

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO

Análisis de la relación entre el desarrollo de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que consumen marihuana para la identificación de estrategias médicas que se pueden incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

Nombre de los sustentantes:

Allany Guevara Quesada

Melany Martínez Zúñiga

Tutor:

Doctor Tony Fabián Ruiz.

Año 2023.

Modalidad de Tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

I. Resumen

Introducción: La presente investigación pretende realizar un análisis entre el consumo de cannabis y su relación en enfermedades mentales en personas con genes predisponentes. El consumo de THC se ha visto en aumento en los últimos años, convirtiéndose casi en una de las drogas “nobles” de consumo diario como lo son el alcohol y el tabaco. Este uso tan habitual y su popularidad en redes, ha traído movimientos masivos en el mundo para su legalización en los que tanto Costa Rica y Latino América no se quedan atrás. El cannabis se ha convertido en una venta para nuevos emprendedores y un método reactivación en económica. Lo que genera una duda que, en medio de tanta publicidad, información con poca veracidad siempre se informa de sus ventajas, se esconde el acceso a sus efectos nocivos como sus repercusiones en la salud mental, con ello identificar que poblaciones son las más vulnerables.

Metodología: La metodología empleada en este estudio es una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos y estudios previos relacionados con el uso de cannabis, sus efectos y relación con las enfermedades mentales, también sobre el mecanismo neurológico de THC en los humanos. Se realizan búsquedas con bases de datos médicas y científicas se utilizan palabras clave relevantes, y se seleccionan aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión predefinidos como Pubmed, Scielo, Google académico, Elsevier, The Lancet tanto en inglés como español entre éstas se selecciona alrededor de 79 artículos.

Resultados: Los estudios aportan pruebas de que el consumo de cannabis aumenta en un riesgo considerable en personas con factores predisponentes a la aparición de trastornos

psicóticos y esquizofrenia, no se encuentra relación contundente en la depresión y el consumo de THC habitual. Mientras más joven se inicie el consumo más posibilidad de desencadenar una enfermedad mental.

Conclusión: la esquizofrenia y psicosis su inicio prematuro de la enfermedad está relacionado con el consumo de cannabis en personas predisponentes, aumenta el riesgo si el consumo se inicia en la adolescencia o si se es de sexo masculino. En la actualidad la prevención es un tema difícil de abordar las campañas se enfocan más en el cannabis de uso medicinal dejando de lado a su población vulnerable. Costa Rica, no cuenta, en este momento, con terapias eficaces para disminuir el consumo o combatir el uso crónico del cannabis.

II. Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a nuestro tutor de tesis, el doctor Tony Fabián Ruiz por su guía durante este proceso, a la Universidad Internacional de las Américas por abrirnos sus puertas y permitirnos estudiar esta carrera donde finalmente estamos a punto de culminar nuestros estudios y cumplir un sueño.

Palabras de Melany: Quiero dar gracias infinitas y totales a mi mamá, Sandra Martínez, por todo su apoyo incondicional durante todos estos años de carrera, hemos llegado hasta aquí juntas. La culminación de esta tesis no habría sido posible sin su amor recibido y la paciencia con la que día a día se preocupaba y aconsejaba sobre el avance de esta tesis.

Gracias por ser la promotora de mis sueños, por haber hecho todo esto posible, por creer en mí a diario y recordarme con sus palabras llenas de amor de que soy capaz de lograr todo lo que me proponga siempre, por ser mi lugar seguro y mi pañito de lágrimas. Por nunca haberme dejado caer y por estar a mi lado siempre. Te amo, admiro y respeto muchísimo.

Le agradezco a Dios y a la vida por darme resiliencia para llegar hasta este punto de mi carrera, por regalarme salud a mí y a los seres amados

Gracias a mi familia y amigos por estar presentes durante todos estos años brindándome apoyo y palabras de aliento.

Gracias a mi compañera de tesis, Allany, por brindarme su amistad día a día y haber recorrido este camino conmigo.

Palabras de Allany : No tengo palabras para expresar el agradecimiento a mi mamá Roxana Quesada Calvo, gracias por apoyarme en este sueño que en momentos se veía imposible, gracias por todos los sacrificios y esforzarte día a día para que juntas llegáramos a hasta aquí, por enseñarme que es el amor incondicional, por tus palabras de motivación , por darme siempre esa dosis de positivismo que te caracteriza cuando yo sentía que perdía la calma y la esperanzas , por desvelarte apoyándome en toda la carrera y esta tesis , me siento sumamente afortunada que Dios te eligiera como mi madre , si existieran más vidas le pido a Dios que te vuelva elegir para cuidarme , Te amo con todo mi ser eres mi persona favorita en la tierra , me siento mega orgullosa de ser tu hija .

Gracias a mis dos hermanas Loreny y Roxiny por ser parte de este sueño por apoyarme por sacrificarse en muchísimas ocasiones para que yo pudiera lograr culminar la carrera, las amo.

Gracias a mi compañera de tesis Melany, por ser una gran amiga , por apoyarme, por soportar conmigo todo el estrés de culminar esta tesis .

III. Dedicatoria

Palabras de Melany: Me gustaría dedicarle esta tesis en primer lugar a mi madre, a quien le debo todos mis logros, también a mi hermano Johan, que a pesar de que ya no nos acompaña en este mundo, sé que siempre está conmigo y se alegra por mí.

Palabras de Allany: Me gustaría dedicarle esta tesis a mi madre que sin ella nada de esto hubiera sido posible, le debo cada uno de mis logros . También quiero dedicárselo a mi segunda mamá mi Tía Adela gracias por criarme, consentirme y tratarme como si fuera una hija más tuya, este año viví tu pérdida, pero estoy segura de que donde estés te encontrarás muy orgullosa y feliz de que estemos logrando lo que soñamos.

IV tabla de contenidos

I. Resumen	ii
II. Agradecimientos	iv
III. Dedicatoria.....	vi
IV tabla de contenidos.....	vii
IV. Lista de tablas.....	xi
V. Lista de figuras	xii
VII. Lista de gráficos	xiii
I.I Introducción.....	15
1.2 Planteamiento del problema	17
1.3 Objetivos.....	19
1.3.1 Objetivo General	19
1.3.2 Objetivos Específicos	19
1.4 Justificación.....	20
1.5 Antecedentes	25
1.5.1 Antecedentes Históricos	25
1.5.2 Antecedentes Internacionales.....	28
1.5.3 Antecedentes Nacionales.....	31
II. Marco Teórico	33

2.1. Desarrollo cerebral	33
2.2 Los principales neurotransmisores: sus sistemas y caminos.	35
2.3 Drogas de mayor popularidad y consumo.....	38
2.4 Cannabis: Alcance, tipos, uso, efectos y factores de riesgo.	39
2.5 Adicción al Cannabis	47
2.6 Enfermedades mentales, su prevalencia en Costa Rica.....	48
2. Trastorno psicótico.....	53
3. Trastorno de Ansiedad	55
2.8 Genes latentes, predisposición genética y enfermedades mentales.....	66
2.9 Uso de la Marihuana Recreativa y Medicinal; sus Efectos en la Salud Mental	78
III. Marco Metodológico.....	82
3.1 Fuentes de Información	82
3.2 Criterios de búsqueda.....	82
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	84
3.5 Análisis de la información	85
IV. Análisis de resultados.....	90
4.1 Resultados sobre los efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana en personas con predisposición genética.....	90
4.1.1 Consumo de cannabis y el curso o los síntomas de la esquizofrenia	98
4.1.2 Casos sobre el consumo de cannabis y el curso o los síntomas de la esquizofrenia u otras psicosis en Costa Rica	99

4.1.3 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastorno bipolar o manía?	105
4.1.4 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y la ideación suicida, los intentos de suicidio y el suicidio?	106
4.1.4 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastornos o síntomas depresivos?	107
4.2 Resultados sobre características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana en personas con genes latentes.	112
4.2.1 Cambios neurobiológicos, cognitivos, y fisiológicos que se producen por el uso de cannabis.	112
4.2.2 Características fisiopatológicas generales de la comorbilidad trastorno mental- trastorno por consumo de cannabis en personas con genes latentes.	116
4.2.3 Teoría de la vulnerabilidad de la adicción en pacientes con enfermedades psiquiátricas con genes latentes.	121
4.3 Algunos resultados sobre estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.	124
4.3.1 Prevención	124
4.3.3 Evolución natural de los sujetos consumidores de cannabis	125
4.3.4 Tratamiento.....	125
V. Conclusiones y Recomendaciones	132
5.1 Conclusiones	132

5.1.1 Resultados sobre los efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana en personas con predisposición genética	132
5.2 Conclusiones sobre características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana en personas con genes latentes. ..	134
5.3 Conclusiones sobre estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.....	135
5.2 Recomendaciones	137
Recomendaciones al Gobierno costarricense:	137
Al Ministerio de Salud y a la Caja Costarricense de Seguro Social:	137
A la universidad:	140
A la ciudadanía:	140
VI. Bibliografía	142
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.....	161
<i>Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials</i>	163

IV. Lista de tablas

<i>Tabla 1. Neurotransmisores, origen y función.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 2. Efectos del uso de Cannabis</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 3. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo</i>	<i>83</i>
<i>Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos</i>	<i>85</i>
<i>Tabla. 5. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 7, Cuadro 1 (12-1) Comorbilidad en el abuso de sustancias y enfermedades mentales.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 6. Distribución de la muestra de casos y controles, según características sociodemográficas durante el 2016</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 7 Distribución de la muestra de casos y controles, según consumo de drogas lícitas e ilícitas, durante el año 2016.....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 8. Prevalencia de comorbilidad entre trastornos del ánimo (TA) y trastorno por uso de sustancias de acuerdo con distintos estudios.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 10. Sackett</i>	<i>161</i>

V. Lista de figuras

<i>Figura 1. Áreas funcionales del cerebro.</i>	<i>35</i>
<i>Figura 2. Clasificación de los Trastornos Psicóticos.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 3. Mortalidad en pacientes con esquizofrenia vs pacientes sanos.</i>	<i>61</i>
<i>Figura 4. Metilación del ADN.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 5. Efectos alélicos de riesgo poblacional.....</i>	<i>75</i>
<i>Figura 6. Influencia de la herencia familiar.</i>	<i>76</i>
<i>Figura 7 Análisis de la Información</i>	<i>86</i>
<i>Figura 8: Modelos de alostasis y vulnerabilidad a la adicción conceptualizados para consumidores de cannabis con enfermedades mentales¹⁶</i>	<i>123</i>

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución de la muestra según, edad del primer episodio Psicótico, separado por Edad de inicio de Consumo de Cannabis, durante el año 2016.	103
---	------------

CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN

I.I Introducción

Con el paso de los años, el acceso a las drogas se ha ido facilitando, el consumo de drogas se ha vuelto más habitual, que lleva a la sociedad, a la sociedad a normalizarlo viéndolo como método de recreación, ingresos económicos, uso médico, en la mayoría se ignoran sus repercusiones a largo y corto plazo. Debido a que hoy en día, se cuenta con sobre explotación de fuentes informativas los cuales llenan de noticias, artículos, videos, las redes sociales. En ocasiones, bombardeando a los jóvenes con datos de poca veracidad convirtiendo sustancias toxicas nocivas como la marihuana en drogas de consumo diario, ya que, se ha llegado a percibir como una “droga suave “colocándola en mismo rango que consumir una cerveza o fumar un cigarro.

En vista de la popularidad de la marihuana la llevado convertirse en la nueva droga noble, trayéndose consigo la posibilidad su legalización en diferentes países de Latinoamérica, imitando consigo una cultura europea, Costa Rica, no se ha quedado de lado.

El pueblo costarricense se encuentra entre los 56 países en legalizar el uso de planta para uso industriales y medicinales, esto mediante que la Asamblea Legislativa de Costa Rica aprueba un segundo debate el proyecto de “Ley de cannabis para uso medicinal y terapéutico y del cáñamo para uso alimentario e industrial N.º 10.113” el 1 de marzo de 2022, esto para incentivar la reactivación económica en diversos sectores afectados tras las secuelas de la pandemia de la COVID-19 en el 2020. Basando su uso medicinal en cuatro tratamientos Epilepsia refractaria, esclerosis múltiple, efectos secundarios de quimioterapia como vómitos, náuseas y dolor crónico neuropático ¹.

Esto hace entrar en conciencia de lo mucho que se manifiesta de los beneficios del psicoactivo en enfermedades crónicas, la apertura que brinda hacia un nuevo mercado económico a un país que queda devastado en ese sector luego de una pandemia, dejando de lado u omitiendo del todo los riesgos que puede ser el consumo de la sustancia en diferentes escenarios como la aparición precoz de enfermedades mentales como brotes psicóticos de novo, esquizofrenia, ansiedad, depresión relacionadas con su uso en altas dosis en personas sin predisposición genética y bajas dosis en personas con predisposición genética. Aumentado el riesgo de adicción en edades tempranas como son los adolescentes, que forman parte de una de las poblaciones más vulnerables de caer en su consumo.

Con el paso de los años, se han ido creando las bases científicas para averiguar como el consumo de cannabis a nivel cerebral afecta modificando neurotransmisores y el desarrollo del mismo contribuyendo la exacerbación de enfermedades mentales en personas con predisposición genética se toma en cuenta que la población con más riesgo es los adolescentes o adultos jóvenes porque tal como explica Roncero C.², en los últimos años ha aumentado la prevalencia del consumo de la marihuana a edades cada vez más tempranas.

Asimismo, las afectaciones neuropsiquiátricas del uso excesivo del THC a nivel de salud mental muestran otra cara de la moneda de la cual parece haber un sesgo informativo en la sociedad, que lleva a otro punto y es la carencia de una estrategia y planes de contingencia para minimizar riesgos en la salud pública si se llega a legalizar de manera recreativa y lo desprotegido que quedan los jóvenes al llegar a tener un libre acceso sin antes recibir una buena educación de riesgos a corto y largo plazo por uso THC. Por lo que, en esta monografía,

se realiza una investigación clara, concisa, basada en argumentos científicos mostrando todos los puntos que se consideran para efectos de este trabajo, indispensables para tener en cuenta.

Por lo tanto, la fácil accesibilidad y normalización del consumo de marihuana en la sociedad ha llevado a una sobreexplotación de fuentes informativas que presentan la marihuana como una droga inofensiva, ignorando sus peligrosas repercusiones a corto y largo plazo. Si bien se han planteado posibilidades de legalizar su uso para fines medicinales e industriales, es importante, considerar los riesgos que su consumo puede conllevar en diferentes escenarios, incluyendo la aparición temprana de enfermedades mentales en personas con predisposición genética o el aumento del riesgo de adicción a temprana edad.

Por lo tanto, se requiere una investigación clara y concisa, basada en argumentos científicos, para abordar adecuadamente los riesgos y beneficios de su uso. Al mismo tiempo, la falta de una estrategia y planes de contingencia para minimizar riesgos en la salud pública si se llega a legalizar su uso recreativo deja desprotegidos a los jóvenes, quienes van a tener acceso libre sin recibir una buena educación sobre los riesgos a corto y largo plazo por el uso de THC. Es importante que los individuos consideren estos factores antes de tomar una decisión informada sobre su consumo.

1.2 Planteamiento del problema

Mundialmente, el cannabis es de las drogas más utilizadas debido a que es considerada una droga “noble”, lo cual, hace que las personas dejen de un lado sus potenciales efectos negativos y la consideren una droga atractiva. Adicionalmente, un reporte publicado por la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, hace énfasis

en los peligros mentales derivados de su uso donde indican que el consumo crónico de marihuana, la exposición prolongada y la edad de inicio a edades tempranas podrían desencadenar un episodio psicótico³.

Y es que alrededor del mundo, estadísticamente, los adolescentes inician el consumo alrededor de los 12 años de edad⁴. Garey³, en su artículo señala que para los adolescentes fumar marihuana a menudo es percibido como un rito para ser aceptados en un grupo, convirtiéndolos en una población altamente vulnerable. También, menciona que los jóvenes con predisposición a enfermedades mentales pueden sentirse atraídos a su consumo a una edad más temprana que los jóvenes que no, y la juventud con una enfermedad mental de base que consumen cannabis presentan empeoramiento en sus síntomas³.

Sumado a lo anterior, la aprobación de leyes que legalizan el consumo recreativo y medicinal ha servido para reforzar la falsa creencia social de que su consumo no trae consigo ninguna repercusión negativa en la salud³. De hecho, en Costa Rica se demuestra un aumento en el consumo en los últimos cinco años en edades comprendidas desde los 12 hasta los 35 años predominantemente⁵. Y con la aprobación de “Ley de cannabis para uso medicinal y terapéutico y del cáñamo para uso alimentario e industrial N.º 10.113” el 1 de marzo de 2022 le permite a Costa Rica sumarse a los 56 países que han legalizado el cannabis¹.

Bajo este contexto, donde hay una clara población vulnerable y aumento en el consumo debido a la aprobación de leyes permitiendo su legalización y la falsa creencia social de la marihuana como una droga inocente, y la posible repercusión perjudicial en la salud mental; es importante plantearse la siguiente interrogante: ¿Cuál es la posible relación

entre el desarrollo de enfermedades mentales con predisposición genética y el consumo habitual de marihuana?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

1. Analizar del consumo de la marihuana como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades mentales con predisposición genética e identificar las estrategias para el abordaje médico posibles de incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Señalar los principales efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana recreativa, así como también del uso de la marihuana medicinal en personas con predisposición genética.
2. Describir las características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana en personas con predisposición genética.
3. Identificar las estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

1.4 Justificación

Mundialmente, el cannabis ha sido de las drogas más utilizadas y consideradas más “nobles” a lo largo de los años. De hecho, se estima que 94 millones de norteamericanos, siendo el 40% mayores de 12 años y aproximadamente 70 millones de personas en la Unión Europea, abarcando el 22% de la población adulta, han consumido cannabis al menos una vez en la vida⁴. Y a pesar de que se consume menos que otras drogas como el tabaco y el alcohol, se estima que un 22% de la población adulta en Estados Unidos y en otros países del continente europeo, por ejemplo, España, donde un 28,6% de la población entre los 15 y 64 años la consumen⁴.

Y es que en un artículo donde se describe la marihuana como causal de la esquizofrenia, menciona que se ha estimado que, para evitar un caso de psicosis inducida por cannabis, es necesario, intervenir a más de 1000 hombres menores de 24 años con riesgo de convertirse en consumidores crónicos⁷. Esto se evidencia que los consumidores de esta droga cada vez son más jóvenes lo que los convierte en la población vulnerable, ya que, son los más propensos a consumir de manera habitual⁵.

En el contexto nacional, en una encuesta elaborada en el año 2010, que se realiza en los hogares costarricenses sobre el consumo de la marihuana llamada Encuesta Nacional de Hogares sobre Consumo de Drogas en Costa Rica 2010, se demuestra un aumento en el consumo en el último quinquenio y que, junto al inicio cada vez más temprano en el consumo, señala una mayor difusión de la sustancia entre las personas jóvenes costarricenses entre 12 a 35 años⁶.

Lo cual refleja que en el país existe un grupo de personas que consumen de una manera más frecuente a edades cada vez más tempranas convirtiéndolos en una población vulnerable. También, se logra apreciar que, en nuestro país, esta población vulnerable está conformada por hombres jóvenes entre los 12 y los 39 años, siendo su punto más alto entre los 20 y 30 años (5,4%). Y con respecto a las mujeres, se ve reflejado en menores de 20 años (2,5%)⁶. Y que, además, en esta encuesta se observa un leve incremento en la incidencia desde el año 2006 hasta el 2010 de 57 habitantes por cada mil habitantes, que se debe principalmente al aumento en las mujeres iniciadas en este mismo periodo, compensado por la disminución de edad en el inicio de consumo en los hombres⁶.

Al mismo tiempo, de las actitudes abiertas hacia las drogas, la presión social y algunos factores personales, el consumo de cannabis a edades tempranas y de alta frecuencia se asocia con un mayor riesgo de problemas, más graves cuando se suma al uso de tabaco o a problemas previos de salud mental⁵. Es por esto por lo que en este trabajo se pretende enfatizar en como el consumo de marihuana es un factor predisponente por sufrir padecimientos psiquiátricos y distinguir entre dos escenarios: el evento o enfermedad mental que es de aparición de novo en personas genéticamente predisuestas a causa del consumo y el segundo escenario cuando el individuo ya se encontraba enfermo y esto, asociado al uso de marihuana exacerbó la enfermedad⁴.

En esta revisión bibliográfica se efectúa referencia a la población vulnerable, específicamente a los adultos jóvenes en condición de riesgo debido a su consumo temprano de drogas, así como a aquellos que poseen una predisposición genética a padecer enfermedades

psiquiátricas o que ya sufren algún padecimiento psiquiátrico, como esquizofrenia, depresión, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos.

Stoelers Tom et al.⁵. señala los diversos efectos neuropsiquiátricos del cannabis como lo son la euforia, la disminución del tiempo de reacción, concentración y memoria a corto plazo dando a conocer su acción en el SNC, y describen los receptores CB1 y CB2. El primero se encuentra en los terminales de las células nerviosas, en el sistema reproductivo y en algunos sistemas glandulares, mientras que, el receptor CB2 se localiza en órganos linfoides. Asimismo, indican que el conocimiento del Sistema Endocannabinoide viene a sumar a estos descubrimientos convirtiéndose en las bases para un mejor entendimiento de los efectos del cannabis, y que, ofrece una guía para comenzar a estudiar de forma precisa los efectos psicoactivos y los posibles perjuicios y beneficios farmacológicos⁵.

Por otro lado, se ha demostrado que el cannabis medicinal no cuenta con evidencia estadística significativa en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas y más bien describe la ocurrencia de recaídas o la aparición de efectos secundarios. Muñoz J⁷. describe que en lo que respecta a los ancianos, un estudio de 2 736 mayores de 65 años en tratamiento con marihuana reporta luego de seis meses en el 31.7% al menos un evento adverso entre los cuales los más comunes son los mareos y boca seca. También, un estudio japonés de su uso en el tratamiento de la ansiedad no evidencia ningún dato significativo de su beneficio, de hecho, este estudio reporta que 37 pacientes de 18 años con trastorno de ansiedad social y trastorno de personalidad evitativa se les administró 300 mg de CBD o placebo diariamente por cuatro semanas y que no hubo diferencia significativa en el desenlace entre ambos grupos⁶.

También, se han documentado casos de psicosis tras consumo de altas dosis de cannabis y casos de pacientes con esquizofrenia controlada cuya psicosis se exacerba tras el consumo de cannabis⁵. Como ejemplo de lo dicho anteriormente, existe un estudio con más de 4000 reclutas suecos donde se encuentra una relación en la dosis del consumo y el riesgo a sufrir esquizofrenia en los siguientes 15 años. De manera que, se sustenta que, a mayor consumo, mayor el riesgo de padecer de esquizofrenia⁷.

Por tanto, se realiza en esta investigación la búsqueda de estudios con información de evidencia científica sobre el uso del tetraacabidol(THC) el cual es el extracto psicoactivo de la planta, y el cannabidol(CBD), el extracto no psicoactivo de la planta, esto con el fin de detallar los parámetros que la marihuana debe cumplir para su administración terapéutica de una forma segura, ya que, es significativo destacar que para su comercialización farmacológica existen factores que determinan los parámetros biológicos y químicos presentes en una formulación de CBD para uso médico, algunos de ellos son: la variedad de cannabis que se cultive, y los métodos y las condiciones de cultivo y procesamiento, almacenamiento y envase⁷.

Cabe resaltar que es muy bajo el porcentaje de pacientes que llegan a la consulta médica o que solicitan tratamiento para su adicción a la marihuana y que en la mayoría de las ocasiones la demanda de ayuda coincide con la aparición de un cuadro psicótico principalmente. Esto se debe a que los adictos a esta droga no se ven a ellos mismos como adictos ni tampoco consideran tener un problema relacionado a su consumo⁶. Es por esto, que es primordial para efectos de esta revisión bibliográfica, encontrar estrategias médicas que se estén aplicando tanto en Costa Rica como en otros países. De esta forma, se aplican en el

contexto médico costarricense tanto a manera de prevención del desarrollo de patologías psiquiátricas a causa del consumo del cannabis, como en el tratamiento de éstas. También, se crea sensibilización y prevención mediante recomendaciones y estrategias enfocadas principalmente en las personas más jóvenes, los cuales, son los principales consumidores como se ha descrito anteriormente.

Por medio de esta revisión, se busca ampliar los conocimientos de la población costarricense sobre el uso del cannabis en el tratamiento farmacológico, específicamente, en el ámbito del cannabis medicinal. Se hace especial énfasis en sus efectos sobre la salud mental, investigando los diversos mecanismos neurobioquímicos, genéticos y desequilibrios en diferentes neurotransmisores, tanto inhibidores como excitadores, que contribuyen a los efectos negativos del cannabis en la salud mental.⁵

Finalmente, es de suma importancia generar un impacto social en el gobierno costarricense con respecto a la legalización del cannabis y su efecto en la salud mental sobre las poblaciones más vulnerables, siendo los adolescentes y los adultos jóvenes la población más expuesta. Tal como se enfatiza previamente, es transcendental generar planes de contingencia que regulen la comercialización recreativa y medicinal del cannabis en nuestro país teniendo en cuenta sus prejuicios sobre la salud mental.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Según, Tziraki S.⁸; el manual DSM-IV-TR contempla entidades como intoxicación, delirio por intoxicación, trastorno no psicótico, trastorno de ansiedad y trastorno no especificado, todos ellos inducidos por cannabis. En dicho manual describen la dependencia de cannabis como un consumo compulsivo de abundantes cantidades de la droga y por otra parte está el abuso, donde existe un marcado deterioro de la actividad funcional. De acuerdo con la American Psychiatric Association (1994)⁸ un 10% de los consumidores de marihuana cumple los criterios para padecer un trastorno de dependencia.

