funciona. Y antes de ir de fiesta, haz tus planes para conseguir mantenerte sin consumir. Sé previsor: las mayores situaciones de riesgo han de estar primero en tu cabeza para luego defenderte bien. Lo fundamental es que sigas siendo sincero contigo mismo y no te engañes. Si ves que todavía te sientes demasiado blando como para afrontar la situación de riesgo, pues evítala de momento.
- *Alternativas*: la vieja costumbre de consumir intentará por todos los medios abrirse paso en tu cerebro. Implícate en actividades alternativas que te hagan disfrutar y con las que necesites un mínimo de concentración, para evitar pensar en fumar porros.

9.6.11. Optimizar tus estrategias de control: ajuste

Lo que suele pasar al principio del proceso de cambio es que las estrategias de control no funcionan del todo bien. Incluso sucede que se acaba fumando más de lo previsto. Es normal y no hay que dramatizar tomándolo como un fracaso. No es ningún motivo para el derrotismo. Al contrario, te hace ver la necesidad de que seas más listo que tu viejo hábito. Vuelve a analizar tus experiencias con fumar porros y verás el punto flaco por donde se ha metido el consumo. Al próximo intento de dejarlo resistirás mejor. Todo está en que mires sin tapujos lo que te ha llevado otra vez a consumir y en estar dispuesto a crear tus nuevas estrategias de control.

Eso te lleva a que hagas tu propio *análisis de la situación*, intentando tener en cuenta todos los detalles que rodearon a tu último consumo:

1. ¿Qué sentiste o pensaste justo antes de volver a fumar?.
 2. ¿En qué lugar fue? ¿Qué es lo que sucedió? ¿Cómo lo viviste?
- Analízalo con precisión; por ejemplo, según sea antes, du-

rante o después de consumir.

3. ¿Cuál fue, para ti, la razón principal que te llevó otra vez a fumar porros?

El análisis de la situación te permite ampliar y precisar tu lista personal de situaciones de riesgo. Es ajustar un mecanismo mental que, pieza a pieza, te capacita para ir afrontando cada vez con más éxito tus situaciones de riesgo. Habrá alguien que piense cosas como "Es inútil, no lo voy a conseguir" o que vea el consumo algo así como un rasgo de carácter inamovible: "He nacido para porreta, y punto." Son reacciones que se dan, que son todo lo humanas que se quiera, pero que sólo sirven para volver al hábito tomando el fracaso como excusa. Cambiar dejando el hábito de fumar no es tomar una decisión y ya está, sino enfrascarse en un proceso de controlar tu consumo y de todo lo que haces para consumir que tiene que avanzar necesariamente paso a paso. Para el análisis de la situación guíate también por lo siguiente:

1. Recuerda tu meta personal. Quizá ahora la veas demasiado inconcreta. Pues entonces piensa a qué objetivos más precisos quieres llegar. No importa que sean poco ambiciosos. Serán objetivos intermedios. Un ejemplo es la meta de disminuir la cantidad de porros y mantenerse en consumo reducido sin aumentar otra vez. Para alcanzar esta meta tienes que hacerte un plan que abarque varias semanas y en el que vayas reduciendo de escalón en escalón. Hay quien preferirá planificar un porro menos cada lunes y otro lo planeará en función de las fechas concretas para él más adecuadas. Cada cual lo hará de la manera que le vaya mejor.
2. Recapitula según lo que te haya funcionado mejor anteriormente. Pasa revista a lo que recuerdes sobre días con menos porros o ninguno. Puede que se te ocurra lo que pueda ayudarte a resistir mejor las ganas de consumir o las actividades alternativas que puedan mantenerte alejado de fumar.
3. En tu análisis, párate a pensar en la próxima vez que topes con una situación semejante. Piensa en lo que te pueda ser de ayuda entonces.

9.6.12. *Mantener la acción*

En resumen, que lo que tú quieres es reducir tu consumo de cánnabis o incluso dejarlo. Ha llegado el momento de entrar

en acción y mantenerse fuerte, porque lo más importante ya lo sabes:

- Vale mucho la pena que lleves tu diario personal de lo que consumes. No te dé pereza anotar cada día todo lo importante relacionado con tu hábito de fumar porros. Es la mejor manera de que mantengas una visión general de ti mismo como consumidor. Y así no soltarás las riendas del control sobre tus costumbres de consumidor. Procura imaginar que vas a tener la mayor constancia posible y que en el futuro, cuando vuelvas la vista atrás, quizá puedas sorprenderte agradablemente a ti mismo.
- Un diario personal es algo muy confidencial y a quien le sirve es a ti. Pero si acudes a un equipo asistencial y desarrollas confianza en alguno de sus miembros, lleva tu diario al tratamiento. Seguro que será de gran ayuda. Quien informa eres tú, pero el terapeuta puede ayudar con sus opiniones.
- *El objetivo concreto depende de ti.* Cada consumidor tiene ideas propias sobre lo que quiere alcanzar. Puede ser útil comentarlas con tu terapeuta referente en caso de que acudas a un equipo asistencial.
- No es automático que llegues a fumar menos porros de forma estable o que los dejes. Lo importante es que seas activo en trabajar por tus objetivos. Que te lo cures, vaya. Garantía de éxito no hay, pero si te mantienes en querer cambiar tu consumo, tienes posibilidades de salirte con la tuya.

9.7. Papel de los familiares

Existe demanda de información por parte de los progenitores (Jackson, Mannix; 2003), a la que se debe responder con asesoramiento dirigido a contextualizar y desdramatizar, analizar cambios de conducta (Fergusson, 2003), y orientar el caso.

Dada la edad predominantemente juvenil (French, 2003; Macleod y cols., 2004; Mc Ardle, 2004; Rey y cols., 2004, Veen y cols, 2004; Vik y cols., 2005) de los afectados ha de haber intervención terapéutica en las familias, que además son las que pueden generar la demanda. Siempre se asesorará contextualizando, no dramatizando. Es útil incidir en los cambios de conducta observados y es inútil fomentar las actitudes detectivescas de padres escudriñando las pertenencias del hijo en

busca de la droga. El terapeuta ha de medir el caudal de información para dar opción a escuchar, orientar y a sucesivas intervenciones dentro de una continuidad; en una primera entrevista no puede solucionarse todo. Quienes fuman, sean dependientes de nicotina o de cannabinoides, deberían hallar interlocutores sanitarios capaces de informar con rigor técnico sobre los riesgos de ambos consumos para la salud. No se trata, por supuesto, de que el terapeuta muestre actitudes del tipo poner el grito en cielo, pero tampoco de que exhiba actitudes demagógicamente liberales, más propias de la especulación que del auxilio sanitario.