Asimismo, Tziraki S.⁸. describe que la tolerancia y dependencia hacia esta droga se explican neurobiológicamente por la adaptación neurológica que se produce a causa del consumo crónico donde básicamente hay una sobre estimulación de los receptores cannabinoides para el THC dándose una acumulación de dopamina en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens(NAc) actuando en la vía mesolímbica-mesocortical responsable de la adicción a este tipo de droga, paralelamente se da una inhibición del neurotransmisor GABA, todo esto en conjunto produce un efecto de hipofrontalidad lo que consecuentemente conduce a la adicción y aumentar el consumo debido a la disminución de la dopamina en la zona prefrontal. Esta hipofrontalidad se traduce como impulsividad, incapacidad para retrasar las recompensas, y reiteración de la conducta lo que explica el consumo incontrolado de la droga⁸.

Por un lado, estas recaídas predisponen en el desarrollo de patologías psiquiátricas como la esquizofrenia y la ansiedad. La revisión bibliográfica en cuestión menciona que,

según estudios estadísticos, el uso diario de la marihuana principalmente en mujeres jóvenes conlleva a un riesgo hasta cinco veces mayor de presentar ansiedad o depresión⁸. Además, Rodríguez J et al.⁹. en su trabajo de graduación donde realiza un estudio en el año 2006, en 400 jóvenes universitarios entre los 18 y 26 años, se encuentra que el 21% había participado en riñas o peleas callejeras, asociadas a los efectos de la marihuana. Esto sustenta que el consumo de marihuana a edades vulnerables se relaciona a los cambios en la conducta debido a la hipofrontalidad mencionada anteriormente.

Al mismo tiempo, se agrava la situación, Rodríguez J y colaboradores⁹, descubren que un 69% de los sujetos que participan en este estudio, eran consumidores de esta droga y que estas conductas estaban altamente relacionadas a intentos de suicidio predominantemente en mujeres⁹. Sin embargo, existen otras variables, además, del inicio del consumo a edades tempranas y el género, como la frecuencia con la que se consume la droga, la cantidad consumida, la continuidad del hábito y la capacidad cognitiva base de la persona para determinar el impacto del cannabis⁸.

En el año 1995, ya se habían realizado estudios neurofisiológicos, el primero, se efectúa con un sujeto fumador diario de marihuana durante 18 años y presentaba dificultad al filtrar información irrelevante lo cual no mejora incluso seis semanas después de detener el consumo lo cual dio a pensar en la irreversibilidad de sus efectos cognitivos⁸. Y una revisión de estudios años más tarde, demuestra que las alteraciones cognitivas se van presentando hasta quince años después donde se demuestra, principalmente, una clara incapacidad para fijar conceptos⁸.

Por otra parte, Tziraki S.⁸; en su revisión bibliográfica, hace referencia a otros estudios que explican que existe poca evidencia de que el cannabis pueda provocar enfermedades mentales por sí solo y que parece ser que para que estas se desarrollen hace falta la concurrencia de preparados con alto contenido de THC, que el consumo se dé por un tiempo prolongado y la presencia de una predisposición. Con respecto a la esquizofrenia, se evidencian dos eventos, sujetos que ya cuentan con un diagnóstico y usan marihuana, y por otro lado están los sujetos que nunca habían presentado una patología psiquiátrica y usan marihuana. En los individuos ya diagnosticados, aparece un incremento del rCB1 en el área 9 de Brodmann, pero en ambos casos, hay un incremento de ellos en el núcleo caudado y putamen, las cuales, son estructuras del núcleo estriado, relacionado con ciertos aspectos de la esquizofrenia, lo cual, demuestra que el THC cause eventos psicóticos sin necesidad de predisposición genética⁸.

No obstante, la genética de cada individuo efectivamente puede influir. La enzima catecol-O-metiltransferasa es la encargada de metabolizar la dopamina en la corteza prefrontal, por tanto, la actividad disminuida de esta enzima causada por una alteración genética propia del individuo conduce al aumento desmedido de dopamina la cual potencia los efectos del THC llevando a una reacción psicótica⁸.

De manera que, tal como resalta Arias F.¹⁰, en su revisión bibliográfica del 2011, el cannabis es de las drogas con mayor prevalencia de efectos negativos en la salud mental principalmente, por el riesgo a sufrir brotes psicóticos y, al mismo tiempo, es una de las drogas de mayor consumo en los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves que van a agravar el curso de estas. El curso de una enfermedad psiquiátrica junto con la adicción a una

droga, se le ha llamado como patología dual por los expertos y ellos indican que se deben tratar ambas patologías de manera conjunta¹⁰.

Igualmente, una revisión de la base de datos Cochrane sobre los diversos tratamientos para esta patología dual concluye que las intervenciones psicoterapéuticas son eficaces, haciendo énfasis en las estrategias motivacionales y terapia cognitivo conductual¹⁰. Asimismo, los sujetos con dependencia mayor van a requerir intervenciones más intensas y por una mayor cantidad de tiempo. En lo que respecta a la terapia farmacológica para la abstinencia y la dependencia existe poca evidencia de datos con evidencia estadística significativa⁸.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Pauselli.¹², en su revisión bibliográfica y metaanálisis, trastornos psicóticos inducidos por cannabis explica de manera clara la conexión entre el cannabis y la esquizofrenia, como hay una estrecha relación entre su consumo y la psicosis, se agrupan en cuatro formas en las que se pueden presentar brotes por THC. El estudio cuenta con amplia pesquisa donde se narra que desde 1843 se manifiestan casos de psicosis con uso de marihuana como medicamento, avanzando así hasta la actualidad se explica su patogenia, se llega a la conclusión de que hay una interacción en receptores CB1, los cuales, se han implicado con el circuito neural modulando neurotransmisores como el GABA, que interfiere estrechamente en la consolidación de la memoria, también se afecta circuitos dopaminérgicos, como glutamatérgicos todos estos involucrados en trastornos psicóticos. Concluye a su vez que aumenta el riesgo de presentarse a mayor consumo de altas dosis

dando la probabilidad de trastorno esquizofrénico de un 46%, ocho años posteriores al inicio de su consumo.

Schoeler et al.¹³, en su estudio transversal en el que evalúan tasas y correlaciones psicóticas asociadas a cannabis. Utilizando una muestra de 230 000 personas que consumen cannabis, extrae información de la Encuesta Global de Drogas (GDS) por sus siglas en inglés, siendo ésta mundialmente reconocida por tener la encuesta de drogas en línea más grande, de ella se hace una recopilación de cinco años que iba desde el 2014 al 2019 de donde surgen los participantes. Se delimita cuáles de los integrantes requieren tratamiento médico de emergencia en los últimos doce meses, se divide en cuáles consultan por síndromes psicóticos, alucinaciones, paranoia, se generan así un formulario que iba desde edad, antecedentes familiares, antecedentes personales, historial de consumo de THC, solicitando frecuencia y vía de administración.

Asimismo, el estudio concluye que con respecto a la edad requieren más atención de emergencia por uso de cannabis menores de 21 años en comparación con adultos, hubo un aumento en la tasa de consultas en personas que mezclaban el cannabis con tabaco, el análisis muestra a Dinamarca como el país de más alto consumo de cannabis. Gracias a la complejidad del estudio y su organización se logra vincular el riesgo de consumo de marihuana con trastorno psicótico, ansiedad, depresión y bipolaridad.

De la población que consulta a emergencias 84% refieren haber consumido un 1g o menos de cannabis, 21 % admite también, haber consumido otras sustancias psicoactivas. Un 56% de los que presentan alucinaciones vuelven a la normalidad en un día o menos, mientras que hay un 21 % que tardan más de cuatro semanas. la investigación llega a la conclusión

que hay cierta población que cuenta con mayor riesgo de presentar un brote que otros, entre los cuales, la potencia del cannabis que utilicen, jóvenes menores de 21 años, antecedentes de enfermedad mental. Se deja a la vista que se necesita más refuerzo por parte de la salud pública sobre las consecuencias del uso de THC en jóvenes, ante el auge y popularización de la droga que ha llevado al aumento de uso recreativo, para así salvaguardar las poblaciones vulnerables y minimizar los daños en la salud mental a corto y largo plazo.

Amresh et al. ¹⁴, en su revisión bibliográfica y metaanálisis de neurobiología del cannabis y psicosis , a lo largo de la lectura de la investigación se discute el camino para el desarrollo de la enfermedad mental , se expone que la transición a la psicosis por el uso de cannabis como el 50% de los casos de esquizofrenia y psicosis esquizofreniforme están relacionados con el uso de la sustancia presente en el primer episodio , se valoran también los factores sociodemográficos comunes, como a su vez los factores genéticos.

La adolescencia prevalece en la investigación, ya que, en los primeros consumos de la droga son alrededor de los 15 y 18 años, colocándola como una población vulnerable, pues, el cerebro en ese momento se encuentra en una fase crítica de desarrollo que está caracterizada por reordenamiento neuronal , procesos de maduración dando la posibilidad que la exposición a más temprana edad esté relacionado con deficiencia de procesos cognitivos y cambios neurobiológicos que afectan las funciones cerebrales y comportamiento, aumentando la posibilidad de generar esquizofrenia. No obstante, se concluye que, aunque haya mucha relación entre cambios neurobiológicos, esquizofrenia y uso de THC, este sea el principal desencadenante para el inicio de la psicosis, pero si se toma como un fuerte factor de riesgo.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

En el contexto nacional, Rodríguez P.¹¹, indica que según, datos tomados del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia de Costa Rica (IAFA), el consumo de marihuana registra un 17.7 % en personas entre los 12 y 70 años. Sin embargo, subraya que como indica el propio IAFA, que este consumo de sustancias, aunque ha sido alguna vez en la vida, no implica que sea un patrón de consumo regular. Por otra parte, se debe entender que existen diferentes variables que influyen en que un individuo recaiga en el consumo de marihuana, es posible citar un lugar, un olor o un sabor que recuerde el consumo de las sustancias, así como la influencia social. Igualmente se definen: estados emocionales negativos, entre ellos experiencias de frustración, ira, ansiedad, depresión o tedio; el conflicto interpersonal¹¹. Todo lo anterior puede estar relacionado a la patología dual mencionada anteriormente, donde un paciente psiquiátrico conocido o no, recae constantemente en el uso de drogas para tratar de aliviar su malestar, llevando al empeoramiento de la sintomatología¹⁰.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

II. Marco Teórico

2.1. Desarrollo cerebral

Oates et al.¹⁶ mencionan que el cerebro de un adulto pesa aproximadamente 1,4kg lo que equivale a un 2-5% del peso corporal total. Al nacer el cerebro ya tiene alrededor de un cuarto del peso que alcanza en la edad adulta que pesa aproximadamente 100 billones de neuronas. Estructuralmente, el cerebro se divide en: romboencéfalo o cerebro posterior, meséncéfalo o cerebro medio y prosencéfalo o cerebro anterior. Todos ellos reconocibles al día 40 de embarazo.

De esta forma, existen cuatro lóbulos, frontal, parietal, temporal, y occipital; cada uno de ellos con sus funciones específicas, por ejemplo, el lóbulo frontal se encarga de la planificación y toma de decisiones, el lóbulo parietal se encarga de la propiocepción y el reconocer y procesar las informaciones táctiles, el occipital procesa informaciones visuales, y el temporal contiene el hipocampo encargado del aprendizaje y la memoria, y la amígdala encargada de procesar las emociones¹⁶.

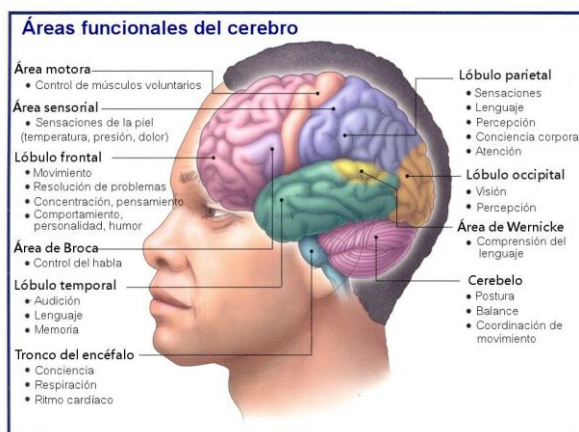
Por otra parte, todas las partes del cerebro tienen su importancia, pero los hemisferios del pro encéfalo son los más llamativos, el cual, es el portal de todas las informaciones sensoriales y regula los procesos sensoriales y motores para la planificación y el control del comportamiento. El mesencéfalo ejerce un papel importante en la motivación, y el romboencéfalo se encarga de las funciones vitales básicas como la respiración y el latir del corazón, además, del equilibrio y en la parte motora¹⁶.

Cada uno de los principales lóbulos de la corteza cerebral se dividen en más de 40 subregiones con sus funciones respectivas las cuales podrían cambiar después del nacimiento

a lo largo del desarrollo. Y es por esto por lo que Oates y colaboradores¹⁶, brindan una pequeña descripción de sus principales funciones:

- A. El movimiento: Es controlado por tres estructuras interconectadas entre sí son la corteza motora, los ganglios basales que se encuentran por debajo de la corteza y el cerebelo.
- B. Las emociones: Son procesadas en el sistema límbico, está comprendido por el hipotálamo, el hipocampo, y la amígdala.
- C. El lenguaje: Su procesamiento se lleva a cabo en el hemisferio izquierdo en las personas diestras. Las áreas de Broca y de Wernicke se encargan de la producción y comprensión respectivamente.
- D. La memoria: Depende del tipo de memoria. La llamada “memoria del trabajo” se asocia con la corteza prefrontal, la memoria a largo plazo está vinculada con el hipocampo.
- E. La atención: Existe la selectiva, la sostenida, o la dividida. Todas ellas comprenden áreas, específicamente, diferentes.

Figura 1. Áreas funcionales del cerebro.



Fuente: imagen tomada de la referencia¹⁶.

La corteza cerebral. La corteza cerebral es la capa externa del cerebro esta consta de seis capas distintas, cada una de las cuales tiene sus tipos de neuronas y de conectividad. Es una estructura estratificada donde los estratos se van construyendo de adentro hacia afuera donde las neuronas más jóvenes se desplazan hacia las capas superiores, dan lugar a un proceso denominado migración activa¹⁶.

De la misma forma, las neuronas de cada área son reclutadas para prestar servicio en cada uno de los sentidos, para trazar mapas más complejos entre los distintos sentidos o para enviar órdenes a las regiones subcorticales que se ocupan del control motor¹⁶.

2.2 Los principales neurotransmisores: sus sistemas y caminos.

De acuerdo con lo descrito por Oates y colaboradores¹⁶, un neurotransmisor es la sustancia química que se libera en la hendidura sináptica (espacio que existe entre neurona y neurona) que activan los receptores en la neurona siguiente para pasar el impulso eléctrico.

Hay dos neurotransmisores que se observan en prácticamente todas las estructuras cerebrales, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por su parte, el glutamato es un neurotransmisor excitante; esto quiere decir que facilita que la neurona receptora se acerque al punto de descarga de un potencial de acción, y en la otra mano, se encuentra el GABA éste un neurotransmisor inhibitorio¹⁶.

El cerebro, contiene otros neurotransmisores que provienen de neuronas muy diferenciadas que cumplen funciones

Tabla 1. Neurotransmisores, origen y función.

Neurotransmisor	Origen	Función
Acetilcolina	Proviene de neuronas situadas en el tronco encefálico y en el prosencéfalo.	Participa en procesos de atención, excitación y de ejecución de movimientos.
Dopamina	Participa en el camino nigrostriatal y mesolímbico.	Encargados del control de movimientos y la motivación respectivamente.
Serotonina	Proviene de otra región del tronco encefálico.	Ciclo del sueño y la vigilia, la regulación de la temperatura, los estados de ánimo, y la modulación del dolor.

Fuente: elaboración propia a partir de la referencia¹⁶.

Sistemas y caminos. Cada uno de los sistemas responsables de estas funciones están compuestos por conexiones entre las diferentes partes del cerebro que dan origen a caminos. Estas conexiones son muy largas y se relacionan con neurotransmisores diferentes¹⁶. A continuación, se da una explicación breve de estos caminos:

- A. Camino dopaminérgico: Se activa en el tronco encefálico cuando se viven experiencias motivadoras con las partes de la corteza prefrontal, que como se mencionó, controlan la atención y las funciones ejecutivas, maximizando las ventajas de los individuos, es un instinto de supervivencia, pero, por el contrario, también puede desarrollar conductas adictivas.
- B. Camino serotoninérgico: Es el camino del bienestar, conectando áreas del encéfalo con áreas de la corteza que se relacionan con la memoria, el humor, y las actividades. Alteraciones en este camino se asocian con ansiedad, depresión, y comportamientos obsesivo- compulsivos.

De la misma forma, ambos caminos funcionando adecuadamente, y en conjunto dan origen a la motivación, comportamiento organizado, y estados emocionales correspondientes¹⁶.

2.3 Drogas de mayor popularidad y consumo.

El consumo de drogas es un problema que afecta a nivel mundial y tiene graves consecuencias para la salud pública. Según, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷, las drogas son sustancias que alteran el funcionamiento normal del cuerpo, del cerebro y afectan negativamente la salud mental y física de las personas.

Existen diferentes tipos de drogas, como las drogas legales (tabaco, alcohol, medicamentos) y las drogas ilegales (cocaína, heroína, marihuana). El consumo de drogas puede llevar a la adicción, problemas de salud, problemas mentales, problemas sociales y económicos.

La evidencia sugiere que el consumo de drogas está relacionado con factores sociales, culturales y psicológicos. Igualmente, la falta de oportunidades económicas, el desempleo, la falta de educación y el estrés son factores que llevan al consumo de drogas. Por otra parte, está comprobado que la presión social y la influencia de los amigos también pueden ser factores que llevan al consumo de las mismas¹⁷. A continuación, se da una breve descripción sobre las drogas más populares y mayormente consumidas:

El alcohol es una droga psicoactiva que se consume comúnmente en todo el mundo. Es una sustancia adictiva que causa daño a largo plazo en el cuerpo y en la salud mental. De acuerdo con la OMS¹⁷, el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para más de 200 enfermedades y lesiones.

El tabaco es otra droga comúnmente consumida y adictiva. El humo del tabaco contiene más de 70 sustancias cancerígenas, lo que lo convierte en un factor de riesgo para enfermedades pulmonares y cáncer. Según la OMS, el tabaco mata a más de ocho millones de personas al año en todo el mundo.

La marihuana es una droga psicoactiva que se ha vuelto cada vez más popular en todo el mundo. Aunque algunos estudios sugieren que tienen beneficios medicinales, el consumo excesivo causan problemas de salud mental, como ansiedad y psicosis. La marihuana también es adictiva y provocan problemas en la memoria y la coordinación¹⁸.

La cocaína es una droga altamente adictiva que estimula el sistema nervioso central. El consumo excesivo causa problemas de salud mental y física, como ansiedad, depresión, convulsiones y ataques cardíacos¹⁹.

2.4 Cannabis: Alcance, tipos, uso, efectos y factores de riesgo.

El cannabis, también conocido como marihuana, es una planta que contiene más de 100 compuestos químicos conocidos como cannabinoides. El compuesto psicoactivo más conocido es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), que es responsable de los efectos intoxicantes asociados con el consumo de cannabis. Otros cannabinoides importantes incluyen el cannabidiol (CBD), que no es psicoactivo, pero se ha demostrado que tiene propiedades terapéuticas¹⁸.

Según, una encuesta realizada en los Estados Unidos, titulada como Encuesta Nacional sobre la Salud y el Consumo de Drogas (NSDUH), realizada en el 2021, entre las personas de doce años o más en el año 2021, el 18.7% (o aproximadamente 52.4 millones) reportan haber consumido cannabis en los últimos 12 meses¹⁸.

En el contexto nacional, el uso de la marihuana ha sido objeto de debate, con opiniones divididas sobre su legalización y regulación. A pesar de la falta de datos precisos sobre el consumo de cannabis en el país, se estima que su uso es significativo y ha aumentado

en los últimos años. Según, un estudio de 2019, el 11% de los costarricenses ha consumido marihuana al menos una vez en su vida, y el 5% en el último año²⁰.

Por otra parte, el cannabis ha sido utilizado con fines medicinales y recreativos durante siglos en diversas culturas de todo el mundo. A pesar de su larga historia de uso, el cannabis sigue siendo un tema controvertido debido a su estatus legal en muchos países y a los desafíos en la investigación científica debido a las restricciones gubernamentales.

A pesar de los desafíos, la investigación ha demostrado que el cannabis tiene el potencial de ayudar en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones médicas, incluyendo el dolor crónico, la epilepsia, la esclerosis múltiple y la ansiedad. No obstante, también se ha demostrado que el uso del cannabis puede tener efectos negativos en la salud mental y física, incluyendo la adicción, problemas respiratorios y trastornos psicóticos¹⁸.

En Costa Rica, el uso de la marihuana para fines medicinales y terapéuticos ha sido un tema recurrente en los últimos años, aunque su uso recreativo aún es considerado ilegal. La discusión sobre el uso de la marihuana con fines medicinales ha llevado a la creación de una ley¹ que permite el uso de productos con cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo de la planta, para tratar ciertas enfermedades²⁰. No obstante, el alcance de esta ley¹ es limitado y aún no se ha permitido el uso de productos con THC.

Existen tres tipos principales de marihuana: Sativa, Indica y Híbrida. La variedad Sativa se caracteriza por tener un efecto cerebral energizante y estimulante, que puede mejorar el enfoque y la creatividad. La variedad indica, por otro lado, es conocida por sus propiedades relajantes y sedantes, que ayudan a reducir el estrés y la ansiedad. Las variedades

híbridas son una combinación de Sativa e Indica, y tienen una amplia variedad de efectos, dependiendo de la proporción de cada cepa¹⁸.

Indagando en los efectos del cannabis, ellos pueden variar según la dosis, la forma de consumo, la genética y la experiencia previa del usuario. Los efectos comunes incluyen euforia, relajación, aumentos en la percepción sensorial y del apetito. También, se han reportado efectos negativos, como ansiedad, paranoia, disminución de la memoria a corto plazo y aumento del riesgo de enfermedades respiratorias²¹.

Tabla 2. Efectos del uso de Cannabis

A corto plazo	Mayor percepción sensorial y euforia, seguida por somnolencia o relajación; retraso en el tiempo de reacción; problemas de coordinación y equilibrio; aumento de la frecuencia cardíaca y el apetito; problemas de aprendizaje y memoria; ansiedad.
A largo plazo	Problemas de salud mental, tos crónica, o infecciones respiratorias frecuentes.
Otros problemas de salud	Juventud: posible pérdida de puntos del cociente intelectual (CI) cuando el consumo repetido empieza en la adolescencia. Embarazo: bebés nacidos con problemas de atención, de memoria y de capacidad para resolver problemas.
En combinación con el alcohol	Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial; mayor retraso del procesamiento mental y el tiempo de reacción.
Síntomas de abstinencia	Irritabilidad, dificultad para dormir, reducción del apetito, ansiedad.

Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁸.

a. Usos del Cannabis.

Ibrahim et al^f en su publicación del 2018 dice que la marihuana con fines médicos y recreativos ha sido objeto de un intenso debate en los últimos años. El cannabis contiene una variedad de compuestos activos, incluidos delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), que son psicoactivos y terapéuticos. El THC es el principal compuesto responsable

de los efectos psicoactivos del cannabis, mientras que el CBD tiene propiedades terapéuticas y no provoca efectos psicoactivo. El cannabis ha sido aprobado con fines médicos en varios países para tratar una variedad de afecciones, incluido el dolor crónico, las náuseas y los vómitos relacionados con la quimioterapia y la epilepsia²²

Soul et al ²³. comenta que la marihuana también se está estudiando como una posible terapia para trastornos de salud mental, como la ansiedad y la depresión. Se ha demostrado que el CBD, uno de los compuestos activos de la marihuana, tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas en modelos animales, además, se ha demostrado que el THC tiene efectos antidepresivos en modelos animales y humanos. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de la marihuana para tratar la ansiedad y la depresión en humanos es limitada y se necesitan más estudios.

b. Usos de la marihuana alrededor del mundo

En Europa, varios países han adoptado políticas de cannabis más liberales en los últimos años, incluida la legalización del cannabis medicinal y/o la legalización del uso recreativo. Alemania, legaliza el uso médico del cannabis en 2017, seguida de Luxemburgo y Portugal en 2018. En 2021, los Países Bajos anuncian planes para experimentar con el cultivo regulado de cannabis en su mercado regulado de cannabis (Centro Europeo de Monitoreo de Drogas y Toxicomanías, 2021). Al mismo tiempo, varios países han legalizado el uso de cannabis y/o lo han puesto a disposición para países de consumo con programas de reducción de daños, como Suiza y España²⁴.

A pesar de las políticas más permisivas en algunos países europeos, el uso de la marihuana sigue siendo controvertido en otros lugares. En 2021, por ejemplo, Francia

reafirma su compromiso de mantener la prohibición del cannabis, a pesar de las presiones para adoptar políticas más permisivas. Además, la Unión Europea sigue debatiendo sobre cómo abordar la regulación del cannabis en toda la región, ya que, la legalización varía significativamente, entre los países miembros²⁵.

c. Uso de marihuana en Costa Rica.

El uso de marihuana con fines médicos y recreativos sigue siendo ilegal en Costa Rica, a pesar de los avances en el país en las discusiones para legalizar la marihuana medicinal y su uso recreativo. En 2020, el país aprueba una ley que permite la importación y registro de productos médicos a base de cannabis, con el objetivo de brindar oportunidades a pacientes con enfermedades crónicas que no responden a los tratamientos convencionales, aun así, el uso recreativo de la marihuana no ha sido legalizado en el país. A pesar de la falta de legalización, algunos grupos defensores de la marihuana han presionado por cambios en las políticas de drogas en Costa Rica. Nuevamente en el 2020, se presenta un proyecto de ley para legalizar el uso recreativo de la marihuana y permitir su producción y venta regulada en el país, sin embargo, el proyecto de ley aún no ha sido aprobado y sigue siendo un tema de controversia en el país²⁶.

El consumo de marihuana todavía está muy extendido en Costa Rica, especialmente entre los jóvenes, a pesar de la prohibición del país. Según, un estudio de 2018, el 27% de los adolescentes costarricenses entre 11 y 22 años reportan haber consumido marihuana en el último año. Mostrando también que el inicio de consumo había disminuido de catorce a doce años, aparte de eso, se ha denunciado que la marihuana y otras drogas se transportan a través de Costa Rica a otras naciones de la región²⁷.

Factores de riesgo que predisponen al consumo de Cannabis

Se afirma que el uso de la marihuana conlleva varios factores de riesgo que tienen efectos adversos a largo plazo en la salud, tanto física como mental. Es fundamental que los consumidores estén conscientes de estos riesgos y tomen medidas para reducir su exposición a sustancias potencialmente dañinas. De esta manera, es esencial que los profesionales de la salud y los responsables políticos estén informados acerca de estos riesgos y colaboren para desarrollar políticas y programas de prevención efectivos.

Steeger et al L²⁸ en su publicación del 2021 comenta consumo de marihuana conlleva riesgos para la salud, tanto a nivel físico como psicológico. Algunos de los factores de riesgo asociados al uso de la marihuana incluyen la edad de inicio del consumo, la frecuencia y la cantidad de consumo, así como la calidad y la composición del producto utilizado. En un estudio publicado en 2020, se encuentra que los adolescentes que comienzan a consumir marihuana antes de los catorce años tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos y problemas cognitivos a largo plazo. Además, el consumo frecuente y prolongado de marihuana puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos, como la esquizofrenia²⁸.

Degenhardt et al²⁹ manifiesta que uno de los factores de riesgo importantes es el uso combinado de marihuana con alcohol u otras drogas. La combinación de sustancias puede aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos graves, como la sobredosis y la dependencia. Además, la marihuana puede interactuar con otras drogas, como los medicamentos recetados, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos, Por lo tanto,

es importante que los adolescentes sean conscientes de los riesgos asociados al uso combinado de sustancias y eviten esta práctica.

Finalmente, la calidad y composición del producto de marihuana utilizado también pueden afectar el riesgo de efectos adversos. En algunos casos, la marihuana puede estar contaminada con productos químicos dañinos, como pesticidas o metales pesados. Además, la concentración de THC en los productos de marihuana en ocasiones varía significativamente, lo que aumenta el riesgo de sobredosis y otros efectos adversos. Por lo tanto, es importante que los adolescentes sean conscientes de la calidad y origen del producto que están consumiendo y eviten productos de baja calidad o desconocidos.

También, se ha demostrado una correlación entre el consumo de marihuana a largo plazo y una disminución en la cantidad de materia gris presente en el cerebro, así como una reducción en la conectividad funcional de regiones importantes del cerebro, las cuales, tienen el potencial de afectar las habilidades emocionales y cognitivas. Al mismo tiempo, el uso prolongado de marihuana se ha relacionado con una reducción en la actividad dentro del sistema dopaminérgico, lo que podría conducir a una disminución en la capacidad de experimentar placer y falta de motivación³⁰.

Mecanismo de acción de la marihuana en el cerebro

European drug report³⁰ explica que marihuana interactúa con el sistema endocannabinoide (SEC) del cerebro, que regula la homeostasis y la respuesta al estrés, el dolor y el apetito. La sustancia activa principal, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), se une a los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en el cerebro, lo que altera la actividad

neuronal y provoca los efectos psicoactivos de la marihuana. También, se ha demostrado que el THC modula la liberación de neurotransmisores, incluyendo la dopamina, el glutamato y el GABA, en diferentes regiones cerebrales, lo que afecta a la cognición, el estado de ánimo y la percepción sensorial.

La exposición crónica a la marihuana y el uso prolongado altera la estructura y la función del cerebro. Estudios de neuroimagen han demostrado que el uso crónico de la marihuana se asocia con cambios en la densidad y el volumen de materia gris en regiones cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y el cerebelo.

La activación de los receptores CB1asimismo inhibe la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina y la dopamina, lo que favorece a los efectos sedantes y ansiolíticos de la marihuana. Sin embargo, la activación crónica de los receptores CB1 lleva a una disminución en su densidad y funcionalidad, lo que coadyuva a la tolerancia y dependencia a la droga.

Al mismo tiempo, indica que el receptor CB1, el THC también se une a otros receptores, como el receptor de serotonina 5-HT1A y el receptor de vaniloides tipo 1 (TRPV1). La interacción del THC con el receptor 5-HT1A puede estar relacionada con los efectos antidepresivos y ansiolíticos de la marihuana, El receptor CB2, por otro lado, se encuentra principalmente en células del sistema inmunológico y se ha implicado en la respuesta inflamatoria y el dolor. Asimismo, algunos estudios han sugerido que los cannabinoides tienen efectos neuroprotectores a través de la activación de los receptores CB³¹.

Por lo tanto, la marihuana afecta al cerebro a través de la activación de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, lo que tiene efectos en áreas importantes del cerebro como el hipocampo, la corteza prefrontal y el sistema de recompensa. La exposición crónica a la marihuana muchas veces hay efectos negativos a largo plazo en la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la función del sistema de recompensa, lo que contribuye a los efectos adversos en la memoria, el aprendizaje, el estado de ánimo y la motivación.

2.5 Adicción al Cannabis

La adicción a las drogas es un trastorno que afecta a millones de personas en todo el mundo. La adicción a las drogas se produce cuando los circuitos de recompensa del cerebro son alterados por la exposición a sustancias adictivas, lo que lleva a una búsqueda compulsiva de la droga a pesar de las consecuencias negativas³².

La exposición prolongada a drogas adictivas lleva a cambios duraderos en el cerebro, incluyendo una disminución en los niveles de dopamina y la alteración de los circuitos de señalización. Estos cambios aumentan la vulnerabilidad de una persona a la adicción. Además de los factores biológicos, la adicción a las drogas igualmente está relacionada con factores ambientales y sociales. La exposición temprana a situaciones de estrés y trauma aumenta el riesgo de adicción en la edad adulta.³²

Para determinar si alguien es adicto a las drogas, es importante tener en cuenta los últimos avances científicos y los resultados de las investigaciones realizadas después de 2020. Los signos y síntomas de la adicción varían según el tipo de droga y el individuo, pero hay algunos indicadores comunes ha sido destacado en la literatura científica³².

McCutcheon et al³² en el 2020 explica que algunos signos físicos y conductuales de la adicción a las drogas incluyen cambios drásticos en el peso, higiene personal deteriorada, pérdida de interés en actividades que antes disfrutaba, estado financiero pobre, etc. Problemas con la compra de medicamentos, aislamiento social y cambios de humor como irritabilidad y depresión. Estos síntomas se transforman dependiendo de la sustancia específica consumida.

Degenhardt et al²⁹ m aborda la importancia de evaluar los patrones de consumo de drogas para identificar la adicción. La frecuencia y la cantidad de consumo, así como la presencia de tolerancia y abstinencia, son aspectos clave a considerar. Al mismo tiempo, los investigadores asimismo enfatizan la necesidad de evaluar los problemas funcionales relacionados con el consumo de drogas, como el deterioro en el trabajo, las relaciones personales y la salud física y mental.

El tratamiento efectivo de la adicción a las drogas incluye una combinación de terapias conductuales y farmacológicas. Según, un estudio publicado en la revista "JAMA Psychiatry" la terapia cognitivo-conductual es efectiva para reducir la dependencia de las drogas, mientras que los medicamentos como la naltrexona y la buprenorfina ayudan a reducir los síntomas de abstinencia y prevenir las recaídas²⁹.

2.6 Enfermedades mentales, su prevalencia en Costa Rica.

Las enfermedades mentales son trastornos que afectan el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de una persona para llevar a cabo actividades diarias. Según

un estudio publicado en la revista "The Lancet Psychiatry" se estima que una de cada cuatro personas en todo el mundo experimentará un trastorno mental en algún momento de su vida³³.

Las enfermedades mentales producen un impacto significativo en la vida de una persona, que incluyen dificultades para mantener relaciones interpersonales y realizar actividades diarias. Según un estudio publicado en 2022, las personas con trastornos mentales también tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades físicas³⁴.

De esta forma, a pesar de la alta prevalencia de enfermedades mentales, la atención y el tratamiento a menudo son inadecuados. Más de la mitad de las personas con trastornos mentales no reciben tratamiento adecuado. El tratamiento efectivo para las enfermedades mentales son las terapias conductuales y farmacológicas. La terapia cognitivo-conductual puede ser efectiva para tratar la depresión y la ansiedad, mientras que, los medicamentos antidepresivos y ansiolíticos son útiles en algunos casos³⁴.

En líneas generales, las enfermedades mentales son trastornos que influyen en el comportamiento, el pensamiento y las emociones de una persona. Estas patologías pueden ser causadas por factores biológicos, psicológicos y ambientales, en ocasiones generan, un impacto significativo en la calidad de vida de la persona afectada. A pesar de su alta prevalencia, frecuentemente la atención y el tratamiento son insuficientes.

Prevalencia de las enfermedades mentales en Costa Rica

Sequeira et al³⁵ comenta que la prevalencia de enfermedades mentales en Costa Rica es un tema relevante para la salud pública, ya que, permite conocer la magnitud del problema

y planificar políticas y programas de atención. Según el estudio publicado 2021 se estima que el 4,4 % de la población a nivel mundial ha experimentado algún tipo de trastorno mental a lo largo de su vida y Costa Rica no se queda atrás.

De esta manera, el mismo estudio reporta que los trastornos de ansiedad y la depresión son los más comunes en la población costarricense, que los trastornos son más presentes en mujeres que en hombres, ya que, estos no suelen utilizar tanto el servicio salud por creencias culturales, se ha visto un incremento de la enfermedad en adolescentes de 15 a 19 años que va en aumento³⁵.

1. Depresión

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de una tristeza persistente y una disminución del interés o el placer en la mayoría de las actividades. Según, la última versión del DSM-5 (*Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, quinta edición), la depresión mayor se define como la presencia de al menos cinco de los nueve síntomas específicos durante al menos dos semanas, y que representan un cambio en el funcionamiento anterior de la persona³⁶

Los síntomas específicos de la depresión mayor incluyen cambios en el apetito o el peso, alteraciones del sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, y pensamientos de muerte o ideación suicida. El DSM-5 también reconoce otros trastornos depresivos, como la distimia (depresión crónica de menor intensidad) y el trastorno disfórico premenstrual³⁵

El DSM-5 establece que la depresión mayor puede ser causada por múltiples factores, incluyendo factores biológicos, psicológicos y sociales. También, la depresión mayor puede estar asociada con otros trastornos, como la ansiedad, el trastorno bipolar y el trastorno de estrés postraumático. El diagnóstico preciso de la depresión mayor es importante para que la persona reciba el tratamiento adecuado y pueda mejorar su calidad de vida³⁶.

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que afecta a millones de personas en todo el mundo. Según un estudio publicado en la revista "The Lancet Psychiatry" en 2020, se estima que más de 264 millones de personas en todo el mundo sufren de depresión. Igualmente, la depresión es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo y puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de una persona³⁷.

En cuanto a las expectativas para el futuro, se espera que la prevalencia de la depresión siga aumentando en todo el mundo debido a factores como el envejecimiento de la población y el aumento del estrés, la ansiedad relacionados con los cambios sociales y económicos. Sin embargo, también hay esperanza de que se desarrollen nuevos tratamientos y terapias para la depresión, lo que mejora la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad³⁷.

La depresión es un problema de ánimo que afecta a muchísima gente en todo el mundo y puede tener un impacto muy grande en la vida cotidiana y en la economía global. A pesar de que mucha gente la padece, muchas veces no es diagnosticada ni tratan el problema de la manera adecuada. Pero hay buenas noticias: se espera que los tratamientos y las terapias para este problema mejoren en el futuro, con el objetivo de ayudar a que cada persona pueda optimizar su calidad de vida.

Tratamiento de la depresión. Los antidepresivos son una de las opciones de tratamiento más comunes para la depresión. Estos medicamentos actúan sobre los neurotransmisores en el cerebro para mejorar el estado de ánimo. Los antidepresivos son eficaces para reducir los síntomas de la depresión en un gran porcentaje de los pacientes, aunque tardan varias semanas en hacer efecto. Asimismo, se ha encontrado que algunos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), son útiles para tratar otros trastornos de ansiedad que logran acompañar a la depresión³⁸.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es otra opción de tratamiento común para la depresión. Esta terapia se enfoca en ayudar a los pacientes a cambiar sus patrones de pensamiento y comportamiento negativos que obtienen y están contribuyendo a su depresión. Se encuentra, que la TCC es eficaz para reducir los síntomas de la depresión en un gran porcentaje de los pacientes. Al mismo tiempo, se ha encontrado que la TCC puede ser eficaz tanto como los antidepresivos en el tratamiento de la depresión leve a moderada³⁸.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una terapia más reciente que se está utilizando para tratar la depresión. Esta terapia implica la aplicación de pulsos magnéticos en el cerebro para estimular áreas específicas que se cree que están asociadas con la depresión. Se ha encontrado que la EMT es eficaz para reducir los síntomas de la depresión en algunos pacientes que no han respondido a otros tratamientos. No obstante, la EMT todavía se considera una terapia emergente y no está ampliamente disponible en todos los lugares³⁸.

El ejercicio físico también se ha demostrado como un tratamiento efectivo para la depresión. También, se ha comprobado que el ejercicio tiene otros beneficios para la salud mental, como reducir los niveles de ansiedad y mejorar la autoestima³⁸.

En conclusión, es significativo tener en cuenta que el tratamiento de la depresión a menudo implica una combinación de varias opciones de tratamiento. Por ejemplo, un paciente recibe tanto antidepresivos como terapia cognitivo-conductual. Además, el tratamiento de la depresión a menudo es un proceso de prueba y error, y en muchas ocasiones lleva tiempo encontrar la combinación adecuada de tratamientos que funcione para un paciente en particular.

2. Trastorno psicótico.

El trastorno psicótico es un término que se utiliza para describir una serie de condiciones en las cuales el individuo pierde el contacto con la realidad y experimenta síntomas como alucinaciones, delirios y pensamiento desorganizado. Según, el DSM-5, el trastorno psicótico se caracteriza por la presencia de al menos uno de estos síntomas durante un periodo significativo y que afecta negativamente el funcionamiento social, laboral o personal del individuo³⁶.

Los delirios son una de las características principales del trastorno psicótico. Según el DSM-5, los delirios se definen como creencias falsas que son mantenidas con firmeza, a pesar de la evidencia en contra. Estos incluyen ideas de persecución, grandiosidad o referencias a la identidad, entre otros³⁶.

Las alucinaciones son otro síntoma característico del trastorno psicótico. Según el DSM-5, las alucinaciones se definen como percepciones sensoriales que ocurren en ausencia de un estímulo real. Estas a veces son visuales, auditivas, olfativas o táctiles. El pensamiento desorganizado es un tercer síntoma característico del trastorno psicótico. Según, el DSM-5,

el pensamiento desorganizado se refiere a la dificultad del individuo para organizar sus pensamientos y comunicarlos de manera coherente. Estos síntomas son: saltos ilógicos en la conversación, cambios abruptos en el tema de la conversación o incoherencias en el discurso³⁶.

Es decir que, el trastorno psicótico es un término amplio que se utiliza para describir una serie de condiciones en las que el individuo experimenta síntomas como delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado. Estos síntomas afectan negativamente el funcionamiento social, laboral o personal del individuo. Es importante buscar ayuda profesional si se experimentan síntomas de trastorno psicótico para recibir un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Figura 2. Clasificación de los Trastornos Psicóticos

Clasificación de los Trastornos Psicóticos según el DSM-V y el CIE-10	
DSM-V	CIE- 10
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios
Trastorno esquizotípico de la personalidad	Trastorno esquizotípico
Trastorno de ideas delirantes	Trastorno de ideas delirantes
Trastorno psicótico breve	Trastorno psicótico agudo y transitorio
Trastorno Esquizofreniforme	
Esquizofrenia	Esquizofrenia
Trastorno Esquizoafectivo	Trastorno Esquizoafectivo
Trastorno Psicótico inducido por sustancias o medicación	Por ser listado en CIE-11 dentro de las enfermedades mentales relacionadas al uso de sustancias.
Trastorno Psicótico secundario a otra enfermedad médica	Por ser listado en CIE-11 dentro de los trastornos mentales orgánicos.
Catatonía	
Catatonía secundaria a otra enfermedad médica	
Catatonía no especificada	
Otros trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Otros trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Espectro esquizofrénico no especificado	Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, no especificados.

Fuente. Imagen tomada de la referencia³⁹.

3. Trastorno de Ansiedad

Según, el DSM-5³⁶, la ansiedad se define como una respuesta emocional normal ante situaciones percibidas como amenazantes, pero en algunos individuos se vuelve excesiva, desproporcionada y persistente. Esta respuesta emocional está acompañada de síntomas físicos como palpitaciones, sudoración, temblores, y afecta la capacidad del paciente para realizar sus actividades diarias.

El DSM-V³⁶ varios trastornos de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Cada uno de estos trastornos tiene características específicas que los distinguen entre sí, pero todos tienen respuestas emocionales exageradas a situaciones que se perciben como amenazantes.

Por ejemplo, el trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una preocupación excesiva y persistente por los acontecimientos cotidianos, mientras que, el trastorno de pánico se define por ataques de pánico repetidos e inesperados. Por otro lado, el TOC se caracteriza por obsesiones y compulsiones repetitivas que interfieren con la vida diaria, mientras que el PTSD se desarrolla después de una experiencia traumática y se caracteriza por revivir el evento traumático y evitar la situación³⁶.

Por otro lado, el DSM-V³⁶ asimismo hace referencia en que el tratamiento para la ansiedad incluye terapia conductual cognitiva, medicamentos contra la ansiedad y/o terapia de exposición. Si la ansiedad interfiere significativamente con la vida diaria, es importante

buscar ayuda profesional porque el tratamiento temprano previene complicaciones a largo plazo.

Según, Andrescu et al⁴⁰., en los trastornos de ansiedad, los componentes adicionales de la conectividad funcional basada en resonancia magnética (MRI) pueden estar relacionados con diferentes tipos de tareas, especialmente aquellas relacionadas con la visión y los sentidos. En el trastorno de ansiedad social (SAD), se observa una hiperactivación del circuito del miedo, incluyendo la ínsula y la red frontolímbica. También se encuentra una hiperactivación de las regiones parietooccipitales en el SAD, que están asociadas con tareas visuales y sensoriales. Estas alteraciones en las regiones parietooccipitales están relacionadas con las características sensoriales de las tareas cognitivas y emocionales.

La ínsula y el núcleo pulvinar, que tienen conexiones densas con regiones límbicas y frontales, se desempeñan un papel importante en la conectividad funcional en los trastornos de ansiedad. Se han observado alteraciones en estas regiones en varios trastornos de ansiedad, como el SAD, el trastorno de ansiedad generalizada (GAD) y la fobia específica. Asimismo, se ha encontrado que la ínsula es más relevante en el trastorno de pánico (PD) y el SAD en comparación con otros trastornos de ansiedad. Las regiones parietooccipitales reciben entradas sensoriales y visuales de diversas tareas de MRI y son filtradas por el núcleo pulvinar antes de integrarse en la ínsula. Luego, estas entradas sensoriales integradas son procesadas por la red frontolímbica para generar respuestas motoras y conductuales relacionadas con las tareas cognitivas, emocionales y de miedo⁴⁰.

Se han observado alteraciones en las regiones parietooccipitales en el SAD, el trastorno de ansiedad generalizada (GAD) y la fobia específica, y alteraciones en el núcleo

pulvinar en la fobia a las arañas. Además, las alteraciones en la ínsula parecen ser más significativas en el trastorno de pánico (PD) y el SAD en comparación con otros trastornos de ansiedad. El área tegmental ventral, que también forma parte de la región límbica, se ve afectada en el GAD⁴⁰.

Las regiones parietooccipitales reciben entradas sensoriales y visuales de diversas tareas de MRI, como el reconocimiento de emociones faciales, la regulación emocional, la identificación de emociones, la detección de rostros enojados, la atención puntual, el reconocimiento de rostros temerosos, la visualización de escenas relacionadas con el pánico, el procesamiento del miedo, la percepción de escrutinio, la regulación emocional basada en el reappraisal y la tarea de conteo emocional Stroop⁴¹.

Estas entradas sensoriales son filtradas por el núcleo pulvinar del tálamo, y luego se integran en la ínsula debido a su conexión densa con la corteza cingulada anterior, la amígdala, el hipocampo, las regiones parietooccipitales y la corteza motora. Finalmente, las entradas sensoriales integradas y filtradas son procesadas por la red frontolímbica para generar respuestas motoras y conductuales en relación con las tareas cognitivas, emocionales y de miedo⁴⁰.

En el contexto nacional, la directora del Hospital Nacional Psiquiátrico, Patricia Orozco, confirma que se ha registrado un aumento en el número de consultas en el servicio de emergencias durante la pandemia, especialmente entre las mujeres. Según los datos proporcionados por el centro médico, las atenciones en el servicio de urgencias pasan de 8,905 (4,194 hombres, 4,708 mujeres y tres intersexuales) en el primer semestre de 2020 a 9,746 (4,459 hombres, 5,285 mujeres y un intersexual) para el mismo período de 2021⁴².

Durante el primer semestre de 2020, los diagnósticos más frecuentes son sospecha de trastorno mental y del comportamiento (842), historia personal de lesión autoinfligida intencionalmente (805), problemas relacionados con la acentuación de rasgos de la personalidad (766) y trastorno mixto de ansiedad y depresión (459)⁴².

4. Esquizofrenia

De acuerdo con Kahn et al⁴⁴, la esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica que presenta una base genética y neurobiológica diversa, influyendo en el desarrollo temprano del cerebro. Se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos, como alucinaciones, delirios y desorganización, junto con disfunciones cognitivas y motivacionales.

Aunque la prevalencia de por vida del trastorno es ligeramente inferior al 1%, existen diferencias regionales significativas debido a factores como la urbanización y los patrones migratorios. Aunque no se observan cambios cerebrales evidentes en la esquizofrenia, se producen alteraciones sutiles en ciertas poblaciones celulares y en la comunicación entre ellas⁴⁴.

En esencia, la esquizofrenia es un trastorno cognitivo y conductual que afecta la forma en que el cerebro procesa la información. Estudios de neuroimagen han demostrado anormalidades funcionales en el procesamiento de la información tanto en pacientes con primer episodio como en aquellos con esquizofrenia crónica. Aunque los tratamientos farmacológicos alivian los síntomas psicóticos, no suelen generar mejoras sustanciales en el funcionamiento social, cognitivo y ocupacional⁴⁴.

Para Kahn et al⁴⁴, la esquizofrenia es los resultados de una compleja interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales que afectan el desarrollo temprano del cerebro y la adaptación biológica a las experiencias de vida. Señalan que los estudios post mórtem de pacientes diagnosticados con esquizofrenia sugieren que sus cerebros presentan anomalías celulares graves. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por investigaciones controladas rigurosas en las últimas dos décadas, lo que indica que la presencia de una patología cerebral grave no es una característica de la esquizofrenia.

En cambio, investigaciones recientes se han enfocado en las firmas moleculares de una patología más sutil, que se relaciona principalmente, con el estado funcional de poblaciones celulares específicas y la comunicación entre células. Aunque se han reportado algunos hallazgos moleculares de la esquizofrenia que han sido replicados, este trabajo se ve limitado por la dificultad de determinar la causalidad en este contexto⁴⁴, lo cual, dificulta la distinción entre lo que está relacionado con el estado de la enfermedad y los fenómenos secundarios a la enfermedad, como los efectos del tratamiento, la cronicidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades.

Los estudios farmacológicos de psicotrópicos y antipsicóticos han generado hipótesis centradas en los mecanismos de los neurotransmisores, pero han sido difíciles de traducir en explicaciones del complejo síndrome clínico de la esquizofrenia⁴⁴.

Antes del reciente aumento en el descubrimiento de asociaciones genéticas con la esquizofrenia, existía una gran cantidad de evidencia circunstancial que implica a los neurotransmisores dopamina, glutamato y ácido γ -aminobutírico (GABA) como factores patogénicos en la enfermedad. Los estudios postmortem en pacientes con esquizofrenia han

proporcionado evidencia que respalda la alteración de cada uno de estos sistemas de neurotransmisores, pero hay controversia sobre si estas alteraciones reflejan mecanismos patogénicos primarios⁴⁴.