El papel de la familia (Schwartz y cols., 2003) es importante en terapia de adolescentes y a veces también en adultos, pero no debiera ser determinante. Al igual que en cesación del tabaco, cada afectado ha de sentirse protagonista único de su motivación de abstenerse de fumar porros. El consumidor adolescente suele tener la ventaja de que nadie más en casa fuma cigarrillos de cánnabis, cosa que no es así para los cigarrillos de tabaco. Por tanto, el adolescente fumador de porros suele librarse del modelado negativo parental directo (padres que fuman tabaco), que sí influye claramente en el adolescente fumador de cigarrillos. En el caso del cánnabis hay, si los padres fuman tabaco, modelado parental negativo indirecto: se imita la forma de autoadministración del psicotropo, o sea fumar. Que sea cánnabis y no tabaco lo que se fume le permite al adolescente entrar en contraste con los padres, enfrentarse a ellos para diferenciarse y sentirse más él mismo. La connotación provocadora de consumir algo ilícito se adecua perfectamente a este propósito individualizador, bien establecido en psicología juvenil. Este refuerzo positivo que emana del halo transgresor es uno de los principales obstáculos motivacionales en terapia de cesación con adolescentes y adultos jóvenes (Solé, 2006).

9.8. Monitorizar la abstinencia

En el tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas por cánnabis los pacientes afectados debieran disponer de controles de orina para detección de cannabinoides y de cuantas sustancias se haya acordado evitar. Con ello se pretende

monitorizar la abstinencia del consumo de forma suficientemente objetiva. Es básico no olvidar la posible persistencia de cannabinoides hasta tres semanas después de abstenerse de fumar, por la farmacocinética lenta de los cannabinoides (Solé, Ramos, 2001), es decir, de principios activos como el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, fundamentalmente. Desconocer este hecho podría llevar a que algún paciente se sintiera injustamente reprochado por asimilarse un consumo remoto al consumo actual o reciente que quebranta el compromiso de abstinencia adquirido. Para obviar este tipo de falsos positivos se ha preconizado el empleo de urianálisis capaces de diferenciar entre cannabinoides de distinta cinética. En la práctica no es imprescindible. Basta con que el terapeuta no pierda de vista algo consustancial al saber médico: que la clínica prevalece sobre el laboratorio. Está bien que los análisis de orina den negativo, por supuesto, pero lo importante es que el terapeuta sepa valorar lo que dice y hace el paciente a lo largo del tiempo y sepa administrar los refuerzos positivos y negativos –los surgidos de la relación terapéutica y los provenientes del curso de los acontecimientos- con el mayor sentido de oportunidad y proporcionalidad que le sea posible (Solé, 2006).

Bibliografía

- Balanza-Martínez V, Tabares Seisdedos R, Selva-Vera G y cols. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in Bipolar I Disorder and Schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother & Psychosomatics*. **74**:2:113-9.
- Bobes J y Calafat A (ed) (2000). *Monografía Cannabis*. Adicciones (Socidrogalcohol). vol. 12, supl. 2, 330 págs.
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA y Vandrey R (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. **161**(11):1967-77.
- Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD Y Stinson FS (2004). Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA*. **291**(17):2114-21.
- Degenhardt L, Hall W y Lynskey M (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*. **98**(11):1493-504.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT y Madden PA (2003). Early reactions to cannabis predict later dependence. *Arch Gen Psychiatry*. **60**(10):1033-9.

- French MT, Roebuck MC, Dennis ML, Godley SH, Liddle HA y Tims FM (2003). Outpatient marijuana treatment for adolescents. Economic evaluation of a multisite field experiment. *Eval Rev.* **27**(4):421-59.
- Green B, Kavanagh D, Young R (2003) Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev.* **22**(4):453-60.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU y van Os J (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ.* **330**(7481):11.
- Iversen L (2003). Cannabis and the brain. *Brain.* **126**(Pt 6):1252-70.
- Jackson D y Mannix J (2003). Then suddenly he went right off the rails: mothers' stories of adolescent cannabis use. *Contemp Nurse.* **14**(2):169-79.
- Kalant H (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **28**(5):849-63.
- Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA y Neale MC (2003). Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry.* **160**(4):687-95.
- Leweke FM, Gerth CW y Klosterkötter J (2004). Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs.* **18**(13):895-910.
- Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin NG y Heath AC (2004). Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* **61**(10):1026-32.
- Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Openkowski T, Stokes-Lampard H y Davey Smith G (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* **15**;363(9421):1579-88.
- McArdle P (2004). Substance abuse by children and young people. *Arch Dis Child.* **89**(8):701-4.
- McRae AL, Budney AJ y Brady KT (2003). Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat.* **24**(4):369-76.
- Merline AC, O'Malley PM, Schulenberg JE, Bachman JG y Johnston LD (2005). Substance use among adults 35 years of age: prevalence, adulthood predictors, and impact of adolescent substance use. *Am J Public Health.* **94**(1):96-102.

- Ramos Atance JA (ed) (1999). *Cannabis*. Comunidad de Madrid/Harcourt, 230 págs.
- Rey JM, Martín A y Krabman P (2004). Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **43**(10):1194-205.
- San L (coord.) (2004). Consenso sobre Patología Dual (Sociedad Española de Psiquiatría), Ars Médica, Barcelona.
- Schwartz RH, Cooper MN, Oria M y Sheridan MJ (2003). Medical marijuana: a survey of teenagers and their parents. *Clin Pediatr (Phila)*. **42**(6):547-51.
- Sharp D (2004). Highs and lows of cannabis. *Lancet*. **363**(9406):344.
- Sim MG, Khong E y Hulse G (2006). Cannabis and psychosis. *Aust Fam Physician*. **33**(4):229-32.
- Smit F, Bolier L y Cuijpers P (2005). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. **99**(4):425-30.
- Solé Puig J (1999). The European Launch of interpersonal psychotherapy in the Xth World Congress of Psychiatry. *Eur Psychiatry*. **12**:46-48.
- Solé Puig J y Ramos Atance JA (ed) (2001). *Cannabinoides: aspectos psiquiátricos y bioquímicos*. Ediciones Rol, Barcelona, 240 págs.
- Solé Puig J (2002). Tratamiento de la adicción a cannabis. En: Guía Básica sobre los Cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Ministerio del Interior y Plan Nacional sobre Drogas, Madrid, 160 pág.
- Solé Puig J (2006). Tratamiento del abuso y dependencia de cannabis. En: Manual de trastornos adictivos (Sociedad Española de Toxicomanías), Panamericana, Madrid.
- Van den Bree MB y Pickworth WB (2005). Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry*. **62**(3):311-9.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW y Kahn RS (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. **161**(3):501-6.
- Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Giménez CO y Pérez-García M (2004). Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev*. **14**(1):1-41.
- Verdoux H y Tournier M (2004). Cannabis use and risk of psychosis: an etiological link? *Epidemiol Psichiatr Soc*. **13**(2):113-9.
- Vik PW, Cellucci T, Jarchow A y Hedt J (2005). Cognitive impairment in substance abuse. *Psychiatr Clin North Am*. **27**(1):97-109.
- Voth EA (2003). A peek into Pandora's box: the medical excuse marijuana controversy. *J Addict Dis*. **22**(4):27-46.

Consumo de cannabis en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos **10**

F. Arias y E. Ochoa

10.1. Introducción

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 y llamativos es el de cannabis. Así, 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, constatado desde hace varias décadas, ha llevado a hipotetizar que dicho consumo pueda tener un papel en la etiología de la esquizofrenia y, recientemente, han surgido una serie de datos apoyando que en cierta manera pueda ser así.

Los pacientes con esquizofrenia consumen drogas en parte por motivaciones similares al resto de la población y, por otro lado, por motivaciones específicas (Green y cols., 2004), así suelen referir la búsqueda de sensaciones placenteras, la presión de grupo o el alivio de malestar psíquico. En un estudio señalaron que las motivaciones para el consumo en los pacientes psicóticos fueron el aburrimiento, motivos sociales y la mejora de la ansiedad y de los síntomas negativos (Schofield y cols., 2006). Sin embargo, existen otra serie de condicionantes biológicos, personales y sociales que favorecen que dicho consumo sea tan frecuente y persistente en el tiempo. En otro trabajo se observó que, aunque mejoró la clínica de la psicosis en un seguimiento de un año, el consumo de cannabis era persistente (Margolese y cols., 2006). 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 empeorando 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, es el potencial del cannabis de poder causar una esquizofrenia o una psicosis clínicamente similar. Vemos pues, que la relación entre psicosis y consumo de cannabis es compleja y no cabe una explicación única y simplista.

10.2. Epidemiología del consumo de cannabis en la esquizofrenia

Múltiples estudios en población general y en muestras clínicas coinciden en destacar la alta prevalencia de consumo y dependencia de drogas en general y de cannabis en particular en pacientes con esquizofrenia. En el estudio Epidemiologic Catchment Area en población general señalaron que un 47% de los sujetos con esquizofrenia presentaban una drogodependencia asociada (Regier y cols., 1990). Las muestras clínicas de esquizofrénicos coinciden al indicar que la mitad de estos pacientes presentan dependencia de drogas incluido el alcohol y excluyendo el tabaco (Batel 2000, DeQuardo y cols., 1994). Las drogodependencias más frecuentes en pacientes psicóticos son, en orden descendente, la de nicotina, alcohol y cannabis. Estas dos últimas dependencias afectan cada una aproximadamente a un 25% de estos pacientes, siendo la concurrencia entre las distintas dependencias lo habitual. En una revisión reciente se calcula que la dependencia de cannabis a lo largo de la vida en sujetos psicóticos es de 22.5% (Green y cols., 2005).

Algunos trabajos se han centrado en el estudio de pacientes con primeros episodios psicóticos confirmando estas cifras elevadas. Así se ha observado un 44% de abuso de drogas, fundamentalmente alcohol y cannabis, en una muestra (Van Mastrigt y cols., 2004) y un 37% de drogodependencias, prin-

principalmente de cannabis, en otra muestra (Green *Al. y cols.*, 2004). Esto sugiere que el consumo de cannabis no es secundario a la toma de medicación antipsicótica ni que se consuma en su mayor parte como automedicación para alivio de los síntomas psicóticos, aunque no puede descartarse el consumo como consecuencia o para alivio de los síntomas prodrómicos de las psicosis.

10.3. Explicaciones sobre la relacion entre consumo de cannabis y esquizofrenia

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

10.3.1. 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. Diversos estudios han observado una asociación entre consumo de cannabis y presencia de menos síntomas negativos de la psicosis, lo que podría sugerir que dicho consumo alivia algunas de estas manifestaciones. Sin embargo, una explicación alternativa bastante plausible de esta relación es la que sugiere que los individuos con mayor estado amotivacional y mayor empobrecimiento afectivo y cognitivo, por lo tanto con más síntomas negativos, tengan menos habilidades para la búsqueda y el consumo de drogas. 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.

Bastantes trabajos apoyan una menor presencia de síntomas negativos entre los adictos (Bersani *y cols.*, 2002, Compton *y cols.*, 2004) o, al menos, con menos intensidad de algunos de estos síntomas (Buhler *y cols.*, 2002). Por el contrario, otros observan mayor presencia de síntomas negativos en experimentos de psicosis inducidas por tetrahidrocannabinol (THC) (D'Souza *y cols.*, 2004; 2005). Dos metaanálisis recientes confirman la menor presencia de síntomas negativos en psicóticos con consumo de drogas (Potvin *y cols.*, 2006; Talamo *y cols.*, 2006), aunque

no pueden establecer conclusiones sobre el tipo de relación, es decir, si el consumo alivia síntomas negativos o, si por el contrario, son los psicóticos con mejor funcionamiento psicosocial y mayores habilidades sociales los que se implican más en el consumo. De cualquier forma, aunque el consumo de cannabis aliviara los síntomas negativos, esto no contradice la hipótesis etiológica, es decir, puede inducir síntomas positivos aunque mejore otros como los síntomas negativos. La posible mejora de dicho tipo de síntomas contradice la existencia del denominado síndrome amotivacional producido por el consumo de cannabis, cuya clínica se solapa con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Por lo tanto, los datos disponibles sugieren una asociación del consumo de drogas en psicóticos con la presencia de menos síntomas negativos aunque la explicación de esta relación no está establecida.