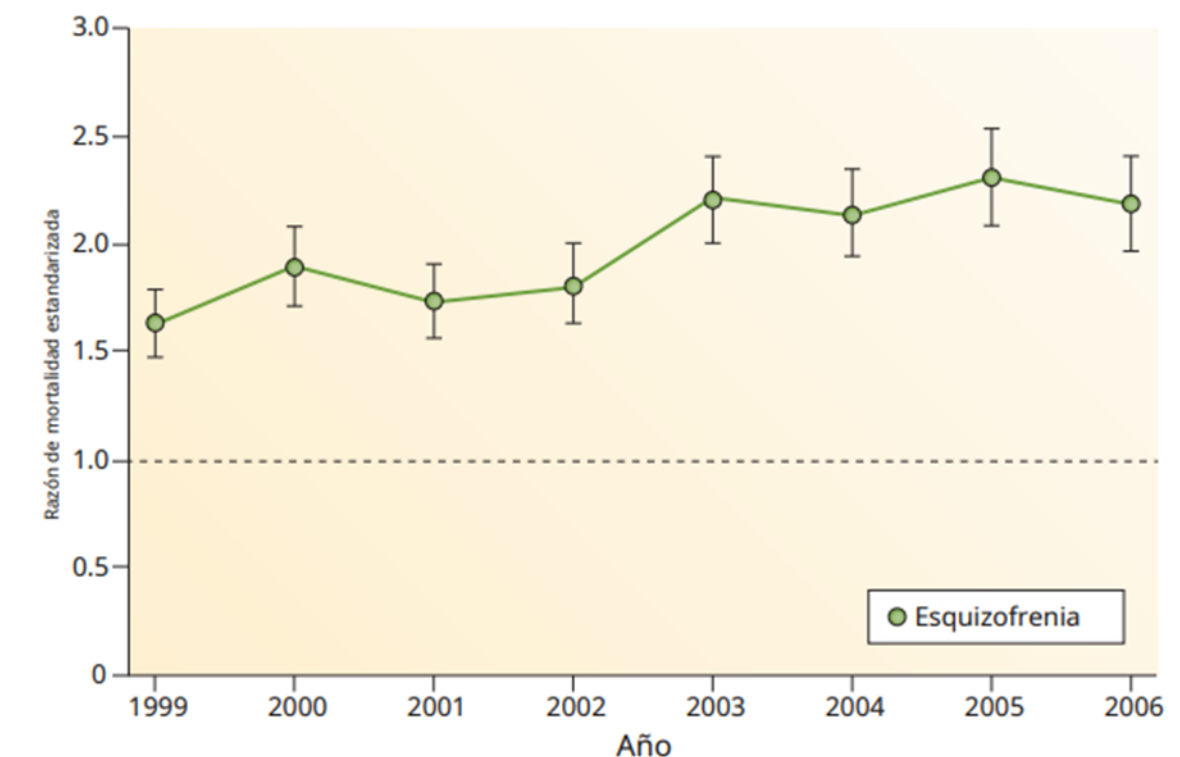
Pardiñas et al⁴⁵ describe en su meta análisis como la genética también tiene un impacto significativo en la fisiopatología de la esquizofrenia. También, de los genes que codifican proteínas de respuesta inmunitaria, la plasticidad sináptica y las proteínas de señalización de neurotransmisores asimismo se han relacionado con la esquizofrenia. En su artículo describen que los genes tolerantes a LoFi y que los conjuntos de genes relacionados con el SNC juntos representan el 39% de la heredabilidad de la esquizofrenia. Estas variaciones genéticas se tratan con mayor profundidad en el apartado titulado **Genes latentes, predisposición genética y enfermedades mentales**.

Los estudios sobre marcadores moleculares de la función dopaminérgica en cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia han originado debates intensos, aunque no se ha llegado a conclusiones definitivas⁴⁴.

Los fármacos que actúan sobre la dopamina en ocasiones inducen estados paranoides y comportamientos extraños, mientras que los antipsicóticos disponibles en la actualidad son fármacos que actúan sobre la dopamina⁴⁴. Estos efectos se reflejan hasta cierto punto en los estudios de marcadores sinápticos de dopamina en el estriado, como los receptores de dopamina⁴⁴. Aunque los resultados son inconsistentes, se han informado casos de una mayor expresión de receptores de dopamina en esta región cerebral en personas con esquizofrenia⁴⁴.

El gráfico a continuación representa como durante el período comprendido entre 1999 y 2006, se observa, un aumento en la disparidad de las tasas de mortalidad entre las personas con esquizofrenia y la población general en Inglaterra en un estudio elaborado sobre la mortalidad después del alta hospitalaria en pacientes esquizofrénicos practicados en hospitales ingleses.

Figura 3. Mortalidad en pacientes con esquizofrenia vs pacientes sanos.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴⁴.

Es claro que una parte significativa de la población mundial sufre esquizofrenia, una enfermedad mental grave. Sin embargo, en el contexto nacional, existen diferencias

regionales y nacionales en la prevalencia de la esquizofrenia. Según, estudios recientes, la esquizofrenia es más común en Costa Rica que en otras naciones latinoamericanas⁴⁶.

En Costa Rica, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)¹⁶ las psicosis y dentro de éstas la esquizofrenia, corresponden a las primeras causa de internamiento, en las unidades de Psiquiatría⁴⁶.

5. Trastorno de personalidad bipolar.

Litin⁴⁷ comenta que el trastorno bipolar, antiguamente conocido como "depresión maníaca", es una enfermedad mental que provoca variaciones extremas del estado de ánimo experimentando tanto momentos de euforia o hipomanía como de depresión profunda. Durante los episodios depresivos, se experimenta tristeza o desesperación y perder el interés y el placer en la mayoría de las actividades. Durante los momentos de manía o hipomanía, es posible sentirse excesivamente eufórico, con una gran cantidad de energía o irritabilidad. Estas alteraciones del estado de ánimo pueden influir en el sueño, los niveles de energía, el juicio, el comportamiento y la capacidad para pensar con claridad.

Esas variaciones ocurren con poca frecuencia o muchas veces al año y aunque la mayoría de las personas experimentan síntomas continuos entre episodios, algunas no presentan ningún síntoma. A pesar de que el trastorno bipolar es una afección crónica, los cambios del ánimo y otros síntomas se regulan mediante un tratamiento que incluya medicación y apoyo psicológico (psicoterapia)⁴⁷.

El trastorno bipolar es un trastorno mental caracterizado por cambios extremos y cíclicos en el estado de ánimo, que van desde episodios depresivos mayores hasta episodios maníacos o hipomaníacos³⁶. Las personas con trastorno bipolar experimentan fluctuaciones significativas en el estado de ánimo, la energía y la actividad, lo que puede afectar su funcionamiento diario, sus relaciones y su calidad de vida. El DSM-5³⁶ divide el trastorno bipolar en dos tipos principales: trastorno bipolar I y trastorno bipolar II. El trastorno bipolar I se caracteriza por al menos un episodio maníaco, que es un estado de ánimo anormalmente elevado o irritabilidad acompañada de un aumento de la energía, un aumento de la actividad y una disminución de la necesidad de dormir. Estos episodios maníacos, en ocasiones, duran al menos una semana y es necesario que se hospitalicen debido a la gravedad de los síntomas³⁶

El trastorno bipolar II, por otro lado, se caracteriza por la presencia de al menos un episodio hipomaníaco y al menos un episodio depresivo mayor. Los episodios hipomaníacos son similares a los episodios maníacos, pero son menos severos y no causan un deterioro significativo en la vida diaria. Estos episodios hipomaníacos suelen durar al menos cuatro días. Un episodio depresivo mayor, por otro lado, se caracteriza por una tristeza extrema, pérdida de interés o alegría, y puede durar semanas o más. El diagnóstico de trastorno bipolar se realiza según los criterios establecidos en el DSM-5³⁶.

Para ser diagnosticado con trastorno bipolar I, una persona debe haber experimentado al menos un episodio maníaco. Para el trastorno bipolar II, se requiere al menos un episodio hipomaníaco y al menos un episodio depresivo mayor. Al mismo tiempo, se deben descartar otras causas de los síntomas, como el uso de sustancias o condiciones médicas³⁶.

6. Manía.

La manía es un estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable caracterizado por exceso de energía, aumento de la actividad y disminución de la necesidad de dormir³⁶. Según, el DSM-5³⁶ la manía es uno de los principales criterios diagnósticos del trastorno bipolar I. Un episodio maníaco se define como un período de al menos una semana en el que una persona se siente elevada o irritable junto con una mayor actividad o energía. Durante este período, el individuo tiene un sentido inflado de sí mismo, rápidamente, saltar de un pensamiento a otro, tener una menor necesidad de dormir, distraerse más y participar en actividades peligrosas³⁶.

También, el DSM-5³⁶ comenta que los episodios hipomaníacos, por otro lado, son similares a los episodios maníacos, pero menos intensos y duraderos. Un episodio hipomaníaco debe durar al menos cuatro días, estar acompañado de síntomas similares a los de la manía, pero son menos perjudiciales para el funcionamiento diario y no requiere hospitalización. Aunque los síntomas de los episodios hipomaníacos no son tan graves, aun así, causan serios problemas en su vida personal, laboral o social. Los episodios maníacos e hipomaníacos son características del trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II, respectivamente. El trastorno bipolar I se caracteriza por la presencia de uno o más episodios maníacos, mientras que el trastorno bipolar II se caracteriza por uno o más episodios hipomaníacos y al menos un episodio depresivo mayor³⁶.

Asimismo, la manía y la hipomanía también ocurren en otros trastornos, como el trastorno esquizoafectivo, el trastorno ciclotímico y en ciertas condiciones médicas o inducidas por sustancias³⁶.

Ramírez et al.⁴⁸ en su última actualización de trastorno afectivo bipolar que la neuroinflamación juega un papel en el deterioro cognitivo y los cambios en la materia gris y blanca en el BAD. Los monocitos circulantes tenían una expresión anormal de genes proinflamatorios y niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los estudios de neuroimagen han detectado un aumento de la actividad microglías, neuroinflamación, daño oxidativo del ácido ribonucleico (ARN) y disminución de la expresión de proteínas asociadas con el crecimiento del hipocampo. Sus mecanismos son⁴⁸:

1. Agrandamiento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales.
2. Prominencia de los surcos corticales.
3. Hiperintensidades subcorticales en la sustancia blanca.
4. Reducción del volumen frontal, del cerebelo y del hipocampo.
5. Cambios en la amígdala.

En el contexto costarricense, un estudio⁴⁹ realizado por el Hospital San Juan De Dios y la Universidad de Costa Rica expone que este trastorno afecta a alrededor del 1% de la población y ocurre en mujeres en edad reproductiva. Durante el embarazo, a veces afectan negativamente el desarrollo del niño y es un momento más peligroso para las mujeres debido al riesgo de recaídas, aumento de adicciones, suicidio e infanticidio. La enfermedad produce disfuncionalidad puede conducir al desempleo, trayendo consigo los riesgos biológicos y psicosociales⁴⁹.

2.8 Genes latentes, predisposición genética y enfermedades mentales.

Según, Lanzerath D.⁵⁰, cada vez se están llevando a cabo más estudios que investigan la relación entre las predisposiciones genéticas y la probabilidad de desarrollar enfermedades mentales. Estas predisposiciones genéticas se identifican como factores de riesgo para la manifestación de enfermedades como la esquizofrenia, los trastornos bipolares, la depresión, así como los trastornos de ansiedad, el autismo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁵⁰.

Al mismo tiempo, de los factores genéticos, existen muchos otros factores que desempeñan un papel en el desarrollo de una enfermedad. También del daño biológico, como las influencias tóxicas durante el embarazo, los factores ambientales y sociales igualmente tienen una gran importancia⁵⁰.

Se ha demostrado que las experiencias formativas en la infancia, como los traumas, así como ciertas formas de estrés cotidiano, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Las variaciones genéticas en sí mismas no son la enfermedad, de lo contrario todos estaríamos enfermos⁵⁰.

Sumado a lo anterior, Stevens J et al⁵¹, mencionan que la interacción entre estos factores influye en muchos aspectos del desarrollo humano y la enfermedad por lo que es crucial comprender cómo nuestros genes responden al medio ambiente para controlar la salud, la enfermedad, y esto representa uno de los desafíos principales en la genética humana contemporánea.

Diversos procesos epigenéticos afectan la estructura de los cromosomas y la accesibilidad del ADN a la maquinaria enzimática que regula la expresión génica⁵⁰. Una forma importante de mecanismo epigenético que parece ser la base de la interacción con otros factores dentro de los cuales destacan, los factores ambientales, la dieta, y nuestro genoma, es la modificación química del ADN. Una de las transformaciones más conocidas es la metilación de los residuos de citosina en el ADN⁵⁰.

Como se mencionó, una alteración en el ADN o el componente genético de un individuo predispone a una enfermedad mental, la unión de estas alteraciones sumado a la influencia de otros factores predispone aún más a un individuo. Además del daño biológico, como el resultado de influencias tóxicas durante el embarazo, los factores ambientales y sociales también son de gran relevancia⁵⁰. De igual manera, se ha comprobado que las experiencias formativas en la infancia, como los eventos traumáticos, así como diversas formas de estrés cotidiano, contribuyen al desarrollo de enfermedades mentales⁵⁰.

Los mecanismos involucrados en estas interacciones se atribuyen cada vez más a cambios en los patrones de modificaciones químicas que ocurren en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y las proteínas histonas que lo envuelven y empaquetan dentro de la célula. Estas modificaciones, en conjunto, se conocen como modificaciones epigenéticas, ya que, afectan al ADN sin alterar su secuencia. Los procesos epigenéticos han sido ampliamente implicados en el desarrollo humano y enfermedades, incluyendo trastornos mentales y su tratamiento⁵¹.

En esta revisión⁵¹, se centran principalmente, en una modificación epigenética específica del ADN y las histonas: la metilación de la citosina, conocida como 5-metilcitosina

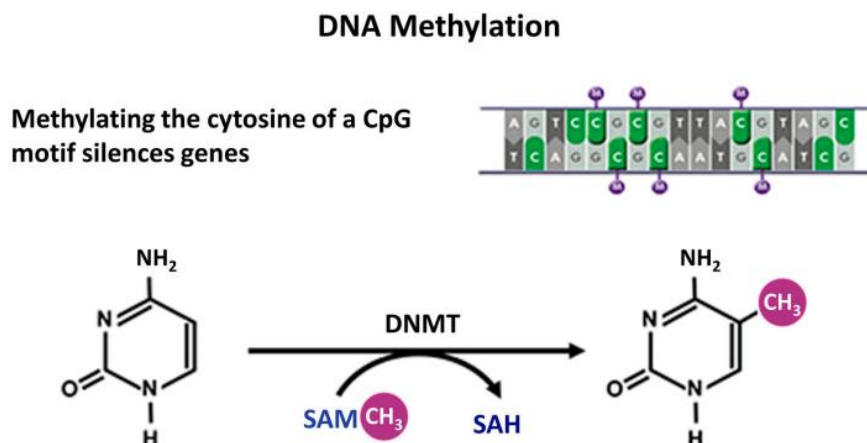
(5mC). La adición de un grupo metilo a la citosina resulta en la formación de 5mC, y este proceso desempeña un papel importante en la regulación de regiones específicas del ADN. La metilación de la citosina ocurre en el ADN genómico cuando se encuentra junto a guanina, formando un dinucleótido CG. Enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMT) reconocen estos dinucleótidos CG y añaden un grupo metilo a la citosina, convirtiéndola en 5mC. La metilación de residuos específicos de citosina en el genoma se correlaciona con cambios en la expresión génica.

Generalmente, la presencia de 5mC reduce la transcripción de genes al promover una estructura de ADN más compacta (cromatina) y al interferir con los factores de reconocimiento y proteínas necesarios para la transcripción. No obstante, es importante destacar que un aumento en la metilación también resulta en una mayor expresión génica⁵¹.

El patrón de metilación varía entre los diferentes tipos de células en un mismo individuo, lo que significa que la 5mC regular la actividad génica de manera específica en cada célula. Esto permite dirigir la expresión o el silenciamiento de genes específicos en células particulares y momentos específicos, lo que facilita una respuesta transitoria, reversible y rápida a estímulos ambientales. Por lo tanto, la metilación también desempeña un papel crucial en el crecimiento y desarrollo, los estímulos ambientales que afectan los procesos epigenéticos durante este período tienen una influencia significativa y duradera⁵¹.

En el esquema a continuación⁵¹ se muestra la metilación del ADN, un proceso en el cual la citosina se convierte en 5-metilcitosina mediante la acción de las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT). Esta modificación ocurre principalmente en las citosinas que están adyacentes a guaninas en el ADN⁵¹.

Figura 4. Metilación del ADN.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁵¹

La investigación de la metilación del ADN, una modificación química del ADN con un papel en los procesos de regulación de genes se está volviendo cada vez más popular en los estudios psicológicos. Es por esto por lo que Kumsta R⁵², del departamento de psicología de la Ruhr University en Alemania, enfoca toda una revisión en estas alteraciones. En esta revisión, se menciona que el campo de la epigenética adquiere especial relevancia en el ámbito de la psicología con el estudio pionero publicado por Meaney a principios del siglo actual. Se demuestra que las variaciones en los niveles de atención materna programan la respuesta al estrés en ratas, y estas diferencias, que se mantienen de manera estable durante toda la vida, son mediadas por modificaciones epigenéticas en un gen que desempeña un papel crítico en la regulación del estrés⁵².

Con respecto al genoma humano, en esta revisión se menciona como el someterse a factores de estrés durante el embarazo aumenta la posibilidad de sufrir alteraciones en el

ADN como lo es la metilación, y que esta metilación se mantendrá durante toda la vida del individuo y la misma continuará respondiendo a los diferentes factores ambientales a los que el individuo se exponga a lo largo de la vida⁵².

Se han realizado estudios que han investigado las asociaciones entre la metilación del ADN y los trastornos mentales, y se ha encontrado evidencia de procesos epigenéticos alterados en diferentes psicopatologías. Estos trastornos incluyen trastornos de la infancia y la adolescencia, depresión, esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer. Es significativo destacar que varios de estos estudios han utilizado muestras de tejido cerebral post mortem y han llevado a cabo análisis adicionales para caracterizar biológicamente los procesos relacionados con la metilación del ADN, lo que fortalece la interpretación funcional de las alteraciones observadas⁵²

Kumsta R⁵² menciona que existe un estudio que investiga las alteraciones epigenéticas como marcadores asociados a la terapia que se lleva a cabo en veteranos de guerra con trastorno de estrés postraumático (TEPT). Dado el papel del estrés en la etiología del TEPT y los hallazgos de la función alterada del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), se enfoca en dos genes que desempeñan una función regulatoria importante en el eje HPA: NR3C1 y FKBP5. Los pacientes reciben psicoterapia de exposición prolongada durante 12 semanas, y se toman muestras de biomaterial antes del tratamiento, después del tratamiento y después de un seguimiento de tres meses. La mitad de los pacientes muestran una respuesta a la terapia, mientras que la otra mitad aún cumplía con los criterios de diagnóstico de TEPT⁵².

Se observa que niveles más altos de metilación del ADN en NR3C1 antes del tratamiento se asocian con una menor gravedad de los síntomas de TEPT después del tratamiento y una reducción de los síntomas antes y después del tratamiento⁵². Los niveles de metilación del ADN en NR3C1 no cambian durante el curso de la terapia. Por otro lado, la metilación del ADN en FKBP5 muestra un cambio asociado con la respuesta a la terapia, con una disminución de los niveles de metilación en aquellos que responden a la terapia y un aumento en aquellos que no respondieron⁵². Este estudio piloto, que tuvo un tamaño de muestra pequeño (norte = 16), demuestra que los niveles de metilación del ADN de dos genes importantes en la regulación del estrés se utilizan como marcadores predictivos para el éxito de la terapia (NR3C1) y que los cambios en la metilación del ADN podrían estar asociados con el resultado del tratamiento (FKBP5)⁵².

Por otra parte, en un estudio realizado en niños de alrededor de diez años con trastornos de ansiedad y sometidos a terapia cognitivo-conductual, se investigan los mismos dos genes mencionados (NR3C1 y FKBP5). Encuentran que no había una asociación entre la metilación del ADN previa al tratamiento en ninguno de los sitios CpG de ambos genes y la respuesta al tratamiento, definida como un cambio en la gravedad del trastorno de ansiedad desde el inicio hasta el seguimiento. Además, no hay cambios en la metilación del ADN antes y después del tratamiento al considerar al grupo en su conjunto⁵².

Sin embargo, al examinar la respuesta a la terapia, encuentran una asociación significativa entre el cambio en la metilación del ADN en uno de los cuatro sitios CpG y el resultado del tratamiento para el gen FKBP5. En contraste con el estudio previo sobre TEPT,

se observa que una disminución en la metilación del ADN estaba asociada con una mayor reducción en la gravedad de los síntomas⁵².

Los autores del estudio también investigan la interacción entre el genotipo y la metilación del ADN en el resultado del tratamiento y descubren que el cambio en la metilación del ADN de FKBP5 solo se observó en individuos que tenían uno o más alelos menores (considerados como alelos de riesgo) de cinco polimorfismos de nucleótido único (SNP) en FKBP5. De esta manera, estudios anteriores también han demostrado una interacción gen-ambiente-metilación del ADN para el gen FKBP5, donde el trauma infantil se asocia con una disminución en la metilación del ADN en un locus diferente, lo que medió el efecto de la adversidad en la vida temprana sobre el riesgo de TEPT⁵².

Estos resultados sugieren que hay una influencia genética en la capacidad de respuesta diferencial a las influencias ambientales negativas y positivas, a través de cambios en la metilación de los ADN dependientes del genotipo⁵².

En otro estudio realizado en 115 pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP), se investiga el gen BDNF debido al papel del maltrato infantil en el desarrollo del TLP y los niveles alterados de la proteína BDNF en pacientes con TLP. Se evalúan los niveles de metilación del ADN de BDNF antes y después de un curso intensivo de terapia conductual dialéctica de cuatro semanas⁵².

Se encuentra, que los pacientes con TLP tenían niveles significativamente, más altos de metilación del ADN de BDNF en comparación con los controles. Además, se observa una

asociación positiva entre el número de categorías de trauma infantil experimentadas y los niveles de metilación del ADN⁵².

Después de la terapia, se observa un aumento en la metilación del ADN en aquellos que no responden al tratamiento, mientras que aquellos que contestan no muestran cambios significativos o experimentaron una disminución en la metilación del ADN cuando se considera la respuesta a la depresión⁵²

La esquizofrenia tiene una alta heredabilidad, lo que sugiere que los datos genéticos pueden ser útiles en la predicción del riesgo, diagnóstico y estratificación del tratamiento. Sin embargo, la genética no puede proporcionar una predicción definitiva del riesgo o un diagnóstico discriminativo debido a que la heredabilidad no es del 100%⁴⁴.

No obstante, la heredabilidad genética ha sido un buen parámetro de predicción de la enfermedad durante décadas. Se han identificado alrededor de 120 regiones cromosómicas que contienen alelos de susceptibilidad a la esquizofrenia, pero en conjunto solo explican aproximadamente el 3.5% de la variabilidad en la predisposición a la enfermedad. Se ha desarrollado un enfoque llamado puntuación del perfil de riesgo poligénico (RPS) para capturar una mayor parte de esta variabilidad⁴⁴.

Esto se ha evidenciado en los estudios con gemelos. Entre los loci que contienen variantes comunes asociadas significativamente, se encuentran el gen DRD2 (que codifica el receptor de dopamina D2), los componentes del receptor de glutamato (GRM3, GRIN2A y GRIA1, que codifican el receptor metabotrópico de glutamato 3 (mGluR3), GluN2A y GluA1, respectivamente), el gen SRR (que codifica la serina racemasa, una enzima

involucrada en la biosíntesis de un ligando del receptor NMDA) y una extensa región del cromosoma 6, que incluye el complejo principal de histocompatibilidad⁴⁴.

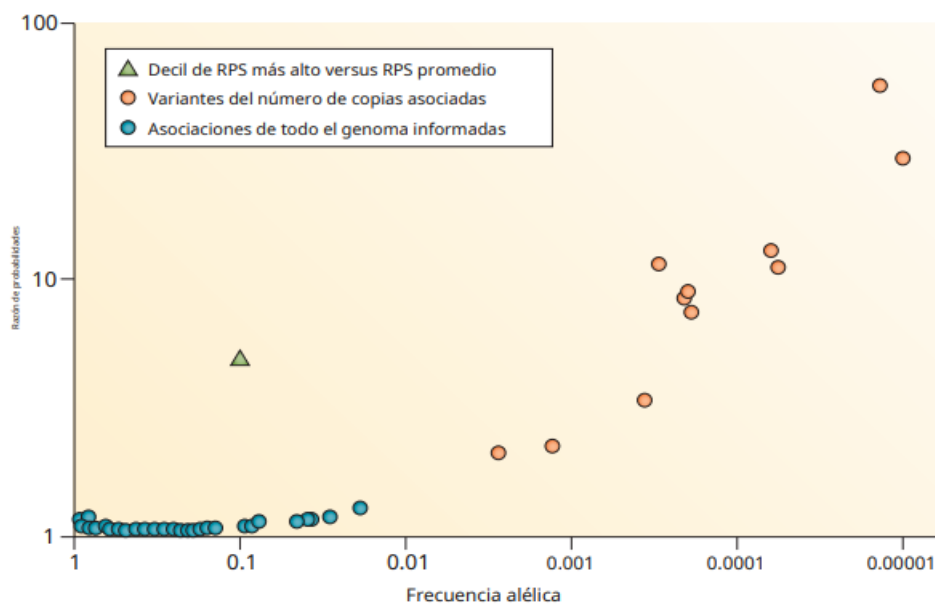
Cada uno de estos loci contribuye en forma mínima al riesgo individual, y las diferencias en la frecuencia alélica asociada al riesgo entre los casos y los controles son típicamente inferiores al 2%. Asimismo, no está claro cómo se traducen las señales genéticas en mecanismos moleculares. Hasta ahora, las asociaciones no explican los hallazgos post mortem ni cómo, o incluso si, las señales reflejan un cambio en la biología del gen involucrado en lugar de otro gen en el locus asociado⁴⁴.