10.3.2. La hipótesis de la vulnerabilidad

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

Una vulnerabilidad genética puede favorecer la inducción de esquizofrenia por el consumo de cannabis, así se ha observado la asociación entre un polimorfismo genético de la enzima Catecol-O-Metil Transferasa (COMT) con la inducción de psicosis por el cannabis. Así los pacientes que tenían mayor actividad dopaminérgica por la presencia de una enzima COMT menos activa y presentaban un consumo de cannabis más precoz serían los de mayor riesgo (Caspi y cols., 2005). Este estudio es relevante por demostrar la interacción genes-ambiente en la etiología de la esquizofrenia. Así mismo, 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 (Verdoux y cols., 2003, 2005; van Os y cols., 2002; Henquet y cols., 2005).

En una cohorte de niños y adolescentes, la presencia de psicopatología basal no fue predictora de la asociación específica entre cannabis y síntomas psicóticos observada por los autores, por lo tanto, no se consideró un factor de vulnerabilidad. Estos autores sugieren una posible vulnerabilidad genética común para el consumo y la psicosis, dado que también observaron que la presencia de síntomas psicóticos a su vez era predictora del consumo de cannabis posterior (Ferdinand y cols., 2005 a y b). Apoyando la presencia de dicha vulnerabilidad se observa un mayor consumo de drogas en familiares de psicóticos (Korkeila y cols., 2005).

En una revisión sobre este tema se refiere que la vulnerabilidad es necesaria, dado la extensión del consumo de cannabis y, sin embargo, el incremento moderado en el riesgo de esquizofrenia y la falta de aumento evidente de su incidencia. Sin embargo, la vulnerabilidad es difícil de medir y especificar y en los estudios de cohortes realizados sólo consideraban algunas medidas de vulnerabilidad como la historia familiar de psicosis o la presencia de experiencias previas inusuales (Hall, 2006).

10.3.3. *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 en revistas de impacto y con resultados consistentes entre ellos (Andreasson y cols., 1987; Zammit y cols., 2002; Arseneault y cols., 2002; van Os y cols., 2002; Fergusson y cols., 2003; Henquet y cols., 2005). De cualquier forma, en varios de estos estudios, la variable resultado usada no fue el diagnóstico de esquizofrenia sino la presencia de síntomas psicóticos y, por otro lado, no puede descartarse la existencia de variables de confusión no controladas. Así se observaba que, cuando en el análisis estadístico ajustaban por algunas variables de confusión, la fuerza de la asociación disminuía considerablemente. Es posible que exista un tercer factor asociado con el consumo de cannabis y la esquizofrenia que actúe como factor de confusión. Existe la posibilidad de que exista una disfunción neurobiológica que predisponga al consumo y a la psicosis, que haya una asocia-

ción con una personalidad premórbida común (múltiples trabajos observan una asociación entre consumo de cannabis y esquizotipia (Skosnick y cols., 2001; Schiffman y cols., 2005), que existan factores sociales desfavorables como factores de riesgo de ambos o la presencia de trastornos conductuales en la infancia como factor común para ambos. Así, de datos procedentes del estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), se señala que el consumo de drogas en la esquizofrenia se asocia de forma importante con la presencia de trastornos conductuales en la infancia (Swartz y cols., 2006). El consumo puede estar indicándonos una vulnerabilidad a la esquizofrenia o ser una manifestación precoz de la misma.

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. En relación con esta hipótesis se ha observado que la denominada psicosis inducida por cannabis puede ser el antecedente de una esquizofrenia y la edad de inicio de esta última era más precoz en los sujetos consumidores, apoyando dicha relación causal (Arendt y cols., 2005).

Estos estudios de cohortes han llevado a dos actitudes contrapuestas: por un lado, unos autores sugieren que hay bastantes datos apoyando la relación de causalidad y habría que tomar en consecuencia medidas preventivas inmediatas, al igual que se ha hecho con otras enfermedades como la enfermedad de las vacas locas y la demencia de Creutzfeld-Jacob sin necesidad de esperar a una mayor evidencia experimental (Irala y cols., 2005), mientras que otros autores señalan que la asociación establecida no está demostrada que sea causal, puesto que posibles factores de confusión no considerados como la adversidad psicosocial, pueden ser un factor común para ambos trastornos, y pueden justificar dicha asociación, por lo que habría que esperar a que existiera una mayor evidencia (Macleod y cols., 2004).

Nosotros consideramos que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para los síntomas psicóticos y como factor de riesgo de la esquizofrenia va adquiriendo fuerza. Seguramente necesita de una vulnerabilidad biológica o psicosocial aún desconocida y el riesgo sea leve o moderado, pero dada la gravedad y las limitaciones asociadas a la esquizofrenia es ne-

cesario adoptar medidas preventivas respecto al consumo de cannabis, sobre todo en las poblaciones de mayor riesgo y con mayor evidencia de causalidad que son los adolescentes consumidores y los consumidores de elevadas cantidades de cannabis. En estos casos, disminuir la exposición al cannabis puede contribuir a prevenir algunos casos de psicosis lo que justificaría dichas medidas preventivas. Para el resto de consumidores de cannabis habría que ser más cauteloso a la hora de apoyar dicha relación causal puesto que existe una menor evidencia empírica. Sí es urgente seguir investigando en dichos factores de vulnerabilidad biológicos y psicosociales para poder adoptar medidas preventivas más acordes con la evidencia científica.

De cualquier forma, como hemos comentado, la relación entre ambos posiblemente no es simple y lineal sino bastante más compleja. Así, en otro estudio epidemiológico, donde consideraban las manifestaciones iniciales de la psicosis, pudieron diferenciar tres grupos de pacientes psicóticos y consumidores de cannabis en consonancia con las tres explicaciones referidas: En un grupo, el consumo de cannabis precedió el inicio de los primeros síntomas en varios años; en un segundo grupo el consumo de cannabis y los síntomas prodrómicos de la psicosis eran simultáneos en el tiempo, sugiriendo que el consumo de cannabis precipitaba la esquizofrenia en sujetos vulnerables y, por último, un tercer grupo presentaba el consumo de cannabis tras el inicio de la esquizofrenia apoyando más un uso como automedicación (Hambrecht y Hafner, 2000). Más recientemente, otros autores han señalado que el consumo de cannabis precipita la recaída de la psicosis pero, a su vez, un incremento en los síntomas psicóticos predecía un incremento en el consumo de cannabis, apoyando su consumo como automedicación y una relación bidireccional entre ambos (Hides y cols., 2006).