Sin embargo, las asociaciones genéticas ofrecen pistas sobre los mecanismos moleculares subyacentes que están siendo investigados activamente mediante diversas estrategias biológicas y bioinformáticas. Por ejemplo, análisis en silicio multidimensionales de conjuntos de genes y vías de genes relacionados con variantes comunes y raras sugieren que los loci de riesgo de la esquizofrenia convergen en aspectos de la biología neuronal, la función sináptica, la señalización del glutamato y el calcio, las vías de desarrollo y los genes implicados en la respuesta inmunitaria⁴⁴.

En este momento, el RPS captura aproximadamente el 7% de la predisposición en poblaciones de ascendencia europea, pero su poder predictivo es aún menor en poblaciones no europeas. Se estima que el RPS, en ocasiones, abarca entre el 25% y el 33% de la predisposición, pero se requiere un mayor tamaño de muestra para lograrlo. Además, se están explorando mejoras potenciales mediante la inclusión de efectos interactivos, aunque hasta ahora no hay pruebas sólidas de dichos efectos en los análisis genéticos de la esquizofrenia⁴⁴.

En la figura cinco se presenta un gráfico que muestra el tamaño del efecto y la frecuencia de los alelos asociados a la esquizofrenia. Tanto el tamaño del efecto como la frecuencia de los alelos de riesgo poblacional se representan en una escala logarítmica. Los puntos de datos azules representan las asociaciones reportadas en el estudio más grande de asociación del genoma completo de la esquizofrenia. Los puntos de datos de color naranja representan variantes del número de copias que se consideran fuertemente asociadas con la esquizofrenia en la evaluación más extensa de esos datos hasta la fecha. Para comparar los efectos alélicos individuales con la puntuación del perfil de riesgo poligénico (RPS), se representa una estimación de la razón de probabilidades esperada para el decil más alto de RPS en comparación con el puntaje RPS promedio, se representa con un triángulo verde⁴⁴.

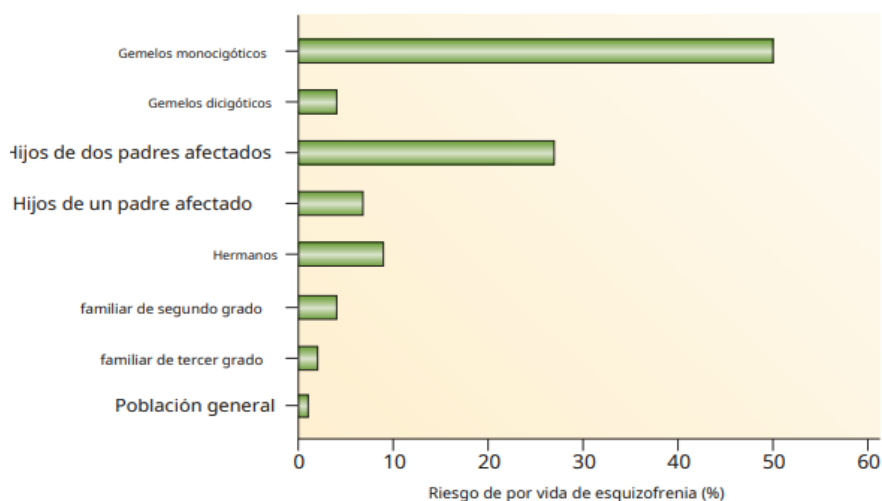
Figura 5. Efectos alélicos de riesgo poblacional.



Fuente: Imagen tomada de la referencia ⁴⁴

El gráfico de la figura seis es una representación sobre el riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida en familiares de personas con esquizofrenia, el cual, ha sido estudiado en varias categorías de parentesco. Las estimaciones de riesgo en la población general, así como en hermanos, parientes de segundo grado y parientes de tercer grado, se basan en datos recopilados y presentados en una referencia específica. Los hijos de padres afectados tienen un riesgo más alto, y este riesgo varía según el grado de parentesco genético, siendo más alto en gemelos monocigóticos (idénticos) de individuos afectados. Los estudios utilizan criterios diagnósticos operativos explícitos para la esquizofrenia y se ha encontrado que el riesgo en gemelos dicigóticos (no idénticos) es mucho menor que en gemelos monocigóticos⁴⁴.

Figura 6. Influencia de la herencia familiar.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴⁴

Por otro lado, según Kumsta R⁵², para establecer un modelo de mediación que relacione la exposición con el riesgo de psicopatología a través de los niveles alterados de metilación del ADN, es necesario, que la exposición ocurra antes de la metilación del ADN. Según una revisión reciente, hasta el momento solo se han realizado cuatro estudios que examinan la metilación del ADN en relación con las exposiciones de riesgo y los resultados, de los cuales tres provienen del estudio longitudinal ALSPAC. Como ejemplo, un estudio donde investigan las asociaciones prospectivas en todo el epigenoma entre la metilación del ADN en la sangre del cordón umbilical y las muestras de sangre tomadas a los siete años, y el consumo de sustancias en la adolescencia, donde se demuestra que los sujetos con mayores niveles de metilación en el ADN son más propensos al consumo a edades más tempranas.

La metilación del ADN en 65 sitios CpG al nacer se encuentra asociada con un inicio más temprano del abuso de sustancias entre los consumidores y una mayor utilización durante la adolescencia. Estos sitios CpG en conjunto desempeñan un papel mediador en la influencia del tabaquismo materno durante el embarazo en el consumo de sustancias en los adolescentes⁵²

En resumen, se concluye que el componente genético y sus variaciones está altamente expuesto a cambios dependiendo del estrés al que el individuo se exponga durante su vida, e incluso existe evidencia de que estas alteraciones ocurren durante el embarazo de la madre y van en aumento o disminuyen en torno al ambiente que el sujeto se desenvuelva. También, la mayoría de la bibliografía revisada concuerda en que la genética, sumada a factores externos, predisponen al individuo a desarrollar enfermedades psiquiátricas. Por otra parte, los diferentes autores concuerdan en que estas alteraciones están mayormente asociadas con

el consumo de sustancias a edades más tempranas que las personas que no sufren ningún cambio en su material genético⁵².

2.9 Uso de la Marihuana Recreativa y Medicinal; sus Efectos en la Salud Mental

Cada día son más países en el mundo que intentan la legalización de la marihuana para usos médicos y para el consumo recreativo de personas adultas sin tomar en cuenta el daño que esta puede causar⁵³. La marihuana, también, la mezclan con alimentos (comestibles de marihuana) como por ejemplo bizcochos de chocolate, galletas o golosinas o beberse en forma de infusión como si fuera un té. Un nuevo método popular de consumo es fumar o comer distintas formas de resinas con alto contenido de THC. A esto se le llama consumo recreativo.

Pero qué sucede, según Uribe et al⁵⁴ en la investigación realizada indica que, el consumo de marihuana es un problema que perjudica a la sociedad, especialmente a los adultos jóvenes que se encuentran en desventaja. La marihuana es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo, y según información obtenida en diversas investigaciones, el consumo de cannabis produce implicaciones sociales y de salud contraproducentes⁵⁴. Entre los inconvenientes de salud y psicosociales que a veces ocasionan el consumo de cannabis, como posibles accidentes de tránsito, depresión, psicosis y problemas en el rendimiento académico, persisten alteraciones neuropsicológicas, que son parte importante de este malestar.

De manera similar, la memoria muestra cambios cuando se administra una sustancia. La evidencia sugiere que la memoria a corto plazo, la memoria procedimental, la memoria

de trabajo, el aprendizaje verbal y asociativo se ven afectados. Las contribuciones de investigación de autores muestran que el cannabis afecta gravemente la función ejecutiva, pero estos autores argumentan que los esfuerzos están relacionados con la dosis y enfatizan que cambia con el tiempo⁵³.

Sin embargo, varios estudios han demostrado que el consumo prolongado de cannabis asimismo provoca problemas cognitivos. Por lo tanto, existen interacciones entre el consumo crónico de cannabis y las deficiencias en la memoria, el aprendizaje, la concentración, la atención, el control de la atención, la flexibilidad mental, la fluidez verbal y la velocidad reducida. Precisión y latencia en el procesamiento de la información⁵³.

El consumo prolongado y repetitivo de cannabis, especialmente, si se inicia a una edad bastante temprana, provoca cambios neuropsicológicos muy importantes. Debido a que este es un período crítico del desarrollo, los compuestos del cannabis alteran el desarrollo del cerebro, su morfología, los circuitos sinápticos involucrados en los procesos cognitivos y más. El córtex prefrontal se ve especialmente afectado, ya que, aún está madurando en esta etapa, otras áreas dañadas son el córtex medial anterior, el córtex temporal y el cerebelo⁵³.

Sustaeta⁵⁵. menciona los efectos secundarios del cannabis están asociados con el desarrollo general del cerebro joven están todavía en desarrollo, lo que puede hacerlos particularmente vulnerables a los efectos en el cerebro asociados al uso del cannabis en el largo plazo.

El cannabis tiene muchas sustancias, su principal principio activo es el delta 956. más adictivo, lo que provocan cambios cognitivos, psicomotores y conductuales, el consumo de

estas sustancias en grandes dosis conduce a un cambio en el grado de actividad mental. Estos trastornos de adicción, psicosis; adicción y dependencia, es decir, trastornos del consumo o trastornos por consumo de cannabis. fumar cannabis en las funciones cognitivas (argumentación, funciones de memoria, capacidad de aprendizaje e idealización, etc.) prevalece, por regla general, para los niños mayores de cuatro años la personalidad a veces está marcada más que nada por problemas cognitivos, y A lo largo del estudio, se observa una disminución en la capacidad realizar operaciones mentales complejas, capacidad limitada para concentrarse, disminución de la capacidad para procesar información, deterioro de la memoria a corto plazo, reducción, flexibilidad intelectual y capacidad de aprender de la experiencia, reducción⁵⁵.

Pero en relación con la “marihuana medicinal” se sabe poco del efecto que tiene a largo plazo por su consumo, en las personas que son más vulnerables a causa de su salud o su edad, como los adultos mayores o los pacientes de cáncer, sida, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos. Es necesario tener el conocimiento si las personas cuya salud se ve afectada por una enfermedad o su tratamiento (como la quimioterapia) corren un mayor riesgo de sufrir efectos adversos por el consumo de marihuana⁵⁷.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

III. Marco Metodológico

La presente investigación es una revisión bibliográfica, es de tipo básica, de base exploratorio que corresponde un estudio descriptivo según Parreño²¹ se enfoca en responder características y permite descripciones sobre la incidencia en una población , grupos estructurados , incluyendo descripciones de propiedades químicas, como drogas, hormonas respondiendo a un problema o variable.

3.1 Fuentes de Información

En la presente monografía se utilizan fuentes de información primaria. Por ende, esta investigación bibliográfica se sustenta en artículos científicos, y bases bibliográficas basadas en estudios e investigaciones sobre la patología dual que se da en los sujetos que consumen cannabis y desencadenan o exacerban una patología psiquiátrica y sobre las estrategias médicas para su tratamiento. De esta forma, se utilizan Operadores Booleanos (citar a Sackaett) los cuales conectan las palabras de búsqueda para estrechar los resultados; los usados son: AND, OR, y NOT.

3.2 Criterios de búsqueda

La siguiente tabla muestra los criterios de búsqueda científicos utilizados en esta investigación.

Tabla 3. Criterios de búsqueda utilizados según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
1. Investigar a través de un análisis bibliográfico sobre como el uso de la marihuana en la adolescencia y adultez joven exacerba enfermedades mentales en personas con genes latentes	Cannabis , THC, marihuana y su consumo	Google Académico Scielo Pubmed Indian j Psychiatry Translational psyquiatry Childmind	2017-2023	Español/inglés
2. Determinar si existe relación entre el consumo de marihuana y la exacerbación de las enfermedades mentales en personas con genes latentes.	Trastornos psiquiátricos	Google Académico Scielo Pubmed Indian J Psychiatry Translational Psyquiatry Childmind	2017-2023	Español / Inglés

	Relación de toxicomanías y enfermedades mentales	Google Académico Scielo Indian J Psychiatry Translational Psiquiatry Childmind	2017-2023	Español / inglés
	Neurotransmisores, neurología , neurobiología humana	Google Académico Scielo Pudmed Indian J Psychiatry Translational Psiquiatry Childmind	2017-2023	Español / inglés
	Salud pública y plan de contingencia en relación con consumo libre de cannabis	Google Académico Scielo Pudmed Indian J Psychiatry Translational Psiquiatry Childmind	2017-2023	Español / inglés

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

En el presente apartado se da una descripción sobre los criterios de inclusión y exclusión que son utilizados para elaborar la presente monografía los cuales se detallan en la tabla

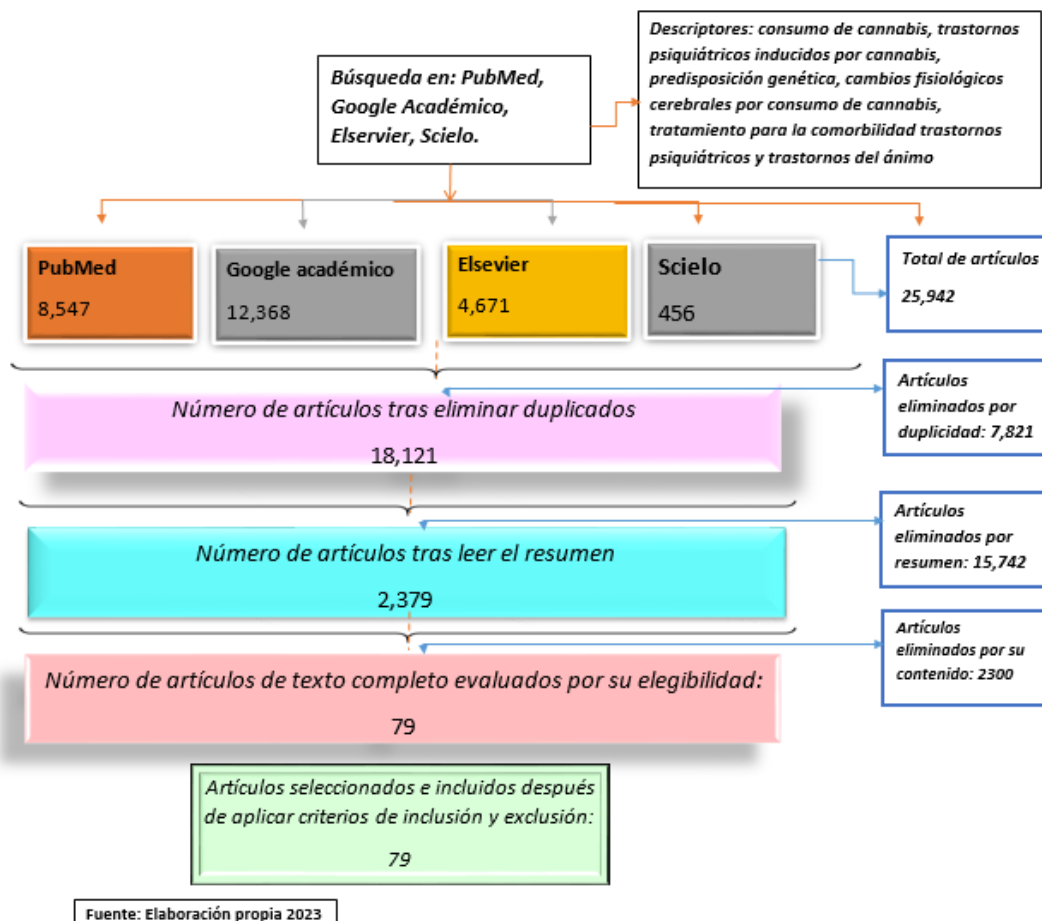
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos sobre el consumo de cannabis y su efecto sobre la salud mental.	Artículos sobre el consumo de cannabis y su asociación con otro tipo de patologías.
Artículos sobre estrategias de prevención y tratamiento para personas con enfermedades psiquiátricas asociadas al consumo de cannabis.	Artículos sobre prevención y tratamiento del consumo de todo tipo de drogas.
Artículos sobre estrategias de regulación aplicadas nacional e internacionalmente sobre la legalización del cannabis recreativo y medicinal.	Artículos sobre países que no rige una ley sobre legalización del cannabis.

3.5 Análisis de la información

En la búsqueda de información, se obtienen 25,942 resultados, en los idiomas inglés, español y alemán. Sin embargo, al eliminar duplicados y leer el resumen de cada artículo, se reduce el número de artículos a 18,121. Se excluyen aquellos que no cumplían con el objetivo del tema al ser artículos que abordaban otro tipo de población que no era de interés, patologías no relacionadas con los trastornos psiquiátricos, artículos que indican el uso de cannabis en un campo diferente, se logra reducir el número a 79. Estos se utilizan por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes, que además brindan información esencial para el desarrollo de esta monografía. Asimismo, se escogen de acuerdo con su relación al objetivo de la investigación, ya que, abordan aspectos importantes a destacar como la relación entre el desarrollo de enfermedades mentales con predisposición genética y el consumo habitual de marihuana. De este modo, las principales estrategias médicas para el tratamiento y el diagnóstico oportuno.

Figura 7 Análisis de la Información



Fuente: elaboración propia 2023

Tabla. 5. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
2	Revisión sistemática de estudios cohortes	4	9	17%
	Estudios cohortes prospectivos	5		
3	Revisión sistemática de estudios observacionales	4	4	7%
4	Estudios transversales	7	11	20%
	Estudios de enfoque mixto	4		
	Estudio analítico y ecológico			

	Estudio cuasi experimental			
	Epidemiológico transversal y cualitativo			
5	Revisión bibliográfica	30	30	56%
	Estudio de caso individual			
	Estudio geoespacial			
Total.....		54	54	100%

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

IV. Análisis de resultados

Después de revisar la literatura para la tesis, se han encontrado varias conclusiones. Primero, sobre los efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana en personas con predisposición genética; segundo, algunas características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana; tercero, estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

4.1 Resultados sobre los efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana en personas con predisposición genética

Uribe et al ⁵⁸ relaciona la importancia de la genética y uso de cannabis en trastornos mentales al explicar que los episodios psicóticos agudos, aunque son un trastorno multifactorial, se han implicado como causa principal en la disfunción del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato (NMDAR), lo que sugiere que los aumentos de dopamina son característicos de los episodios psicóticos.

Además, asociados, a factores ambientales, genéticos y sociales, consumo de alcohol y drogas con las drogas que tienen mayor impacto negativo en el desarrollo longitudinal de la enfermedad siendo el cannabis la droga más utilizada forma parte importante en los factores modificables de un trastorno psicótico, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas documenta que el THC produce inhibición del sistema NMDAR hasta el punto de que puede causar deterioro mental e incluso daño permanente al sistema nervioso en individuos genéticamente predispuestos aunque el consumo se diera en años anteriores. De

forma que se aportan de esta manera pruebas evidentes de que el uso de cannabis en personas con genes predisponentes representa un gran factor de riesgo la aparición de episodios psicóticos y esquizofrenia

Un estudio europeo mencionado, en esta investigación realizado por Schoeler et al ¹³ se expone que, los síntomas psicóticos agudos asociados al cannabis (CAPS) en personas que consumen cannabis (PWUC). Se encarga de evaluar las tasas de personas con CAPS que necesitaron ser vistos o tratados de emergencia, para realizar este proyecto recopilan información alrededor de cinco años desde el 2014 hasta el 2019 utilizando la Encuesta Mundial de Medicamentos conocidas por sus siglas en inglés GDS. La GDS es la encuesta en línea sobre medicamentos más grande a nivel mundial, por lo que logran obtener información valiosa sobre CAPS, en los cuales, tienen la aprobación ética escuelas importantes en Europa como El subcomité de ética Psiquiatría, Enfermería y Parteras en King College en Londres la Universidad De Nueva Gales del Sur, Universidad De Queensland.

Schoeler et al ¹³ utiliza ciertos parámetros para elegir la población de estudio de manera correcta que se inicia con dos preguntas claves las cuales son:

¿En los últimos 12 meses ha buscado tratamiento médico de emergencia después de su consumo de cannabis?

¿Alguna vez ha buscado tratamiento médico de emergencia después, del consumo de cannabis?

Si las personas marcan alguna de esas preguntas de manera correcta se solicita que especifiquen entre 19 síntomas cuáles habían presentado. Los participantes que en sus opciones escriben haber pasado por alucinaciones (ver, escuchar cosas) y paranoia se clasifican como de síntomas psicóticos agudos asociados al cannabis en personas que consumen cannabis o en siglas conocido como PWUC con CAPS. Para ser más específico el estudio, a este grupo seleccionado se pregunta ¿ Si alguna vez habían sido diagnosticados con una enfermedad mental? De esta forma, se conoce si tiene antecedentes de enfermedades mentales y el cannabis la exacerba. También, se consulta ¿Qué tipo de cannabis utilizan habitualmente? Así conocer si había relación entre ciertas formas de consumo con los CAPS. Se toman otras variantes para dividir como género , edad , país . convirtiéndose el estudio más grande realizado sobre cannabis y síntomas psicóticos.

Del mismo modo, sus resultados marcan una gran importancia a la investigación entre ella que la probabilidad de tener un CAPS es más probable si el consumo de cannabis empieza en adolescencia y puede darse antes de los 21 años dando comparación con las personas mayores de esta edad (Riesgo relativo, RR = 2,66) lo que se explica por falta de desarrollo cerebral que hay en esta etapa y la sensibilidad del desarrollo a los efectos psicómiméticos del cannabis. Se observa que el consumo de cannabis es más habitual en menores de edad con antecedentes de enfermedad mental, lo cual, éstos presentan posibilidades de tener un evento psicótico antes de los 21 por su inicio temprano con el cannabis. Schoeler et al ¹³ descubre que hay relación del uso de cannabis de alta potencia con los CAPS, 44% de los casos estudiados utilizan este tipo de marihuana de forma habitual o recreativa se coloca a Dinamarca el país en el que más consume esa clase de alta potencia.

El estudio destaca que la enfermedad mental tiene una asociación relevante con los CAPS. Las tasas son más altas en personas ya diagnosticadas con trastorno bipolar, ansiedad o depresivo, estos participantes ya con predisposición genética al tener la enfermedad tienen tasas de CAPS, según las estimaciones el riesgo aumenta, significativamente, en usuarios con un trastorno psicótico (RR = 14,01, riesgo absoluto = 1,69%), seguidos por aquellos con un diagnóstico de trastorno bipolar (RR,30), ansiedad (RR = 2,92) y depresión (RR = 2,68). Se comprueba que hay una vulnerabilidad en personas con enfermedades mentales a sufrir trastornos psicóticos exacerbando así su enfermedad¹³

Pérez et al ⁵⁹ se adentra en la genética y su relación con las enfermedades mentales explicando que se entiende que la mayor posibilidad de padecer esquizofrenia la tienen los familiares de primer grado del paciente (padres, hermanos o hijos), y el riesgo de desarrollar esquizofrenia ronda el 10%. Los familiares con mayor probabilidad de tener esquizofrenia eran gemelos idénticos (48 por ciento de probabilidad) y padres con esquizofrenia (46 por ciento de probabilidad).

Los familiares de segundo grado representan solo del 2% al 4%. Pero que al igual que existen factores genéticos que exacerbaban la enfermedad existen factores ambientales, los cuales tienen papel potenciador, modulador con variables en susceptibilidad genética, esto ha sido comprobado anteriormente, cuando niños sin antecedentes genéticos son adoptados por familias en las que convive alguna persona con un trastorno mental fondo y este aparece simultáneamente en ellos. Además, se confirma, que los factores ambientales tienen casi la misma relevancia que los genéticos. Sin embargo, la literatura indica que el rol de los genes

comparte mayor posibilidad de desarrollar enfermedad, esté aumentado si une con un desencadenante.

El estudio muestra evidencia, sugiere, que incluso si las personas portan genes que son precursores de la esquizofrenia, si no están expuestas a ciertos factores ambientales que son precursores de la enfermedad (como el uso de drogas, la educación o el estrés que experimenta una persona), los individuos con estos genes cuentan con menos probabilidades de desarrollar la enfermedad tienen esta enfermedad, ésta hasta podría mantenerse en estado latente.

También, el uso de sustancias es muy común en las personas con esquizofrenia, esto se ha convertido en la afección comórbida más frecuente asociada a esta patología mental. El cannabis es la droga más utilizada por personas que padecen esquizofrenia. Por lo cual se asocia por ser un desencadenante, recientemente se identifica al Delta9- THC en ser principio activo del cannabis con más poder para producir trastornos psicóticos ⁵⁹

La marihuana produce efectos neurotóxicos en el cerebro, se producen cambios relacionados mayormente con deficiencias cognitivas y con el aumento del riesgo de desarrollar problemas psiquiátricos. Existe alteración en el funcionamiento de las células cerebrales en todas las personas que consuman esta sustancia, siendo variable entre individuos la magnitud de estos y su conexión con efectos negativos.

El aumento de la producción de dopamina que realiza el cannabis en el cuerpo estriado crea una elevación artificial en el sistema cerebral responsable de asignar asociaciones de refuerzo. Un reforzador es un estímulo que, cuando se da con una conducta,

aumenta la probabilidad de que ocurra en el futuro. Los sistemas de evaluación de refuerzo tienen un conocimiento continuo de los estímulos relacionados con el consumo, lo que en última instancia conduce a una mayor búsqueda de estímulos relacionados con el empleo de la sustancia. Esto conduce a un mayor uso de la droga. Trae consigo una descompensación en el área estriada y parahipocampal lo que se refleja con pérdida de memoria⁵⁹

Pérez et al⁵⁹ escribe que de uno a cuatro usuarios de cannabis presenta un riesgo de vulnerabilidad incluyéndose aquí antecedentes de enfermedades mentales, por lo que el consumo de drogas es un factor de riesgo importante para un desarrollo temprano de esquizofrenia. Personas con genes latentes o predisposición genética de padecer la enfermedad y utilizan cannabis de alta potencia corren el riesgo de sufrir esquizofrenia 6 años más temprano que pacientes en su misma situación , que no han consumido cannabis en su vida .Su uso continuo está relacionado con una mayor frecuencia de ingresos y un aumento del tiempo de hospitalización, además de con mayores índices de recaídas, una menor adherencia al tratamiento prescrito, mayor tasa de desempleo, síntomas motores extrapiramidales, aumento de la agresividad y delincuencia y mayor riesgo de suicidio.