10.4. Influencia del cannabis en la clínica y evolución de la esquizofrenia

El consumo, abuso y dependencia de cannabis puede causar problemas relevantes en el diagnóstico de la esquizofrenia, pudiendo en los consumidores habituales sobrediagnos-

ticarse la enfermedad o bien, atribuir erróneamente los síntomas psicóticos al consumo de cannabis, mientras que en los esquizofrénicos puede infravalorarse su consumo.

El cannabis parece formar parte de una serie de factores causales que pueden inducir la enfermedad. Así la incidencia y gravedad de la esquizofrenia aumenta en aquellos expuestos al consumo de cannabis (Linzen y cols., 1994; Bond y cols., 2004). Estudios de seguimiento constatan que el consumo precede a los síntomas psicóticos, y sigue un patrón dosis-dependiente (van Os y cols., 2002).

El riesgo de padecer cuadros psicóticos a medio o largo plazo se relaciona también con la edad de inicio del consumo de cannabis (15 años o antes) (Arsenault y cols., (2002). El consumo repetido y precoz de cannabis en sujetos genéticamente predispuestos puede producir esquizofrenia cuyo primer episodio aparece tras uno o varios años de su uso (McKay y Tennant, 2000; Hall y Degenhardt, 2000). El mecanismo por el que el consumo de cannabis precipita el inicio a edad temprana de la psicosis es complejo y no bien conocido. Se ha relacionado con el sistema de receptores cannabinoides cerebrales y sus activadores endógenos que parecen encontrarse alterados en esquizofrénicos no consumidores de cannabis (Leweke y cols., 1999). Así, la intoxicación cannábica en voluntarios sanos produce alteraciones similares a las observadas en esquizofrénicos no consumidores de cannabis en pruebas de visión estereoscópica (Schneider y cols., 1998).

Los esquizofrénicos que consumen cannabis son, en general, más jóvenes y con más frecuencia varones que los no consumidores (Vicente y cols., 2001; Dervaux y cols., 2003).

El consumo habitual de cannabis repercute negativamente en la clínica y curso de la esquizofrenia, así reactiva síntomas psicóticos (McKay y Tennant, 2000; Hall y Degenhardt, 2000; Peralta y Cuesta, 1992) y pueden tener una aparición más brusca del cuadro con síntomas positivos más prominentes (Knudsen y Vilmar, 1984). Se considera que los esquizofrénicos que consumen cannabis presentan más síntomas positivos y menos síntomas negativos (Talamo y cols., 2006; McKay y Tennant, 2000; Hall y Degenhardt, 2000). Sin embargo, algunos autores refieren que estos pacientes presentan disminución de los síntomas negativos sin aumentar los positivos ni la psicopatología general (Compton y cols., 2004). Otros autores

no observan diferencias en los síntomas positivos o negativos (Peralta y Cuesta, 1992; Dervaux y cols., 2003). Actualmente la menor sintomatología negativa de los pacientes esquizofrénicos con abuso de cannabis u otras drogas de fácil acceso se encuentra en discusión. También el cannabis parece producir más presentaciones atípicas y sintomatología depresiva (Nuñez 1998; Margolese y cols., 2006).

Los trastornos por uso de cannabis son muy comunes en pacientes con un primer episodio psicótico y se relacionan con un peor seguimiento en estos pacientes, influyendo negativamente en la respuesta a la medicación antipsicótica (Green y cols., 2004). Los esquizofrénicos crónicos con abuso/dependencia de cannabis presentan un mayor grado de incumplimiento terapéutico, peor respuesta a los antipsicóticos, más recaídas y aumento del número de hospitalizaciones (Margolese y cols., 2004; Arias y cols., 2002), aunque dichos reingresos no son tanto por exacerbación de la psicosis como por aumento de los trastornos de conducta (Hall y Farrell, 1997; Vicente y cols., 2001). La prevalencia de intentos de suicidio también es mayor (Dervaux y cols., 2003). Cuentan con peor historia laboral, mayor inestabilidad en sus patrones de vida y de vivienda, mayor necesidad de ayudas sociales y mayor frecuencia de atención en los servicios de urgencia. La duración de las hospitalizaciones también es mayor (Bartels y cols., 1993). Las familias de estos pacientes presentan una mayor carga económica y emocional y las relaciones familiares pueden llegar a romperse con más frecuencia. Todo esto ocurre en el contexto de un menor cumplimiento del tratamiento y de las visitas ambulatorias programadas, así como menor vinculación a los recursos de salud mental comunitarios (Walsh y cols., 2001).

10.5. Consideraciones en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes consumidores de cannabis

El tratamiento de los trastornos psicóticos en sujetos con trastorno por abuso de sustancias es uno de los retos que tienen planteados los dispositivos asistenciales (Johnson, 1997).

Los servicios de salud mental y de drogodependencias se han desarrollado con frecuencia en paralelo, con modelos de abordaje diversos y en ocasiones confrontados, lo que ha dificultado

tado todavía más el tratamiento de estos pacientes, los cuales pueden tener dificultades para integrarse en los tratamientos habituales y pueden precisar en ocasiones de programas específicos.

Dado que la esquizofrenia y el abuso de cannabis son interdependientes, los métodos de tratamiento en paralelo o los secuenciales no son tan efectivos como el tratamiento integrado, entendiendo éste como el abordaje terapéutico de ambos trastornos realizado por el mismo equipo. Sin embargo, esto no es posible muchas veces por la dicotomía entre los dispositivos de salud mental y los de abuso de sustancias.

Los programas de Salud Mental o de Drogodependencias que atienden a este tipo de pacientes deben adaptarse a sus necesidades específicas. Puede ser útil la perspectiva del Modelo de Manejo de Casos, en la que el terapeuta de referencia integra los recursos terapéuticos provenientes de los diversos sistemas en un plan terapéutico individual (Lambert y *cols.*, 2005).

Se recomienda programas altamente estructurados y llevados a cabo en un entorno que les apoye pero con una baja exigencia, con combinación de terapia individual y grupal, incorporando entrenamiento en habilidades sociales, resolución de problemas, psicoeducación y rehabilitación, enfocados para ofrecer apoyo e intervención durante un largo período. De cualquier forma no están identificados los componentes más esenciales o los requerimientos mínimos de un programa de este tipo.

El tratamiento farmacológico de la adicción es parte del tratamiento y será de poco valor si se descuidan otros componentes psicosociales del abordaje terapéutico. Las medidas psicofarmacológicas deben ser complementadas con otras intervenciones generalmente de orientación cognitiva y/o conductual. Es necesario en estos pacientes educar sobre el consumo, los síntomas psíquicos y la medicación, fomentando el cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico. Ciertas estrategias de refuerzo o coercitivas pueden mejorar su cumplimiento y deben aprovecharse, así como medidas psicoterapéuticas para mejorar la adherencia al tratamiento (Ochoa, 2001).

La abstinencia, si bien es un objetivo deseable, puede no ser realista en un primer momento y debería plantearse como un objetivo a largo plazo. El objetivo terapéutico en el tratamiento de la adicción no es siempre la abstinencia total, dado que la mera permanencia en el programa se asocia a menor

consumo y menos complicaciones médico-psiquiátricas (APA, 1997).

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia asociada a un abuso de cannabis es en líneas generales semejante al que se realiza cuando no existe dicho abuso. Como norma, en todo cuadro psicótico se deben prescribir fármacos antipsicóticos a dosis terapéuticas. La elección de un antipsicótico (tipo, dosis de inicio y de mantenimiento, retirada del mismo) precisa considerar la sintomatología presentada, el tipo de consumo, las respuestas previas al tratamiento, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente por una medicación determinada y la vía de administración prevista.

En principio no está contraindicado ningún psicofármaco, aunque su uso en estos pacientes requiere considerar las posibles interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico con las drogas de abuso o con otros fármacos que reciban. Hay que valorar además la escasa tolerancia que pueden tener a los efectos secundarios de los antipsicóticos y la menor adherencia a la mayoría de los tratamientos que presentan comparados con los pacientes esquizofrénicos no consumidores (Martínez y cols., 1995; Miller y Guttman, 1997).

Pueden ser relevantes los efectos anticolinérgicos del cannabis en la efectividad de los antipsicóticos ya que esa sustancia revierte algunos de los efectos de los fármacos, provocando mejoría en la actividad general de estos pacientes (Knudsen y Vilmar, 1984), y se describió un síndrome colinérgico en un esquizofrénico consumidor de cannabis y de anticolinérgicos durante la abstinencia de cannabis (Tandon y cols., 1989). Por ello debe evitarse, en lo posible, el uso de anticolinérgicos en los consumidores de esta sustancia.

Se ha descrito también un incremento del riesgo de discinesia tardía y de acatisia cuando los pacientes usan cannabis o alcohol. No son muy recomendables las dosis muy elevadas, pues la acatisia u otros afectos adversos pueden llevar al consumo como forma de controlar estos síntomas, además de favorecer el incumplimiento del tratamiento. Sin embargo, en el tratamiento de la psicosis en los consumidores de estimulantes y de alcohol han de utilizarse antipsicóticos a dosis más elevadas de las habituales y el uso de fármacos anticolinérgicos se realiza con mayor frecuencia que entre los no adictos. Los factores antes señalados (efectos extrapiramidales, necesidad de

antiparkinsonianos, potenciación del efecto de euforizantes, etc) han potenciado la utilización de antipsicóticos atípicos.

La no-adherencia al tratamiento es un problema importante en estos pacientes. Por ello dentro del programa terapéutico se debe integrar la educación sobre los aspectos de la medicación tales como expectativas, efectos secundarios, interacciones, uso correcto, etc. También se realizará una supervisión de la medicación y, en los casos que lo precisen, la utilización de medicación depot, incluso de manera obligatoria si fuera necesario.

10.6. Consumo de cannabis en pacientes bipolares

El consumo de cannabis es muy prevalente entre los pacientes con trastorno bipolar, y dicho consumo se ha asociado con la capacidad de inducir síntomas afectivos, ya sea depresivos o maníacos en pacientes con trastorno bipolar.

Algunos estudios señalan que la dependencia de cannabis se asocia en mayor medida con síntomas maníacos, mientras que la dependencia de alcohol se asociaría con mayor frecuencia con síntomas depresivos en el trastorno bipolar (Baethge y cols., 2005).

Por otra parte el cannabis puede modificar el curso del trastorno bipolar, asociándose la duración de la manía con la duración del abuso de cannabis (Strakowski y cols., 2000). Aquellos que además del cannabis utilizan otras sustancias presentan peor evolución en su manía (Baethge y cols., 2005). En otro estudio los bipolares consumidores de cannabis eran más jóvenes, presentaban mayor severidad en el consumo de alcohol y más fases maniacas con mayor impacto negativo en el tratamiento (Salloum, 2005). Un estudio reciente encuentra que la severidad de la manía se asoció con historia de abuso de sustancias, más de 10 episodios de manía y peor ajuste laboral, mientras que la severidad de la depresión se asoció con historia de más de 10 episodios de depresión y peor ajuste laboral (Nolen y cols., 2004).

En general se admite que en el trastorno bipolar y la ciclotimia, el abuso de sustancias y particularmente el consumo de cannabis se asocia con no-cumplimiento, más manías disfóricas o mixtas, síntomas afectivos y más hospitalizaciones (Sherwood y cols., 2001).

Sin embargo, se describe en la literatura, a propósito de un caso, la utilidad del cannabis en síntomas del trastorno bipolar, ya sea para la manía o para la depresión, refiriendo que su carácter ilegal dificulta la rerealización de estudios reglados, aunque señalan que algunos consumidores lo utilizan con ese fin (Grinspoon y *cols.*, 1998; Gruber y *cols.*, 1996).

El consumo de cannabis se ha relacionado con mayores niveles de depresión en esquizoafectivos consumidores frente a no consumidores (Margolese y *cols.*, 2006).

El abuso de cannabis es un factor de riesgo para la aparición de síntomas depresivos en la población, siendo 4 veces más frecuentes que en no consumidores, existiendo una asociación ente uso de cannabis y depresión (Rey, 2002). Existe conexión entre consumo precoz de cannabis y presentación de cuadros depresivos a lo largo de los años (Calafat, 2006).