La relación de la salud mental y el consumo de sustancias como cannabis ha sido un problema importante en la actualidad, ya que se golpea a la salud pública, en 2014 una encuesta realizada por la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias encontró que 20,2 millones de adultos tenían un trastorno por uso de sustancias, 7,9 millones de los cuales tenían un trastorno de salud y un trastorno de salud mental. Creando consigo la necesidad de crear una investigación más a fondo en futuro es ahí donde nace este estudio que se centra en dos preguntas: ¿Cuál es el efecto del consumo de cannabis en el riesgo de

desarrollar el trastorno? ¿cuáles son los efectos del consumo de cannabis en los síntomas o el curso del trastorno? Se tomó de ejemplo el estudio longitudinal utilizado, Auther en 2015 que muestra el impacto del consumo de THC en la conversión de psicosis. En los criterios de elección de sujetos se tomaron riesgo genético alto, síndrome deterioro, breve síndrome psicótico, síntomas positivos atenuados se incluyeron 283 participantes en una edad media 18.3 años. En una evaluación de seguimiento realizada aproximadamente 17 meses después de la evaluación inicial, los investigadores encontraron que el abuso/dependencia del cannabis se asoció con un mayor riesgo de transición a la psicosis en aquellos con alto riesgo genético.⁶⁰

Un seguimiento de dos años de 182 personas con un riesgo particularmente alto de psicosis encontró que diversos grados de consumo de cannabis (es decir, uso frecuente, uso temprano y uso continuo) los consumidores de cannabis diarios se asociaron con una mayor posibilidad de tener psicosis usuarios. Sin embargo, especialmente en este grupo de riesgo particularmente alto, los usuarios de marihuana no tenían más probabilidades de desarrollar psicosis que aquellos que nunca habían probado la marihuana. Es necesario evaluar informaciones ecológicas para comprender las tendencias en el diagnóstico de psicosis y el consumo de cannabis a lo largo del tiempo. En definitiva, la evidencia disponible sugiere un aumento de resultados psicóticos relacionados con el consumo de cannabis.⁶⁰

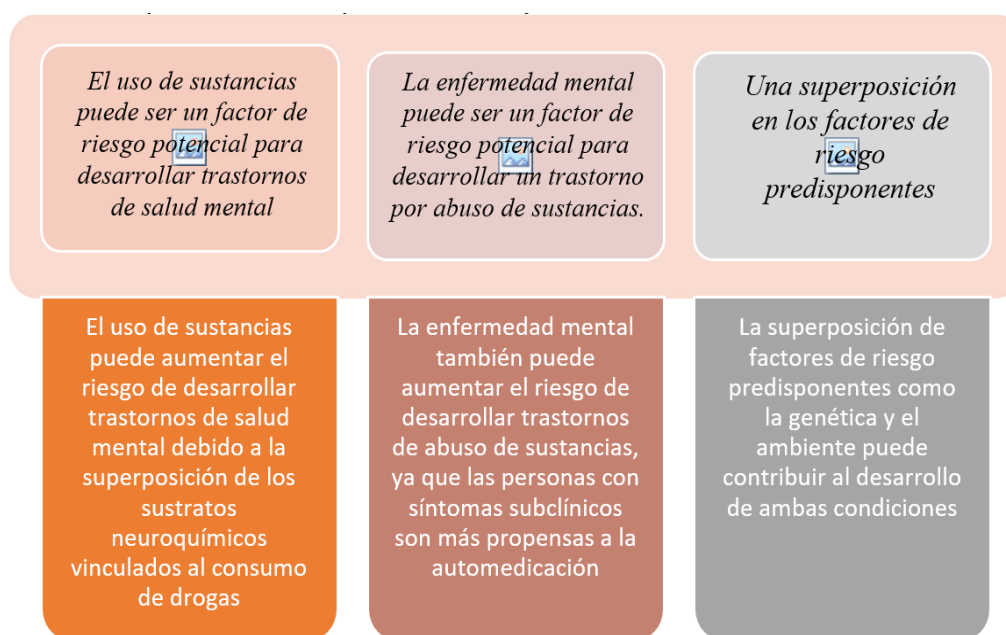
Los estudios de encuestas nacionales indican que las personas que padecen trastornos de salud mental suelen usar sustancias adictivas, y de igual manera, las personas que abusan o dependen de las drogas también suelen cumplir con los criterios de diagnóstico de trastornos de salud mental. De hecho, la encuesta que inspiró a este estudio reportó que casi

8 millones de adultos en Estados Unidos informaron sobre la coordinación del abuso de sustancias y trastornos de salud mental.⁶⁰

Este fenómeno se conoce como comorbilidad. Existen varias explicaciones para la comorbilidad del abuso de sustancias y los trastornos de salud mental.

Las tres hipótesis más exploradas incluyen:

Figura 7, Cuadro 1 (12-1) Comorbilidad en el abuso de sustancias y enfermedades mentales



Fuente: National Academies of Sciences, Engineering CBHSQ, 2015 ; OEDT, 2016 ; NID, 2011

Fuente: National Academies of Sciences, Engineering CBHSQ, 2015; OEDT, 2016 ; NID, 2011

Los estudios sugieren que las alteraciones neurobiológicas preexistentes pueden hacer que una persona sea vulnerable al desarrollo de trastornos por abuso de sustancias y

trastornos de salud mental. Aunque aún no se comprende por completo este fenómeno, se cree que la comorbilidad entre el abuso de sustancias y los trastornos de salud mental puede estar relacionada con una combinación de los escenarios propuestos. Es importante destacar que esta relación dificulta determinar la causalidad y/o la dirección de las asociaciones entre el consumo de sustancias y los resultados de salud mental. Este es un tema complejo que requiere de más investigaciones.⁶⁰

4.1.1 Consumo de cannabis y el curso o los síntomas de la esquizofrenia

National Academies of Sciences⁶⁰ encontró que los estudios sobre el efecto del consumo de cannabis en pacientes con trastornos psicóticos tienen datos mixtos. Algunos informan que el consumo de la droga empeora los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que otros no ven efectos. Los estudios tienen limitaciones, como ajustes variables por el uso de otras drogas, problemas en el diseño del estudio y confianza en autoinformes. Sin embargo, los estudios experimentales en humanos indican que el cannabis puede empeorar los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia. En cuanto a los síntomas negativos, la mayoría de los estudios informan o bien de la falta de asociación entre el consumo de cannabis y estos síntomas, o bien de una reducción de éstos en los consumidores de cannabis. En cuanto a la cognición, algunos estudios sugieren que los pacientes con trastornos psicóticos y antecedentes de consumo de cannabis tienen mejor rendimiento cognitivo en algunos dominios cognitivos que los pacientes con diagnóstico de trastornos psicóticos y sin consumo de cannabis. Los estudios tienen limitaciones en el ajuste variable por el consumo de otras drogas y la gravedad de los síntomas iniciales. Los datos parecen respaldar la conclusión de que el consumo de cannabis no empeora los síntomas negativos

en pacientes con trastornos psicóticos. Las revisiones sistemáticas indican resultados más homogéneos que los estudios primarios, aunque los primeros también tienen limitaciones.⁶⁰

Dos de las revisiones sistemáticas, en las que se basa el estudio unas limitaciones en su diseño, ya que, solo son transversales, ajustes variables realizados por factores de confusión como el consumo de otras drogas, diferentes definiciones y criterios de inclusión para los grupos de control que consumen y no consumen cannabis. En cambio, Donoghue y Doody (2012) se enfoca en estudios longitudinales en sujetos esquizofrénicos con y sin consumo comórbido. Este encuentra que quienes no consumían cannabis tenían un mejor rendimiento cognitivo, incluyendo aprendizaje verbal, memoria, atención y velocidad psicomotora, así como pruebas de factores cognitivos globales en comparación con quienes consumían cannabis. Los tres estudios revisados muestran efectos similares, siendo el estudio más grande que encuentra efectos más precisos con intervalos de confianza más estrechos. Las estimaciones del tamaño del efecto de los estudios van desde pequeñas a moderadas.⁶⁰

4.1.2 Casos sobre el consumo de cannabis y el curso o los síntomas de la esquizofrenia u otras psicosis en Costa Rica

Los episodios psicóticos agudos, aunque son un trastorno multifactorial, se han implicado como causa principal en la disfunción del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato (NMDAR), lo que sugiere que los aumentos de dopamina son característicos de los episodios psicóticos. Asociados, factores ambientales, genéticos y sociales, consumo de alcohol y drogas con las drogas que tienen mayor impacto negativo en el desarrollo longitudinal de la enfermedad siendo el cannabis la droga más utilizada forma parte importante en los factores modificables de un trastorno psicótico, el Consejo Superior de

Investigaciones Científicas documenta que el THC produce inhibición del sistema NMDAR hasta el punto de que puede causar deterioro mental e incluso daño permanente al sistema nervioso en individuos genéticamente predispuestos aunque el consumo se diera en años anteriores. Aportando de esta manera pruebas evidentes de que el uso de cannabis en personas con genes predisponentes representa un gran factor de riesgo la aparición de episodios psicóticos y esquizofrenia.

Costa Rica cuenta un estudio de gran valor realizado por Uribe et al 2 que relaciona el uso de cannabis con su primer episodio psicótico utilizando una muestra 80 casos y 160 controles de pacientes valorados por el Hospital Nacional Psiquiátrico el diseño de la muestra fue probabilidad bietápica estratificación por edad, se identificaron y estratificaron por edad los registros totales de pacientes con primeros episodios psicótico (PEP), se seleccionó una muestra aleatoriamente de cada estrato, el tamaño de la muestra fue proporcional al tamaño de cada estrato, un total de 80 casos y 160 controles, la relación es de dos controles por caso la relación entre dos controles por caso.⁵⁸

Los pacientes mayores de 18 años, sin límite superior de edad, género o país de residencia, fueron reclutados y diagnosticados clínicamente con PEP por su médico tratante, y los controles fueron seleccionados de la lista de pacientes. Para los pacientes diagnosticados con depresión en clínicas ambulatorias sin síntomas psiquiátricos, usaron solo los registros de pacientes almacenados en la base de datos. Los factores de exposición analizados correspondieron a las variables independientes estudiadas, pertenecieron al dominio sociodemográfico y se relacionaron con el uso de sustancias. El proceso de aprobación de este estudio comenzó en enero de 2016; Fue aprobado por el Comité de Ética Clínica de la

CCSS en agosto de 2016 y los datos fueron analizados desde agosto de 2016 hasta septiembre de 2016.⁵⁸

De los 80 episodios psicóticos, 47 (59%) fueron masculinos y 33 (41%) femeninos. En cuanto al estado civil, se encontró que 62 casos (77,5%) eran solteros, mientras que 125 (78%) de los controles ($p < 0,001$) y 14 (17,5%) estaban en pareja frente a 29 de los controles (56,8%).⁵⁸

Tabla 6. Distribución de la muestra de casos y controles, según características sociodemográficas durante el 2016

	<i>Casos (n=80)</i>		<i>Controles n=160</i>	
	<i>FA</i>	<i>%</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>
SEXO				
Femenino	33	41,25	82	51,25
Masculino	47	58,75	78	48,75
Total	80	100	160	100
EDAD				
13 a 18 años	25	31,3	26	16,30
19 a 24 años	17	21,3	48	30,00
25 a 30 años	16	20,0	28	17,50
31 a 37 años	9	11,3	20	12,50
38 a 43 años	6	7,5	18	11,30
44 a 50 años	0	0,0	0	0,00
51 a 56 años	5	6,3	12	7,50
57 a 68 años	2	2,5	8	5,00
TOTAL	80	100	160	100
ESTADO CIVIL				
Soltero	62	77,5	125	78,12
Casado	9	11,25	26	16,25
Unión Libre	5	6,25	3	1,875
Divorciado	3	3,75	4	2,50
Viudo	1	1,25	2	1,25
Desconocido	0	0	0	0
Total	80	100	160	100

Valores expresados en términos de Frecuencia Absoluta y Frecuencia Relativa (%). Fuente: REDES HNP 2017

Fuente: revista médica de costa rica y Centroamérica LXXIV (624) -, 2017

Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en el nivel educativo entre casos y controles ($p > 0,1$); Sin embargo, 9 (20,4%) casos eran analfabetos o no

terminaron la escuela primaria frente a 13 (14,8%) estudiantes. control, de los cuales el 60% tiene educación secundaria y el 19% superior.⁵⁸

Respecto a las variables relacionadas con el consumo de drogas (Tabla 2) Se distribuyeron los sujetos de estudio en relación con la sustancia que consumían 54 (67%) informaron uso diario de alcohol, 65 (81%) informaron fumar y 50 (62%) informaron uso diario de marihuana. En el caso del grupo control encontramos diferencia significativa ($p < 0.05$); 64 (40%) informaron uso diario de alcohol, 70 (44%) informaron fumar y 25 (16%) informaron uso diario de marihuana.⁵⁸

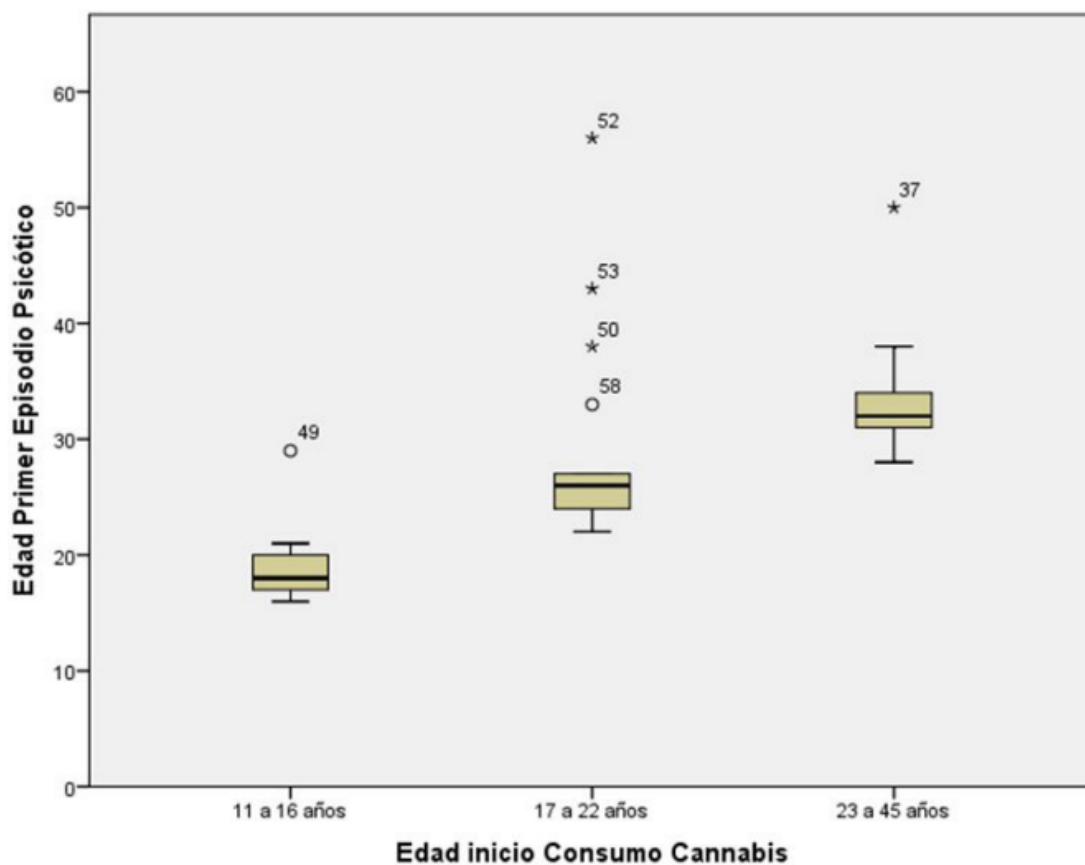
Tabla 7 Distribución de la muestra de casos y controles, según consumo de drogas licitas e ilícitas, durante el año 2016

	<i>Casos (n=80)</i>		<i>Controles n=160</i>	
<i>Consumo Alcohol</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>
Con consumo	54	67,5	64	40
Sin Consumo	26	32,5	96	60
Total	80	100	160	100
<i>Consumo Tabaco</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>
Con consumo	65	81,3	70	43,8
Sin Consumo	15	18,8	90	56,3
Total	80	100,0	160	100
<i>Consumo Cannabis</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>	<i>FA</i>	<i>%</i>
Sin Consumo	20	25,0	127	79,4
Consumo diario	50	62,5	25	15,6
Consumo semanal	8	10,0	5	3,1
Otros consumos	2	2,5	3	1,9
Total	80	100	160	100

Valores expresados en términos de Frecuencia Absoluta y Frecuencia Relativa (%). Fuente: REDES HNP 2017

Uribe et al ² pregunta a los pacientes cuándo habían iniciado su consumo, y muestra de esta manera que hay una relación entre la edad de inicio del consumo de cannabis y la PEP (Figura 2), los pacientes que comienzan a consumir cannabis entre los 11 y los 16 años tenían una edad media de su PEP de 19 años, mientras que, para los que empiezan entre los 17 y 22, su PEP lo tienen a una edad promedio de 27 años. El primer PEP se manifiesta alrededor de cuatro a ocho años después de inicio del consumo. ⁵⁸

Gráfico 1. Distribución de la muestra según, edad del primer episodio Psicótico, separado por Edad de inicio de Consumo de Cannabis, durante el año 2016.



Fuente: Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIV (624) -, 2017

Con respecto a la estratificación por sexo, la media de edad de inicio del PEP es menor en el grupo de los varones que en las mujeres, lo que sugiere el inicio más tarde de la sintomatología en mujeres, no obstante, los hombres adultos inician la psicosis antes que el grupo femenino, lo que resulta compatible con la investigación sobre este tema relacionado con la incidencia de PEP, se efectúa un estudio de seguimiento en Jerusalén y citado por Moore, en su revisión sistemática muestran los resultados estratificados por género y grupo etario, encuentran mayor incidencia en el grupo masculino con diferencias significativas en el análisis bivariado sexo-edad, los autores reportan que el sexo femenino en el grupo etario de cinco a nueve años, la incidencia es mayor que en varones, y en mujeres entre nueve y catorce años, pero es más frecuente en varones mayores de quince años que en mujeres, 60,6 x 100.000 habitantes por año, lo que sugiere que la psicosis comienza antes de la edad de quince en varones mayores de edad, en mujeres después de los 15.58.

Finalmente, con esta revisión realizada en Costa Rica en conjunto con el HNP se llega a la conclusión de que personas menores de 18 años presenta un mayor riesgo de sufrir un trastorno psicótico en comparación con aquellos que son mayores de edad, hay mayor incidencia en hombres que en mujeres. Asimismo, se encuentra, que el consumo diario de cannabis aumenta el riesgo de psicosis en nueve veces en comparación con los pacientes que no consumen cannabis diariamente, y que los pacientes que consumen esta sustancia tienen una edad más temprana de inicio de psicosis. Si el consumo diario de cannabis comienza durante la adolescencia, la edad de inicio de psicosis es aún más temprana. Se estima que el 51% de los casos de trastornos psicóticos podrían evitarse reduciendo o eliminando el consumo diario de cannabis, siempre y cuando este sea considerado causal.

4.1.3 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastorno bipolar o manía?

Los datos obtenidos de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC) se encontró que el riesgo de diagnóstico de trastorno bipolar en el último año era alto en consumidores habituales de cannabis sugirieron que el riesgo podría deberse a un aumento en las características psicóticas en los consumidores frecuentes de cannabis, pero necesitaban más investigación. En general, se necesita más información sobre los posibles mediadores que podrían explicar la relación entre el consumo de cannabis y la incidencia de trastornos bipolares, así como sobre si el uso de otras sustancias como el alcohol o la nicotina podría jugar un papel en este riesgo.⁶⁰

Arias et al⁶¹ comenta que los pacientes de Trastorno Bipolar que consumen cannabis tienen más probabilidades de experimentar ataques mixtos y requieren hospitalización con mayor frecuencia durante el curso de la enfermedad. La comorbilidad del uso de sustancias fue una de las principales variables asociadas con la gravedad del episodio maníaco. Muestra que hay una prevalencia en el último año de 2.5% y de 6.3% de padecer trastorno bipolar por el uso de cannabis. El consumo también puede influir en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como en su papel etiológico, o al menos sugerir un papel provocador de la enfermedad, ya que acelera la edad de aparición de la enfermedad en comparación con los no consumidores. Se consideró que el consumo de THC es uno de los factores de riesgo para las tentativas suicidas en pacientes bipolares. Se observó una mejoría en la enfermedad en pacientes que cesaron el consumo de cannabis, comprobándose así que tiene un efecto negativo en la recuperación, tratamiento y funcionalidad de la enfermedad

4.1.4 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y la ideación suicida, los intentos de suicidio y el suicidio?

La evidencia publicada por National Academies of Sciences, Engineerin sugiere que existe una relación entre el consumo de cannabis y un aumento en la ideación suicida, intentos de suicidio y un mayor riesgo de muerte por suicidio. Los estudios presentados muestran un efecto dosis-respuesta, donde el consumo intensivo de cannabis se asocia con un mayor riesgo de ideación suicida e intentos de suicidio. Al mismo tiempo, se encuentran diferencias de género en los estudios relacionados con la tendencia suicida y la muerte por suicidio, posiblemente debido a diferencias en la ubicación de las muestras del estudio o cómo se evalúan los datos. Es importante tener en cuenta que existen varias limitaciones en la literatura que atenúan estos hallazgos, como la falta de homogeneidad en la medición de la exposición al cannabis, la falta de controles sistemáticos para factores de riesgo conocidos y el corto período de observación. También hay diferencias en los análisis de dosis-respuesta y problemas de tamaño de muestra, lo que dificulta la generalización de los resultados.⁴

Campo et al ⁶² presento un estudio en el que analizo a 170 estudiantes que aseguran haber consumido alguna vez en su vida cannabis. Con el cual se observa que el consumo de cannabis durante la vida aumenta el riesgo de suicidio entre los estudiantes en Santa Marta, Colombia. Este hallazgo es consistente con investigaciones anteriores que muestran que el consumo de marihuana en adolescentes aumenta la probabilidad de informar sobre pensamientos, planes e intentos de suicidio. No obstante, no se ha informado que el consumo de marihuana esté asociado con el suicidio o posibilidad de suicidio. En la actualidad, no hay suficiente evidencia para explicar la relación entre el uso de drogas como la marihuana y la

probabilidad de suicidio. Como se indicó, existen varios modelos explicativos para medidas efectivas. Sin embargo, los efectos negativos para la salud mental del consumo persistente de cannabis, particularmente entre adolescentes y adultos jóvenes, no deben minimizarse.

El uso ocasional de marihuana generalmente se asocia con efectos adversos leves, incluidos algunos cambios cognitivos leves que aumentan el riesgo de accidentes al reducir el estado de alerta y la coordinación motora. En este sentido, el consumo ocasional de cannabis provoca ataques de pánico y síntomas psicóticos con los éstos si hay estudios que lo respaldan.

4.1.4 ¿Existe una asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de trastornos o síntomas depresivos?

Avilés et al ⁶³ realiza una investigación en la cual documenta que se ha aceptado que existe una alta comorbilidad entre la depresión y los trastornos por consumo de cannabis y que estos últimos se asocian con indicadores como menor satisfacción con la vida y cambios en el funcionamiento psicosocial, cognitivo y de salud. En este momento, los manuales de psiquiatría y psicopatología refieren la existencia de un síndrome que se encuentra íntimamente ligado con el consumo de cannabis el síndrome Amotivacional el cual se define como disminución de la capacidad de concentrarse, retener información o incapacidad de dominar material nuevo, combinado con apatía. Sin embargo, bibliografías y universidades expertas en estudios psiquiátricos entran controversia en las que afirman que, si existe un síndrome amotivacional transitorio producido por el consumo agudo de THC, no hay información que respalde que el síndrome crónico, sea producido por el consumo de cannabis.

Pacheco et al ⁶⁴ comenta en su estudio que consumo de cannabis a menudo se asocia con una motivación académica reducida, hay pruebas sustanciales que relacionan el consumo intenso y/o crónico de cannabis durante la adolescencia con un rendimiento académico más bajo, incluido un promedio de calificaciones más bajo en la universidad en comparación con el resto de población. Haciendo que haya un incumplimiento de las metas esperadas en la escuela intermedia y secundaria, lo que puede tener consecuencias futuras para conseguir el trabajo esperado, o expectativas puestas en el ámbito de la vida, como implicaciones financieras, asociando esto con sentimientos de frustración, pérdida de autoestima y tristeza, lo que indica depresión a largo plazo. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no logran controlar si la depresión está asociada con el consumo de la marihuana directamente.

El género también es un moderador plausible dados los efectos diferenciales registrados en el consumo de marihuana en hombres y mujeres. Pacheco et al ⁶⁴ comenta que en varios estudios se encuentra que el consumo de marihuana en adolescentes solo aumenta la depresión en los hombres. Al mismo tiempo, los usuarios de cannabis que ya están deprimidos experimentan una reducción de los síntomas depresivos con la abstinencia prolongada de esta, mientras que, los que comienzan, a consumir cannabis en edades muy tempranas tienen una reducción menor de los síntomas depresivos al suspenderla.