No es bien conocido el riesgo que supone el cannabis como desencadenante de manía. Un estudio señala que el cannabis incrementa el riesgo de síntomas maniacos durante el seguimiento en 2,7 veces. La asociación entre uso de cannabis y manía fue independiente de la prevalencia e incidencia de síntomas psicóticos. Señalan los autores que el uso de cannabis puede inducir a la población a presentar síntomas maniacos (y por tanto a desarrollar trastorno bipolar) (Henquet y *cols.*, 2006).

10.7. Consumo de cannabis en otras patologías psiquiátricas

El consumo de cannabis se ha asociado con la capacidad de inducir una amplia variedad de alteraciones psicopatológicas, como psicosis, síndrome amotivacional, crisis de pánico y cuadros depresivos (Ver capítulo correspondiente en este libro) (Dannon y *cols.*, 2004; Degenhardt y *cols.*, 2003; Patton y *cols.*, 2002). De esta forma, existe evidencia empírica de que el sistema cannabinoide puede tener un papel en la fisiopatología de los trastornos del humor y de ansiedad (Witkin y *cols.*, 2005). Sin embargo, en muestras clínicas con dichas patologías (ansiedad y depresión) no se ha podido objetivar una mayor prevalencia de consumo de cannabis en estos pacientes ni un incremento en el consumo en presencia de dichos trastornos con fines de automedicación (Degenhardt y *cols.*, 2001; 2003, 2004; Goldenberg y *cols.*, 1995; Arias y *cols.*, 2005). Es decir, es posible que el consumo de cannabis pueda ser

un factor de riesgo para la depresión (Patton y *cols.*, 2002), aunque sólo explicaría una pequeña proporción de cuadros depresivos (Degenhardt y *cols.*, 2004), pero no podemos afirmar que exista un consumo habitual de cannabis para aliviar síntomas de malestar psíquico en pacientes diagnosticados de trastornos depresivos o de ansiedad.

Bibliografía

- American Psychiatric Association (1997). Directrices para la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con trastornos por consumo de sustancias. Barcelona: Edika Med.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A y Rydberg U (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet*. **2**:1483-6.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G y Munk-Jorgensen P (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. **187**:510-5.
- Arias F, Sánchez S y Padín JJ (2002). Consumo de drogas y riesgo de recaída en la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*. **9**:63-67.
- Arias F, Sánchez S, Padín J, Fernández S y Fernández G (2005). Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes con trastorno de pánico. *Actas Esp Psiquiatr*. **33**:160-4.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A y Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. **325**:1212-3.
- Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HM, Hennen J, Salvatore P y Tohen M (2005). Substance abuse in first-episode bipolar disorder: indications for early intervention. *Am J Psychiatry*. **162**:1008-10.
- Bartels SJ, Teague GB, Drake RE, Clark RE, Bush P y Noordsy DL (1993). Substance abuse in schizophrenia: Service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis*. **181**:227-32.
- Batel P (2000). Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. **15**:115-22.
- Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD y Pancheri P (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. **252**:86-92.
- Bond L, Thomas L, Coffey C, Glover S, Butler H, Carlin JB y Patton G (2004). Long-term impact of the Gatehouse Project on cannabis use of 16-year-olds in Australia. *J Sch Health*. **74**:23-9.

- Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, an der Heiden W y Hafner H (2002). Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse-a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* **54**:243-51.
- Calafat A (2006). Clínica. Cannabis. Tratado SET trastornos adictivos. Sociedad española de toxicomanías. Editorial Médica Panamericana, S.A. Madrid.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R y Harrington H (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* **57**:1117-27.
- Compton MT, Furman AC y Kaslow NJ (2004). Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res.* **71**:61-4.
- Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L y Kotler M (2004). Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* **19**:97-101.
- de Irala J, Ruiz-Canela M y Martinez-Gonzalez MA (2005). Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Med Sci Monit.* **11**:355-8.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M, Coffey C y Patton G (2004). The association between cannabis use and depression: a review of the evidence. En: Castle D, Murray R, editores. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press. Pp: 54-74.
- Degenhardt L, Hall W y Lynskey M (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* **98**:1493-500.
- Degenhardt L, Hall W y Lynskey M (2001). The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* **36**:219-27.
- Degenhardt L y Hall W (2002). Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* **4**:191-6.
- DeQuardo JR, Carpenter CF y Tandon R (1994). Patterns of substance abuse in schizophrenia: Nature and significance. *J Psychiat Res.* **28**:267-75.
- Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne MH, Olie JP, Loo H y Krebs MO (2003). Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encephale.* **29**:11-7.

- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A y Braley G (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. **57**:594-608.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol*. **29**:1558-72.
- Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A y Verhulst FC (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*. **100**:612-8.
- Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A y Verhulst FC (2005). Cannabis psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res*. **79**:289-95.
- Fergusson DM, Horwood LJ y Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. **33**:15-21.
- Goldenberg IM, Mueller T, Fierman EJ, Gordon A, Pratt L y Cox K (1995). Specificity of substance use in anxiety-disordered subjects. *Compr Psychiatry*. **36**:319-28.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA y Glick I (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. **66**:125-35.
- Green B, Kavanagh DJ y Young RM (2004). Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. *Drug Alcohol Rev*. **23**:445-53.
- Green B, Young R y Kavanagh D (2005). Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*. **187**:306-13.
- Grinspoon L y Bakalar JB (1998). The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs*. **30**:171-7.
- Gruber AJ, Pope HG Jr y Brown ME (1996). Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression*. **4**:77-80.
- Hall W y Degenhardt L (2000). Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Austr N Z J Psychiatry*. **34**:26-34.
- Hall W y Farrell M (1997). Comorbidity of mental disorders with substance misuse. *Br J Psychiatry*. **171**:4-5.
- Hall W (2006). Is cannabis use psychotogenic? *Lancet*. **367**:193-5.
- Hambrecht M y Hafner H (2000). Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry*. **34**:468-75.

- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, Ten Have M y van Os J (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord*. **95**:103-10
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R y Wittchen HU (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. **330**:11.
- Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ y Young RM (2006). Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. *Br J Psychiatry* **189**:137-143.
- Johnson S (1997). Dual diagnosis of severe mental illness and substance misuse: a case for specialist services? (Ed) *Br J Psychiatry*. **171**:205-8.
- Knudsen P y Vilmar T (1984). Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. **69**:162-74.
- Korkeila JA, Svirskis T, Heinimaa M, Ristkari T, Huttunen J y Ilonen T (2005). Substance abuse and related diagnoses in early psychosis. *Compr Psychiatry*. **46**:447-52.
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, Naber D, McGorry PD y Schimmelmann BG (2005). The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. **112**:141-8.
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM y Piomelli D (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. **10**:1665-9.
- Linzen DH, Dingemans PM y Lenior ME (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. **51**:273-9.
- Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M y Hickman M (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*. **363**:1579-88.
- Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R y Gill K (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res*. **67**:157-66.
- Margolese HC, Negrete JC, Tempier R y Gill K (2006). A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res*. **83**: 65-75.
- Martínez MJ, Varo JR, Aguinaga M y Calcedo A (1995). Consumo de cannabis y alcohol como factores pronósticos en la evolución a corto plazo de la esquizofrenia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. **23**:189-92.

- McKay DR y Tennant CC (2000). Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis. *Med J Aust.* **172**:284-6.
- Miller L y Guttman A (1997). The integration of pharmacological therapy for comorbid psychiatric and addictive disorders. *J Psychoactive Drugs.* **29**:249-54.
- Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, Kupka RW, Keck PE Jr, Leverich GS y Post RM (2004). Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry.* **161**:1447-54.
- Núñez LA (1998). Consumo de cannabis en sujetos esquizofrénicos. *Adicciones.* **10**:239-45.
- Ochoa E (2001). Tratamiento de los trastornos psicóticos (esquizofrenia) en sujetos con trastornos por abuso de sustancias. Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J (eds). *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid, Ed. Médica Panamericana. 331-56.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M y Hall W (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ.* **325**:1195-8.
- Peralta V y Cuesta MJ (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* **85**:127-30.
- Potvin S, Sepehry AA y Stip E (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med.* **36**:431-40.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ y Judd LL (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* **264**:2511-8.
- Rey J (2002). Cannabis and mental health. *BMJ.* **325**:1183-4.
- Salloum IM, Cornelius JR, Douaihy A, Kirisci L, Daley DC y Kelly TM (2005). Patient characteristics and treatment implications of marijuana abuse among bipolar alcoholics: results from a double blind, placebo-controlled study. *Addict Behav.* **30**:1702-8.
- Schneider U, Leweke FM, Mueller-Vahl KR y Emrich HM (1998). Cannabinoid/ anandamide system and schizophrenia: is there evidence for association?. *Pharmacopsychiatry.* **31**Suppl2:110-3.
- Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M y LaBrie J (2005). Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res.* **134**:37-42.
- Schofield D, Tennant C, Nash L, Degenhardt L, Cornish A, Hobbs C, y cols (2006). Reasons for cannabis use in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* **40**:570-4.

- Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B y Rajan Thomas N (2001). Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis?. *J Affect Disord.* **65**:105-15.
- Skosnik PD, Spatz-Glenn L y Park S (2001). Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res.* **48**:83-92.
- Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE y Arndt S (2000). The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* **48**:477-85.
- Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM y cols (2006). Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis.* **194**:164-72.
- Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J y Baldessarini RJ (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res.* **86**:251-5.
- Tandon R, Dutchak D y Greden JF (1989). Cholinergic syndrome following anticholinergic withdrawal in a schizophrenic patient abusing marijuana. *Br J Psychiatry.* **154**:712-4.
- van Mastrigt S, Addington J y Addington D (2004). Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* **39**:69-72.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R y Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* **156**:319-27.
- Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M y Swendsen JD (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* **33**:23-32.
- Verdoux H, Tournier M y Cougnard A (2005). Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res.* **79**:69-75.
- Vicente N, Diaz H y Ochoa E (2001). Consumo de sustancias en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatría.* com5,4. revista 72, vol5, nº 4.
- Walsh E, Buchanan A y Fahy T (2001). Violence and schizophrenia: examining the evidence. *BJ Psychiatry* **180**:490-5.
- Witkin JM, Tzavara ET y Nomikos GG (2005). A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol.* **16**:315-31.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I y Lewis G (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* **325**:1199.

Autores

Sergio Abanades

Unidad de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Hospital del Mar (IMIM). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. España

Francisco Arias

Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. 28922 Alcorcón. Madrid. España.

Miguel Casas Brugue

Catedrático de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona. Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall Hebrón.

Lourdes Fañanás Saura

Profesora Titular de Biología Humana. Facultat de Biologia. Unitat d'Antropologia. Universitat de Barcelona (U.B). Barcelona. España.

Magí Farré

Unidad de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Hospital del Mar (IMIM). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. España

Janet Hoenicka

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Miguel Ángel Jiménez-Arriero

Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Psiquiatría. Madrid. España

I Martínez-Gras

Servicio de Salud Mental de Retiro. C/Doctor Castelo nº 60.
28007 Madrid. España.

Rosario de Miguel Fernández

Dto de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España

Luis Alfonso Núñez Domínguez

Centro Médico.C/ Hermanos Imaz, 8, 2º E. 31002 Pamplona.

Enriqueta Ochoa

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid. España.

Tomás Palomo

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid. España.

Julio Pérez de la Paz

Servicio de Evaluación e Investigación. Agencia Antidroga. Co-
munidad de Madrid. Madrid. España.

Guillermo Ponce

Unidad de Alcoholismo y Patología Dual. Servicio de Psiquia-
tría del Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

José Antonio Ramos Atance

Dto de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Roberto Rodríguez-Jiménez

Unidad de Alcoholismo y Patología Dual. Servicio de Psiquia-
tría del Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Carlos Roncero Alonso

Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad Autónoma de
Barcelona.Coordinador CAS Drogodependencias. Servicio de
Psiquiatría. Hospital Universitario Vall Hebrón. España.

Araceli Rosa

Investigadora Juan de la Cierva. Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Unitat de Biologia Evolutiva. Universitat Pompeu Fabra (UPF).

Gabriel Rubio

Servicio de Salud Mental de Retiro.C/Doctor Castelo nº 60. 28007 Madrid. España.

Marina Rubio Gomez

Dto de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Ana Ruiz Bremón

Servicio de Evaluación e Investigación. Agencia Antidroga. Comunidad de Madrid. Madrid. España.

Josep Solé Puig

Psiquiatra, coordinador de la Unidad de Patología Dual y del Centro de Atención a Drogodependencias Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental. Barcelona. España.