Esto sugiere que cuanto antes se inicie el consumo de la droga, más probable es que afecte la salud mental futura, pues, se induce a cambios neurobiológicos en esta etapa de desarrollo que pueden ser la base de estos cambios de comportamiento. Sin embargo, la investigación indica que hay mucha incertidumbre y mucha materia en que profundizar para confirmar si existe una relación entre el aumento de la depresión y el consumo de cannabis.⁶⁴

Adolescentes; abuso de sustancias; trastornos por consumo de sustancias (5)

Tena et al ⁶⁵ explica que los trastornos por consumo de sustancias, así como otros trastornos mentales, son frecuentes y a menudo duraderos, y muchos se presentan en la vida temprana. A pesar de esto, se les ha prestado menos atención a estos padecimientos en niños y adolescentes que en adultos, aunque son la principal causa de discapacidad en adolescentes. Por lo tanto, el abuso de sustancias en los jóvenes menores de 24 años es un problema muy importante a nivel mundial en cuanto a la salud pública.

Diferentes organismos públicos y privados han invertido esfuerzos para estudiar este creciente fenómeno de la salud y la bibliografía científica ha documentado asociaciones entre el consumo nocivo de sustancias de abuso y otros problemas biopsicosociales. Entre los problemas más comúnmente asociados con el consumo de sustancias en la bibliografía científica están las lesiones y accidentes que pueden causar discapacidad o incluso la muerte, (factores como dejar la escuela, tener dificultades en el trabajo, la violencia en el hogar, comportamientos antisociales, eventos traumáticos y otros trastornos mentales como la ansiedad, la depresión y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, pueden influir en la salud mental de una persona) la ideación y conducta suicida, la conducta sexual de riesgo y el consumo intravenoso de sustancias que aumenta el riesgo de contagio del VIH, el VHB y el VHC, complicaciones vasculares, daño hepático, distintos tipos de cáncer y en las adolescentes embarazadas que consumen drogas, surgen alteraciones congénitas, como teratogénesis y síndrome alcohólico fetal. ⁶⁵

Componente neurobiológico: En la adolescencia, surgen cambios importantes en el sistema nervioso, que incluyen tanto el crecimiento como la maduración neuronal. Estos

cambios están asociados con la mielinización de las áreas del sistema nervioso central, lo que garantiza un aumento en la eficiencia de la transmisión de las neuronas, así como la eliminación selectiva de conexiones innecesarias en la corteza prefrontal y temporal. Es importante tener en cuenta que los adolescentes sufrir vulnerabilidades a trastornos mentales si consumen alguna droga ilícita. ⁶⁵

En los centros de tratamiento se ha reportado que entre el 61% y el 88% de los adolescentes con problemas de consumo de sustancias presentan comorbilidad con trastornos psiquiátricos. En estos pacientes, se observa una mayor prevalencia de trastornos externalizantes (como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno disocial) en comparación con los trastornos internalizantes (trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad). ⁶⁵

En estudios sobre diagnóstico por imágenes cerebrales, se ha observado que los escolares consumidores habituales de cannabis a largo plazo presentan peores resultados cognitivos y grandes disminuciones de la perfusión en las tomografías (en comparación con los no consumidores, también, que existe una diferencia en los efectos del consumo de cannabis en distintos sexos, donde los consumidores masculinos tienen una mala memoria y dificultad para reconocer objetos, mientras que, las mujeres tienen más problemas de atención y afectación en funciones ejecutivas. Estas diferencias persisten independientemente de la edad, coeficiente intelectual, consumo de alcohol y nicotina, humor y síntomas de ansiedad, estabilidad emocional y comportamiento compulsivo. ⁶⁶

Para comprender completamente los efectos a corto y largo plazo de la marihuana en la salud mental, se requiere más investigación, según el análisis del Instituto Nacional sobre

el Abuso de Drogas de Estados Unidos(NIDA)⁶⁷ sobre la relación entre el consumo de marihuana y las enfermedades mentales. Existe evidencia que relaciona el consumo de marihuana tanto con el empeoramiento de los síntomas en quienes ya padecen estos trastornos como una aparición más temprana de psicosis en quienes tienen una predisposición genética⁹. Asimismo, el consumo de cannabis está relacionado con otros trastornos psiquiátricos y pensamientos auto destructivos, incluido el comportamiento suicida, aunque la evidencia no es tan sólida⁶⁷.

De acuerdo con la bibliografía consultada, se requiere un estudio adicional para comprender mejor la conexión entre el uso de marihuana y los signos y síntomas de los trastornos mentales, así como para identificar las variables que influyen en esta relación⁹. Están involucradas una serie de variables, incluida la cantidad y la frecuencia del consumo de drogas, la potencia del producto de cannabis (según lo determinado por el contenido de THC), el tipo de producto utilizado, la edad a la que se inicia el consumo y otras variables

Sin embargo, la investigación demuestra que el consumo de marihuana está relacionado con un mayor riesgo de trastornos psicóticos de aparición temprana en personas que igualmente tienen otros factores de riesgo, como antecedentes familiares⁶⁷. Al mismo tiempo, existe evidencia convincente que conecta el uso de marihuana con ideas y acciones suicidas en adolescentes y ex militares en los Estados Unidos⁶⁷.

De igual forma, Ibañez et al⁶⁸, exponen la estrecha relación de la comorbilidad existente entre los trastornos del ánimo (TA), y los trastornos del uso de sustancias (TUS).

Tabla 8. Prevalencia de comorbilidad entre trastornos del ánimo (TA) y trastorno por uso de sustancias de acuerdo con distintos estudios.

COMORBILIDAD	PREVALENCIA
TUS en pacientes con TDM	
Consultantes por TDM, presentaban previamente TU OH	40% ¹⁴
Consultantes por TDM, presentaban una dependencia OH	21% ¹⁴
Consultantes con dependencia OH, sin historia de TDM	±10% ¹⁴
TUS en ptes Trastorno afectivo bipolar (TAB)	
Pacientes TAB, prevalencia de cualquier TUS	36,6 ¹⁵ a 56,1% ⁴⁴ 60,7% en TAB 1, 48,1% en TAB 2 ⁴⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TU OH previo	58% ¹⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TU drogas previo	37,5% ¹⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TUS previo	48% ¹⁶
Riesgo de TUS OH en pacientes TAB vs pob. gral.	10 veces mayor ¹⁵
Riesgo de TU otras sustancias en ptes TAB vs pob. gral.	8 veces mayor ¹⁵
Riesgo de TUS en espectro bipolar vs pob. gral.	4,5 veces mayor ¹⁵
Riesgo de TUS en bipolar subumbral vs pob. gral.	3,4 veces mayor ¹⁵
Riesgo de dependencia OH en TAB 1 vs pob. gral.	12,1 veces mayor ¹⁵

Fuente: Imagen tomada de la referencia⁶⁸

4.2 Resultados sobre características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana en personas con genes latentes.

4.2.1 Cambios neurobiológicos, cognitivos, y fisiológicos que se producen por el uso de cannabis.

En un estudio, publicado en NIDA⁶⁹, muestra que, el efecto del consumo de cannabis durante el embarazo produce alteraciones en los recién nacidos y que se asocia con el desarrollo de la enfermedad en el futuro. El estudio señala que el consumo materno de alcohol y el tabaquismo parecen tener menos efecto sobre el peso fetal que el consumo de marihuana⁶⁹.

Se han encontrado evidencia de relevancia de que el consumir marihuana durante el desarrollo provoca cambios a largo plazo en el cerebro, o incluso cambios permanentes, en estudios con animales y un número creciente de estudios en humanos⁷⁰. Cuando se trata de ciertas tareas de aprendizaje y memoria más adelante en la vida, un estudio con ratas las cuales son expuestas al THC antes del nacimiento, poco después del nacimiento o durante la adolescencia muestran dificultades significativas¹². Este deterioro cognitivo cambia el sistema de recompensa, haciendo más probable que los sujetos intenten autoadministrarse otras drogas, como heroína o cocaína, cuando surja la oportunidad⁷⁰.

Una investigación de imágenes sobre cómo el cannabis afecta la arquitectura del cerebro humano obtiene resultados contradictorios⁷⁰. En comparación con los no consumidores, algunos de estos estudios han revelado que los consumidores adolescentes habituales de marihuana tienen una mayor conectividad a regiones cerebrales particulares involucradas en funciones ejecutivas como la memoria, el aprendizaje y el control verbal y que el daño está asociado con la pérdida de volumen. Otras investigaciones no han descubierto variaciones estructurales apreciables entre los cerebros de los fumadores y no usuarios de marihuana⁷⁰.

A pesar del grado y la duración del deterioro dependen de una serie de variables, incluida la edad a la que la persona comienza a consumir la droga, la cantidad consumida y la duración del empleo, y la genética superpuesta de cada individuo. Por otro lado, se han encontrado dos estudios longitudinales considerables que sugieren que el consumo de marihuana causa un deterioro funcional en las capacidades cognitivas⁷⁰.

El estudio Coronary Artery Risk Development in Young Adults, que sigue a casi 4000 adolescentes durante 25 años hasta la mitad de la edad adulta, encuentra que la exposición acumulada a la marihuana durante la vida está relacionada con puntajes más bajos de memoria verbal, pero no con otras habilidades cognitivas como la velocidad de procesamiento o la función ejecutiva. Incluso después, de sacar a los usuarios actuales del estudio y controlar factores de confusión como la demografía, el consumo de alcohol o drogas y otros trastornos psiquiátricos como la depresión, el efecto seguía siendo considerable y significativo⁷⁰.

En un amplio estudio longitudinal realizado en Nueva Zelanda, se descubre que el consumo frecuente de marihuana a partir de la adolescencia estaba relacionado con una pérdida media de coeficiente intelectual de seis a ocho puntos a mediados de la edad adulta⁷⁰. Significativamente, en ese estudio, los usuarios de marihuana que consumen mucho la droga durante la adolescencia y dejan de usarla en la edad adulta no recuperan los puntos de coeficiente intelectual que habían perdido. Los grandes consumidores de marihuana que empiezan a hacerlo de adultos no pierden ningún punto de coeficiente intelectual⁷⁰.

Estos resultados sugieren que la marihuana tiene el mayor impacto a largo plazo en las personas jóvenes cuyo cerebro está todavía estableciendo conexiones nuevas y madurando de otras formas. Se sabe que el desarrollo adecuado de las sinapsis, las conexiones entre las neuronas, durante las etapas formativas del desarrollo del cerebro está significativamente, influenciado por el sistema endocannabinoide⁷⁰. Se ha propuesto un papel similar para este sistema durante la maduración de las conexiones neuronales durante la adolescencia. Este puede ser un mecanismo por el cual el consumo de marihuana durante la

adolescencia provoca sus efectos a largo plazo, si investigaciones futuras confirman los efectos del consumo de marihuana sobre la función cognitiva o el coeficiente intelectual⁷⁰.

Por otra parte, los resultados de dos estudios longitudinales prospectivos de gemelos no apoyan la teoría de que exista un vínculo entre el consumo de marihuana y la disminución del coeficiente intelectual¹². Lo anterior porque entre los años preadolescentes (de nueve a doce años antes del uso) y la adolescencia tardía y el comienzo de la edad adulta (de 17 a 20 años de edad), los consumidores de cannabis demuestran una disminución notable en la capacidad verbal (equivalente a cuatro puntos de CI) y conocimientos generales⁷⁰.

Si bien no hay una diferencia notoria entre los gemelos cuando uno consumía marihuana y el otro no, aquellos que la usarían en el futuro ya obtuvieron puntajes más bajos en estas medidas que aquellos que no la usan en el futuro lo que indica que la disminución del coeficiente intelectual observada puede no ser causada por el consumo de marihuana, sino por factores familiares comunes (como la genética o los antecedentes familiares), al menos durante la adolescencia⁷⁰.

Cabe señalar, sin embargo, que estos estudios son más cortos que el estudio de Nueva Zelanda y no examinan el impacto de la dosis de marihuana (es decir, uso crónico) o la aparición de un trastorno por consumo de cannabis; esto puede haber oscurecido un efecto que dependía de la dosis o del diagnóstico⁷⁰.

4.2.2 Características fisiopatológicas generales de la comorbilidad trastorno mental-trastorno por consumo de cannabis en personas con genes latentes.

A manera de ejemplo, Feingold et al⁷¹, mencionan que la correlación entre el consumo de cannabis y la depresión es cada vez más clara. Hay alguna evidencia que sugiere que el consumo de cannabis contribuye al desarrollo de la depresión, y de la misma forma, también, hay un fuerte apoyo a la relación opuesta, que establece que la depresión puede iniciar o aumentar el consumo de cannabis. No hay evidencia de estudios observacionales o epidemiológicos de que el consumo de cannabis tenga un impacto beneficioso a largo plazo en la progresión o los resultados de la depresión. Existe evidencia de una posible correlación genética que causa comorbilidad⁷¹.

Los autores subrayan que biológicamente, estudios neurológicos, endocrinos, y de imágenes, demuestran que existe una alteración en los sistemas Frontal y límbico asociado con la respuesta al estrés y los sistemas de recompensa. GABA, la dopamina, el glutamato y el estrés oxidativo, son el factor en común en esta comorbilidad⁶⁸. Asimismo, se demuestra como ambas entidades son directamente proporcionales, de manera que, un TUS predispone a cuadros anímicos, como el aislamiento social, el desempleo, entre otras situaciones que produce un TAS, desencadena a un consumo de sustancias⁶⁸

Dentro de la bibliografía revisada, cabe resaltar un artículo donde se estudia la asociación entre el inicio del consumo de marihuana a edades tempranas y su relación con la aparición de trastornos psiquiátricos. Autores definen el inicio temprano en edades comprendidas entre los catorce y quince años. En este artículo se analizan once estudios longitudinales de los cuales, se concluye que el riesgo de psicosis era mayor para quienes

comienzan a edades tempranas, con un riesgo de trastorno psicótico que aumentó 2,5 y 4 veces. Además, otros estudios que también relacionan el consumo de cannabis en la adolescencia con la aparición de episodios psicóticos también apoyan esta teoría⁴. Por tanto, el inicio temprano del consumo lleva a una mayor exposición. Los autores han encontrado que el riesgo va a aumentar cuando el número de usos supera los 50⁷².

Sin embargo, el consumo de cannabis no parece ser la causa necesaria. Los autores revelan que la marihuana aumenta la vulnerabilidad genética del sujeto frente a otros factores de riesgo ambientales. De la misma forma, otra revisión sistemática muestra la hipótesis de que la exposición a la marihuana en adolescentes conduce a alteraciones inmunológicas que causan una vulnerabilidad latente a sufrir trastornos psiquiátricos⁷².

La capacidad de sacar conclusiones definitivas sobre los efectos duraderos de la marihuana en el cerebro humano a partir de estudios anteriores a menudo está limitada por el hecho de que los participantes del estudio consumen varias drogas, y por lo general hay datos limitados sobre la salud o el funcionamiento mental de los participantes antes del estudio¹⁴. Los Institutos Nacionales de la Salud están financiando el estudio Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD), un importante estudio longitudinal que se extiende durante una década y se realiza el seguimiento de una amplia muestra de jóvenes estadounidenses desde el final de la niñez (antes del primer consumo de drogas) hasta los primeros años de la adultez. El estudio utiliza la neuroimagenología y otras herramientas avanzadas para clarificar precisamente cómo y en qué medida la marihuana y otras drogas, solas y combinadas, afectan el desarrollo del cerebro⁷².

Un estudio llevado a cabo por CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), la Universidad de Cádiz y el Instituto de Investigación e Innovación biomédica de Cádiz, señala que el consumo de cannabis puede estar asociado a un mayor riesgo de desarrollar patologías psiquiátricas en personas con predisposición genética. Este estudio concluye que las células del neuroepitelio olfativo de los consumidores crónicos de cannabis muestran cambios similares a los observados en trastornos mentales como la esquizofrenia, y el trastorno de personalidad bipolar. Para el estudio in vitro de la fisiopatología de enfermedades mentales y nuevos tratamientos, este descubrimiento, puede ser de gran ayuda⁷³.

El estudio concluye que el análisis proteómico identifica hasta 65 proteínas que se expresan de forma diferente en las células del neuroepitelio olfativo de consumidores de cannabis y los sujetos no consumidores, y 19 proteínas implicadas en el desarrollo y la actividad del sistema nervioso reproducen en los consumidores de cannabis alteraciones que también se han descrito en trastornos mentales y patologías cerebrales como el síndrome de Di George, la esquizofrenia y el trastorno bipolar⁷³.

Es significativo subrayar la relación del sistema endocanabinoide con las vías gabaérgica, dopaminérgica, y glutaminérgica, la cual explica la fisiopatología de los trastornos del ánimo en sujetos consumidores de marihuana. Los autores mencionan que se han identificado cambios genéticos que pueden aumentar la predisposición a experimentar psicosis después del consumo de cannabis. Un ejemplo es el gen de la enzima catecol-O-metil-transferasa (COMT), que se encarga de la degradación de la dopamina y presenta un polimorfismo funcional llamado Val158Met. Este polimorfismo tiene dos variantes posibles

(G y A), que resultan en un cambio de aminoácido en la proteína (valina o metionina, respectivamente)⁴.

Las personas que son homocigotas para la variante G (genotipo Val/Val) o heterocigotas Val/Met tienen más probabilidad de presentar síntomas psicóticos cuando consumen cannabis en comparación con aquellos que no lo consumen. Las dos formas de la enzima COMT mencionadas anteriormente degradan la dopamina más rápidamente que la forma presente en individuos homocigotas para la variante Met⁴.

Cabe enfatizar que el tetrahidrocanabidol o THC es la sustancia psicoactiva del cannabis, la cual, es un agonista cannabinoide. Su receptor cannabinoide está acoplado a la proteína G, este inhibe la adenilciclase y estimula la conductancia de potasio. Existen dos receptores CB1 y CB2, que como ya se mencionó, el CB1 está en el SNC e inhibe la liberación de acetilcolina, L- glutamato, GABA, noradrenalina, y dopamina⁵. Por su parte, el CB3 está en los tejidos del sistema inmunitario, que se encargan de la respuesta inmune e inflamatoria⁵.

El THC produce efectos neuropsiquiátricos por su unión a CB1 en el SNC. Produciendo estados de euforia, disminuye la ansiedad, disminuye el tiempo de reacción, disminuye la atención, la memoria a corto plazo, y la manera de percibir el riesgo⁵. Por ejemplo, en la esquizofrenia está alterada la actividad de la dopamina, el glutamato y el gaba, el THC actúa alterando estos neurotransmisores por su acción agonista con el CBD, además reduce el flujo sanguíneo en el hipocampo, lo cual también es parte de la patogenia de la esquizofrenia⁵.

Por otra parte, los autores enfatizan en los factores genéticos que pueden contribuir. La neuregulina 1 (NRG1) tipo IV es una proteína relacionada en el desarrollo del SNC y actúa en los receptores NMDA, el gen que la codifica es el gen de la NRG1 del cromosoma 8p. Su alteración produce la disminución de la materia gris y blanca, y aumento del volumen ventricular⁵.

En un estudio realizado en ratas, se demuestra que los que tenían la proteína NRG1 mutada tenían mayor sensibilidad a la acción del cannabis y desarrollan mayores picos de ansiedad. Si bien es cierto, los estudios en humanos no son sólidos, los datos obtenidos sobre la similitud de la NRG1 con un gen de sensibilidad a los cannabidoides, puede estar influyendo como un factor de riesgo⁵.

Además, se menciona en la bibliografía consultada que la serotonina (5-HT) media dentro de los mecanismos fisiológicos de la asociación entre los desórdenes mentales y el consumo de sustancias, y que existe evidencia de alelos de riesgo particulares para la adicción al cannabis. Estos hallazgos apuntan a una posible correlación genética que contribuye a la comorbilidad de la dependencia del cannabis y la depresión mayor⁷¹.

En un artículo consultado, titulado Cannabis y enfermedad mental: una revisión¹⁶ mencionan la hipótesis de la vulnerabilidad a la adicción. Los autores manifiestan que existen factores, como se han mencionado a lo largo de esta monografía; como la predisposición genética, los estados epigenéticos y la neurobiología de cada individuo, que lo predisponen no solo a una enfermedad psiquiátrica, sino a su coexistencia con un trastorno por uso de sustancias, entre estos un trastorno por consumo de cannabis, por sus siglas en inglés(CUD)¹⁶. Ellos afirman también, que el CUD y las enfermedades mentales son

altamente prevalentes juntas. Un ejemplo de esto es un estudio que describe como aquellos que son adictos al cannabis reportan más problemas de salud mental que los individuos que no consumen⁷⁴.

Fisiológicamente hablando, como se ha mencionado, el cannabis estimula los receptores CB1 alterando la función de la dopamina, la misma, se asocia con la experiencia hedónica positiva. Y a causa de estas características de intoxicación, el usuario psicológicamente se asocia con la droga y todo su contexto, de esta forma va iniciando un ciclo de refuerzo positivo y prominencia de incentivos. Sumado a lo anterior, los autores mencionan que si este sujeto se encuentra genéticamente predispuesto la transición de una entidad a la otra es altamente probable⁷⁴.

Estas disfunciones neurobiológicas, marcan el proceso inicial en el uso y la adicción a las drogas, donde se da una la transmisión de dopamina mesocorticolímbica que, en conjunto con las activaciones de otros neurotransmisores en regiones como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza frontal, que juegan un papel sumamente importante en la transición de un padecimiento psiquiátrico a un trastorno por consumo de cannabis, o incluso, la coexistencia de ambas al mismo tiempo⁷⁴.

4.2.3 Teoría de la vulnerabilidad de la adicción en pacientes con enfermedades psiquiátricas con genes latentes.

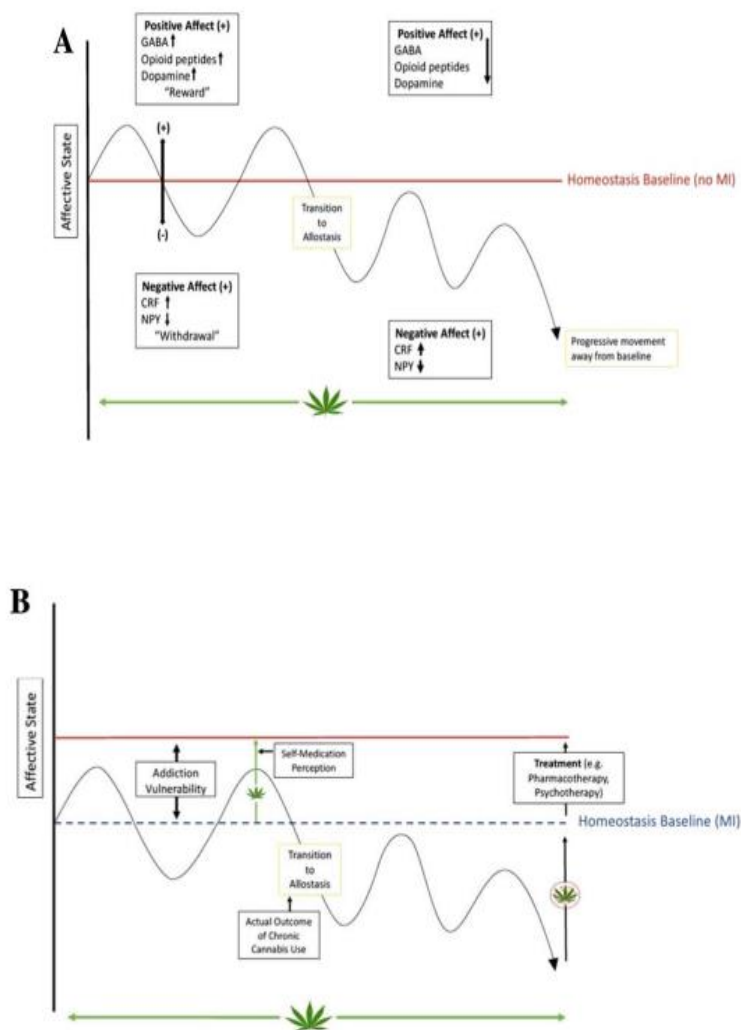
Según, la teoría de la vulnerabilidad de la adicción, una persona puede tener vulnerabilidades preexistentes que la hacen más susceptible a desarrollar una adicción. Hay una serie de cosas que predisponen, como la impulsividad, la predisposición genética, los

estados epigenéticos y la neurobiología superpuesta para que un individuo no solo desarrolle un trastorno por consumo de sustancias(SUD), incluyen un trastorno por consumo de cannabis(CUD), sino también una enfermedad mental. Los ejemplos contienen modelos de vulnerabilidad donde hay propensiones heredadas para CUD, que han sido respaldadas por investigación genética⁷⁴.

Los autores mencionan las vulnerabilidades compartidas, donde la presencia de una enfermedad mental en sí misma es un factor de vulnerabilidad para la adicción, ya que, si ya existiera un componente genético superpuesto y hablan de la heterogeneidad entre las comorbilidades¹⁶. Por ejemplo, la depresión y la ansiedad se han descrito como fuertes parámetros de predicción de sí el consumo regular de cannabis hará la transición a un CUD. Sin embargo, las personas que tienen un CUD son más propensos a desarrollar un trastorno mental debido a los cambios neurobiológicos que el cannabis produce⁷⁴.

En la figura a continuación, representa que, para consumidores de cannabis con enfermedades mentales, como se han desarrollado modelos de alostasis y susceptibilidad a la adicción. Los usuarios de cannabis que tienen una enfermedad mental (EM) (a) pasan del homeostasis a la alostasis, provocando cambios neurobiológicos que provocan una disminución constante de los efectos positivos del uso posterior en un esfuerzo por volver a los niveles de referencia. Existe un punto de ajuste más bajo para la homeometría hedónica positiva y negativa en personas con IM (b)⁷⁴.

Figura 8: Modelos de alostasis y vulnerabilidad a la adicción conceptualizados para consumidores de cannabis con enfermedades mentales¹⁶



Fuente. Imagen tomada de la referencia⁷⁴

4.3 Algunos resultados sobre estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

4.3.1 Prevención

De acuerdo con la bibliografía consultada, no hay evidencia sólida sobre métodos eficaces para combatir el uso de cannabis. Connor et al⁷⁵, señala que en algunos países donde la marihuana es ilegal hacen campañas en televisión o programas antidrogas, no obstante, no muestran ser muy eficaces sobre la población más vulnerable que son los adolescentes.

Y es que un meta análisis de programas de prevención primaria, reporta efectos modestos pero significativos en el consumo de cannabis¹⁸. El tamaño del efecto mediano comparativo es de 0,30. De 199 estudios, tiene efecto reductivo en el consumo en los estudios número 18, 194, 197, 198. Sin embargo, estos estudios cuentan con metodología débil, baja fidelidad, y poca validez en las medidas de resultado⁷⁵.

A pesar de que, se está investigando sobre nuevas estrategias sobre la prevención basadas en evidencia, de esta forma está aumentando el conocimiento sobre el tema. Conociendo más sobre lo que es efectivo y lo que se debe aplicar en intervenciones preventivas. En este informe de la OPS, se abordan intervenciones de amplia aplicación, pero sin pruebas sólidas de eficacia, como las campañas en medios de comunicación independientes o la información suministrada aisladamente para reducir el consumo de drogas en los jóvenes⁷⁶.

4.3.3 Evolución natural de los sujetos consumidores de cannabis

Algunos, autores indican, que en lo que respecta a los jóvenes, el consumo se da por un periodo limitado que concluye aproximadamente, entre los 27-29 años. Los consumidores crónicos que lo intentan abandonar y no lo logran en la mayoría de los casos buscan ayuda en los servicios de tratamiento. No obstante, muchas de las personas que cumplen criterios de dependencia dejan de consumir, muchos incluso sin tratamiento, y se ha observado que siguen sin cumplir criterios, años después⁷⁶.

El estudio VAHCS (Victorian Adolescent Health Cohort Study), que hizo un seguimiento durante cuatro años en usuarios cannabis dependientes, no cumplían criterios durante los cuatro años. Un estudio alemán, un 80% de usuarios dependientes estaban en remisión al cabo de 10 años⁷⁶.

4.3.4 Tratamiento

De manera que algunos, autores hacen énfasis en los tratamientos psicosociales para adultos con trastorno por uso de sustancias, como lo es la TCC (terapia cognitiva-conductual) y MET (Terapia de mejora emocional, gestión de contingencias, asesoramiento de apoyo social, educación sobre las drogas grupos de ayuda mutua. Existe Marihuana anónimos que es un grupo de ayuda mutua basado en los enfoques de 12 pasos⁷⁵.

Un metaanálisis donde se combina TCC y MET más el manejo de contingencias encuentra un tamaño del efecto general moderado de 0,44 a las catorce semanas de seguimiento en comparación con controles. Estos controles incluyen listas de espera, placebo

psicológico, entre otros. Los autores sugieren que las intervenciones psicosociales suelen marcar un resultado parecido a los obtenidos para la adicción al alcohol⁷⁷.

Por otra parte, los estudios han concluido que la TCC y MET tienen un resultado mayor cuando se aplican juntas a cuando se emplean por separado⁷⁷.

Terapia cognitivo-conductual(TCC) es probablemente la terapia más mencionada por los autores, es un enfoque de psicoterapia que enseña a las personas estrategias para identificar y corregir comportamientos problemáticos, con el objetivo de mejorar el control personal, detener el uso de drogas y abordar otros problemas que ocurren simultáneamente⁷⁵

Las técnicas de manejo de contingencias representan un método de tratamiento alternativo basado en el monitoreo regular del comportamiento objetivo que necesita modificación. Esta intervención tiene como propósito eliminar los reforzadores positivos asociados con el comportamiento, ya sea, a través de su presencia o ausencia⁷⁶.

La terapia de refuerzo motivacional (MET) es una intervención sistemática diseñada para provocar un cambio rápido en la motivación de un individuo. En lugar de tratar a la persona misma, la terapia moviliza los recursos internos de la persona para impulsar el cambio y alentarla a participar en el tratamiento⁷⁶.

Por otra parte, estudios han demostrado que aumentar la TCC o la MET, o combinar ambas junto con el manejo de contingencias ayudar a disminuir aún más la frecuencia del consumo. Los estudios, en su mayoría, que aplicaron el manejo de contingencias adyuvante tuvieron como resultado mejores tasas de abstinencia⁷⁶.

De esta forma, en comparaciones directas, la terapia cognitiva conductual y la terapia motivacional mejorada producen una disminución del 50 % en las medidas continuas de consumo de cannabis según comparaciones directas⁷⁷

Por otra parte, los autores indican que existen pocos estudios sobre el tratamiento contra el consumo de cannabis empleando el manejo de contingencias debido al costo y al poco entendimiento del enfoque⁷⁶.

Se obtienen resultados similares de una revisión sistemática realizada por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA). Se ha demostrado que el manejo de en conjunto con la terapia cognitiva conductual y la terapia de mejora motivacional junto con la terapia de contingencias se obtiene progreso en las tasas de abstinencia en este grupo. Al contrario de lo que se observa en la revisión de la OMS, la terapia motivacional mejorada por sí sola tiene resultados comparables a los de la psicoeducación. De manera similar, la combinación de terapia cognitiva conductual y entrevistas motivacionales fue beneficiosa en la revisión del EMCDDA sobre el tratamiento del consumidor adulto⁷⁷.

Por el contrario, las terapias motivacionales solas no demuestran un progreso significativo aplicado en los sujetos consumidores crónicos. En una revisión de ensayos que incluye a pacientes con diferentes trastornos por consumo de sustancias, teniendo en cuenta que el cannabis es la droga más citada, se descubre que las intervenciones familiares, en particular la terapia familiar breve dirigida, la entrevista motivacional y la terapia cognitiva conductual, inducen reducciones pequeñas pero significativas en el uso como motivo para ingresar al tratamiento⁷⁷.

Con respecto al manejo farmacológico, los antidepresivos bupropión, buspirona y atomoxetina resultan ineficaces en una revisión Cochrane de 2014, y no hay pruebas suficientes para respaldar la eficacia de otros fármacos terapéuticos potenciales como él. THC, la gabapentina y la N-acetilcisteína¹⁹. Al mismo tiempo, los autores recomiendan los agonistas de cannabidoides con un uso similar a los parches para nicotina, también los agonistas de opioides de acción larga, como metadona y buprenorfina. Estos tratamientos deben prescribirse individualizadamente, si se toman en cuenta las características del paciente y la frecuencia del consumo⁷⁶

Con respecto a la comorbilidad de enfermedades del ánimo y enfermedades por el uso de sustancias, no se halla evidencia disponible. Autores indican que la práctica clínica se sostiene en recomendaciones de expertos.

Se debe tener precaución con el uso de venlafaxina debido a que existen reportes de aumento en el consumo de marihuana. Con respecto al bupropión, puede empeorar síntomas de abstinencia⁶⁸

De esta manera, los autores enfatizan la ayuda de la terapia combinada para pacientes que sufren la comorbilidad que recibieron TCC asociado a tratamiento y muestran reducción en sus síntomas de sus padecimientos psiquiátricos⁶⁸.

Para efectos de esta revisión bibliográfica, se encuentra información sobre otras estrategias como la evaluación por laboratorio, pruebas genéticas, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética. Sin embargo, no se encuentra información reciente que respalde estos hallazgos, y la información consultada posee poca evidencia.

Y es que también, los autores concuerdan en que es importante abordar los aspectos sociales y laborales para lograr un tratamiento efectivo. Estos pacientes requieren confidencialidad debido a su propensión a la desconfianza y preocupación por ser castigados por su comportamiento ilegal. La estabilización aguda debe usarse para controlar los síntomas psicóticos, seguida de una fase de ajuste para persuadir al paciente de que es necesario un tratamiento, una estabilización prolongada para mantener la abstinencia y la remisión y, finalmente, la fase de rehabilitación para desarrollar habilidades y mantener la abstinencia a largo plazo. Es fundamental, tener en cuenta los efectos nocivos que tiene el consumo de marihuana en las personas que padecen esquizofrenia, lo que debe animar a la sociedad en su conjunto a adoptar una actitud responsable y de rechazo al consumo⁷⁷.

Con respecto al contexto nacional, se consultan sitios web de instituciones gubernamentales como el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia(IAFA)⁷⁸, e instituciones Privadas como el Costa Rican Treatment Center⁷⁹.

La posición de IAFA es más de orientación y educación con respecto al uso de cannabis, en su sitio web indican que en los últimos cinco años el IAFA atiende a 24039 personas consumidoras de cannabis. Para lo cual el Instituto sobre alcoholismo y Farmacodependencia IAFA dispone de catorce Centros de Atención Integral en Drogas, donde solicitan ayuda para tratar su problema de consumo tanto del cannabis como de otras sustancias psicoactivas⁷⁸.

Las estrategias médicas de las que se habla para abordar la adicción en ambos sitios web son la TCC y Met, mas, sin embargo, no muestran estrategias novedosas donde se haga un conjunto de varias técnicas como se ha mencionado que sería lo ideal y efectivo. Además,

según la bibliografía consultada, no existe evidencia de que en Costa Rica se aplique el uso de pruebas de imagen o de laboratorio para abordar una adicción. Tampoco existen estudios de evidencia realizados en el país donde se expone las estrategias disponibles en la actualidad para enfrentar esta entidad, tampoco sobre ensayos clínicos, ni sobre la implementación de nuevas estrategias. Los estudios de cannabis encontrados están mas enfocados en cómo usarlo medicinalmente , casi no se habla de sus efectos secundarios en la actualidad y su prevención y tratamiento parecen no estar claros todavía,.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V. Conclusiones y Recomendaciones

5.1 Conclusiones

Mediante un análisis exhaustivo de la literatura seleccionada para la elaboración de esta tesis, se concluye que el consumo de marihuana efectivamente es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades mentales, existe una mayor evidencia para el desarrollo de esquizofrenia y psicosis. Sin embargo, sí se encuentra una relación con el empeoramiento de síntomas de otras patologías psiquiátricas. Asimismo, un trastorno por consumo de cannabis puede coexistir con un trastorno mental e incluso, uno puede predisponer al otro. Por otro lado, un individuo que sufra de cualquiera de los dos ya tiene un componente genético superpuesto para desarrollar el otro trastorno. Por otro lado, las terapias psicosociales en conjunto son las más eficaces para el abordaje de esta entidad.

5.1.1 Resultados sobre los efectos sobre la salud mental derivados del consumo de la marihuana en personas con predisposición genética

1. Diversos estudios han demostrado que existe una clara relación entre el consumo de cannabis y los trastornos mentales, especialmente, los trastornos psicóticos y la esquizofrenia. Se ha comprobado que, en personas genéticamente predisuestas a estos trastornos, el consumo de cannabis representa un importante factor de riesgo para la aparición de episodios psicóticos y por supuesto, agrava la enfermedad. Además, se ha establecido que el uso continuo de cannabis está relacionado con un mayor riesgo de recaídas, un incremento del tiempo de hospitalización y una disminución de la adherencia a los tratamientos prescritos.

2. Existe una relación entre hombres y mujeres en la que es más probable que el género masculino sea más probable de presentar un síndrome psicótico por consumo de cánnabis que el femenino , también entre los factores importantes en la relación de uso de cannabis y psicosis, juega un papel importante ciertas características como el tipo de marihuana utiliza colocando a la alta potencia como la más susceptible a producirlos, la edad de consumo , mientras más joven inicie aumenta posibilidad de presentar síntomas psicóticos si tienen genes latentes, que otros en su misma situación que no consumen. Comprobándose así que hay fuerte relación entre el consumo y exacerbación de síntomas en personas predispuestas genéticamente a psicosis y esquizofrenia.

2. Los estudios presentados sobre el efecto del consumo de cannabis en pacientes con trastornos psicóticos tienen datos mixtos y tienen limitaciones. Sin embargo, se sugiere que el consumo de cannabis, casi siempre, empeora los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia, mientras que, no se encuentra asociación con los síntomas negativos. El consumo de cannabis influye en las manifestaciones clínicas del trastorno bipolar, su papel etiológico y su efecto negativo en la recuperación, tratamiento y funcionamiento de la enfermedad, también se logra relacionar su uso con la ideación suicida. Sin embargo estudios aun no logran relacionar el uso de cannabis con la depresión.

5.2 Conclusiones sobre características fisiopatológicas generales de las principales enfermedades mentales causadas por el consumo de marihuana en personas con genes latentes.

1. El principal mecanismo fisiopatológico descrito mediante el cual actúa el cannabis es a través de la activación de los receptores CB1 en el SNC. El cual interfiere en procesos fisiológicos normales, lo cual podría provocar alteraciones en la liberación de glutamato que producirían efectos neurotóxicos leves y, por consiguiente, defectos estructurales. Durante la adolescencia, la maduración del córtex prefrontal es uno de los procesos más importantes, por lo que el consumo de cannabis durante este período crítico del desarrollo puede afectar predominantemente a los procesos de consolidación de ciertos neurocircuitos de dicha región cerebral. Este proceso anómalo de maduración inducido por el consumo de cannabis durante la adolescencia lleva a cambios inmunológicos y estructurales, como la pérdida de volumen, produciendo un daño irreversible que predispone a padecimientos psiquiátricos en la edad adulta.
2. Se concluye que existe una alteración en los sistemas Frontales y límbicos asociados con la respuesta al estrés y los sistemas de recompensa. Asimismo, GABA, la dopamina, el glutamato y el estrés oxidativo, son el factor en común entre la comorbilidad de un trastorno por consumo de sustancias y un trastorno mental.
3. Se encuentra evidencia de la existencia del gen de la NGR1 en estudios con animales y un gen similar en humanos que, junto con cambios en la metilación del ADN, explican la alta sensibilidad a los cannabinooides y el desarrollo de psicosis en individuos genéticamente predispuestos.

5.3 Conclusiones sobre estrategias actuales para el abordaje médico de enfermedades mentales en personas con predisposición genética que utilizan marihuana para incluir en la atención en salud brindada en el contexto médico costarricense.

1. En lo que se trata del tratamiento para el trastorno por uso de cannabis, se concluye que la psicoterapia es primordial, dando un manejo integral desde la confianza. También, se recomienda el uso de varias estrategias en conjunto, por ejemplo. La TCC y MET. Varios estudios aprueban la eficacia de como la TCC en conjunto con la MET y la terapia de gestión en contingencias se convierte en un método exitoso. Asimismo, se comprueba su eficacia en el síndrome de abstinencia.
2. Se concluye que, cuando existe un trastorno del ánimo coexistente con un trastorno por uso de cannabis, no se debe suspender el tratamiento de uno para iniciar el tratamiento del otro, porque, esto lleva a mayores tasas de recaídas. Lo más adecuado, es abordar ambas entidades a la vez con ayuda de tratamientos psicosociales. Sin embargo, es significativo, destacar que hay fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos del ánimo que empeoran o exacerban el consumo del cannabis. Por otro lado, no hay evidencia sólida de fármacos que ayuden directamente a controlar la adicción y la comorbilidad con trastornos del ánimo, el manejo se da con base a consejería de expertos y es individualizado.

3. Tras una exhaustiva investigación de múltiples artículos tanto de Europa y América se llega a la conclusión , que aún no hay un abordaje medico específico para trastornos mentales y su relación con el cannabis, la gran cantidad de estudios que se encuentran en la red son sobre el uso medicinal de este y sus beneficios relajantes , ofreciéndola como la nueva droga noble, se encuentra muy poca información con respecto a sus efectos secundarios ,esto puede deberse al gran auge que tiene el uso del CBD y su relación con grandes empresas, lo cual no hace factible para el negocio hablar de sus repercusiones y mucho menos sobre su estrecha vínculo con enfermedades mentales en personas con genes predisponentes. Puede ser con el paso de los años se muestre más interés por parte de los gobiernos, casas farmacéuticas de inmiscuirse más en el tema y se pueda contar con metaanálisis que lleven a un nuevo enfoque que ayude a la salud pública de cómo manejar estos casos.

5.2 Recomendaciones

Recomendaciones al Gobierno costarricense:

1. La participación del Estado junto con otros actores de importancia facilitando la sinergia entre entes del Estado y de la sociedad civil para no dejar toda la responsabilidad del manejo de las drogas exclusivamente al campo de la salud.
2. Valorar y considerar los posibles efectos negativos que una eventual aprobación del cannabis recreativo puede tener en la salud mental del pueblo costarricense, si no se hace de una manera supervisada y controlada, especialmente en las personas con predisposición genética.

Al Ministerio de Salud y a la Caja Costarricense de Seguro Social:

1. Implementar campañas de información masiva donde se informe a la población sobre los posibles efectos perjudiciales del cannabis en la salud mental, además, se recomienda crear planes de contingencia junto con el IAFA, para combatir el consumo en la población adolescente. Asimismo, el país se puede beneficiar de nuevas estrategias médicas más actualizadas y efectivas.
2. Capacitar a los médicos para la detección precoz y prevención de los factores de riesgo, mediante la captación de jóvenes que se desarrollan en un ambiente hostil y brindar consulta con psicología y servicio social.

Al Ministerio de Educación Pública (MEP):

1. Elaborar un plan de acción para la prevención del consumo de drogas en las diferentes etapas educativas de las escuelas y colegios públicos, en coordinación con las instituciones de educación privadas a nivel nacional que involucre a la población estudiantil, la familia, el personal docente, cuya actitud y compromiso juega un rol fundamental en este proceso, así como el personal administrativo entre ellos, profesionales en psicología y orientación de los Centros Educativos. Esto por cuanto cada etapa educativa tiene sus propias características de abordaje según el tipo de educación y las estrategias metodológicas empleadas en el proceso educativo, por tanto, las acciones de prevención empleadas por el personal docente deben estar vinculadas con el tipo de educación y con las estrategias de enseñanza aprendizaje en correspondencia con las capacidades del ser, saber y hacer.

Es fundamental que el MEP realice un plan de capacitación dirigido al personal docente, y a los profesionales en psicología y orientación para identificar en la población estudiantil señales de alarma de que están siendo víctimas de patrones agresivos de algún familiar dentro de su entorno de convivencia o que viven en un alto riesgo por el consumo o bien narcotráfico de drogas. Además, el personal docente debe manejar la temática de prevención del consumo de drogas como un eje transversal dentro de su planteamiento diario a través de las diferentes estrategias de aprendizaje.

A continuación algunas estrategias de prevención en las diferentes etapas

A. Educación maternal y pre kínder

El personal docente debe realizar actividades para desarrollar o fortalecer las capacidades del ser como son los valores, entre ellos, el autoestima, el respeto y el auto concepto positivo de sí mismo y de las personas con las que interactúa. Además, fortalecer las habilidades blandas como son la empatía y la inteligencia emocional.

B. Educación primaria

El personal docente dentro de su planeamiento educativo debe contemplar actividades lúdicas para fortalecer la comunicación asertiva, el trabajo colaborativo, la tolerancia, el respeto y el valor de decir NO.

C. Educación secundaria

El personal docente debe fortalecer en la población adolescente capacidades como son el manejo de la presión del grupo y de los estereotipos, sensibilizar a la población por medio de herramientas y estrategias en el manejo de conflictos, tolerancia a la frustración, autoestima y la importancia de la comunicación para transmitirle al personal docente u otros actores involucrados sobre los problemas a los que se enfrentan.

El MEP debe realizar alianzas estratégicas de comunicación ya sea por medio de una red o por medio de una base de datos con las universidades públicas y privadas así como otros centros de educación superior formal o no formal para darle continuidad a la población estudiantil afectada, por consiguiente, estas instituciones de educación deben capacitar al personal docente, profesionales en psicología, trabajo social y orientación en estrategias de prevención de consumo de drogas dirigidas a la población estudiantil y de mecanismos para

identificar aquellos estudiantes que enfrentan este problema o bien que conviven en hogares de alto riesgo con problemas de agresión física y psicológica, en hogares disfuncionales con problemas económicos derivados del consumo de drogas y del narcotráfico.

Todo lo anterior debe realizarse con estrictamente comunicación con los familiares responsables de la población estudiantil involucrada o bien con las personas responsables de cada individuo como el PANI u otra organización.

A la universidad:

1. Participar en la formación y capacitación activa de comités formados por estudiantes de la carrera de Medicina, para qué, se encarguen de realizar campañas de información para el abordaje del consumo de cannabis.
2. Incentivar a los estudiantes de Medicina y a los futuros profesionales a realizar estudios sobre la exposición al cannabis y sus efectos en la salud mental para qué, puedan explotar aún más el tema y ser parte del aporte científico a nuevas investigaciones.

A la ciudadanía:

1. Realizar una mayor concientización sobre el uso de las drogas, así como recalcar en la responsabilidad civil de cada ciudadano costarricense de velar por la salud del pueblo, especialmente los grupos más expuestos como lo son los adolescentes, debido a que por muchos años la marihuana ha sido vista como una droga noble que no es perjudicial para la salud.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI. Bibliografía

1. La legalización del cannabis para uso medicinal e industrial logra la aceptación ciudadana en Costa Rica [Internet]. Universidad de Costa Rica. [citado el 4 de febrero del 2023]. URL:<https://www.ucr.ac.cr/noticias/2023/01/05/la-legalizacion-del-cannabis-para-uso-medicinal-e-industrial-logra-la-aceptacion-ciudadana-en-costa-rica.html>
2. Roncero C, Palma R, Barrau V, Urbano N, Martínez-Luna N, Medina Uso temprano del cannabis y su relación con el desarrollo de desórdenes psiquiátricos. Salud Ment [Internet]. 2017[consultado 25 de enero de 2023]; 40(6):291-298. URL: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-33252017000600291&script=sci_abstract&tlng=pt
3. Garey J. Marihuana y psicosis [Internet]. Child Mind Institute. 2020 [citado el 4 de febrero del 2023]. URL: <https://childmind.org/es/articulo/marihuana-y-psicosis/>
4. Roncero C, Palma R, Barrau V, Urbano N, Martínez-Luna N, Medina MB. Early cannabis use and its relation to the development of psychiatric disorders: a review. Salud Ment (Mex) [Internet]. 2017 [citado el 7 de febrero de 2023];40(6):291–8.

Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-33252017000600291&script=sci_astrac

5. Stoelers T, Álvarez-Garrido RN, Navas-Rutete R, Rosado-Gutiérrez E, De-Luis-Pareja C, Astasio-García N. Esquizofrenia y cannabis: una revisión no sistemática. AMU. 2019. 1(1):30-35.
6. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Consumo de Cannabis en Costa Rica. San José, Costa Rica: BINASS; 2012.
7. Muñoz J. El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría. Revista de Medicina U.P.B. 2021;40(1):65-76. DOI:10.18566/medupb.v40n1.a09. <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/7020>
8. Tziraki S. Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis. Rev Neurol [Internet]. 2012 [Consultado el 4 de febrero del 2023];54(12):750. URL : http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/EfectosMentales.pdf
9. Rodríguez J, Fernandez A. M, Hernandez A. E, , Ramirez P. S. Conductas Agresivas, Consumo de Drogas e Intentos de Suicidio en Jóvenes Universitarios. Ter Psicol [Internet]. 2006;24(1):63-69. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=78524107>

10. Arias F. Tratamiento de los trastornos psiquiátricos asociados al consumo de cannabis. ELSEVIER[Internet]. 2011[citado el 22 de febrero de 2023]; 13(3):113–8.
DOI:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1575097311700241?via%3Dihub>
11. Rodríguez P. Cannabis sin tabú. REV.UNED[Internet].2022[consultado el 8 de febrero de 2023]; 21:171-196. Disponible en:
<https://revistas.uned.ac.cr/index.php/espiga/article/view/4250>
12. Pauselli L. Cannabis-induced psychotic disorders. In: The Complex Connection Between Cannabis and Schizophrenia. 1ra ed. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 183–97.
13. Schoeler T, Ferris J, Winstock AR. Rates and correlates of cannabis-associated psychotic symptoms in over 230,000 people who use cannabis. Transl Psychiatry [Internet]. 2022 [citado el 10 de febrero de 2023];12(1):369. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41398-022-02112-8>
14. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, Bureau Y. Cannabis, and psychosis: Neurobiology. Indian J Psychiatry [Internet]. 2014 [citado el 10 de febrero del 2023];56(1):8–16. Disponible en:

https://journals.lww.com/indianjpsychiatry/Fulltext/2014/56010/Cannabis_and_psychochosis_Neurobiology.3.aspx

15. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. A proposed new definition of mental health. *Psychiatric Polska*. 2017;51(3):407-411.
<https://doi.org/10.12740/PP/74145>
16. Oates J, Karmiloff-Smith A, Johnson M. La primera infancia en perspectiva 7 [Internet]. 1ª ed. Reino Unido: Child and Youth Studies Group; 2012[consultado el 24 de abril del 2023] Disponible en: <http://www.codajic.org/sites/default/files/sites/www.codajic.org/files/El-cerebro-en-desarrollo.pdf>
17. Organización mundial de la salud [Internet]. Whashington DC : OMS ; 2022 [consultado el 23 de febrero del 2023]. URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
18. Instituto Nacional Sobre el Uso de Drogas [Internet]. Maryland, Estados Unidos: El Instituto; [consultado el 24 de abril de 2023]. El Cannabis (marihuana) – Reporte de investigación [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/que-es-la-marihuana>

19. Instituto Nacional Sobre el Uso de Drogas [Internet]. Maryland, Estados Unidos: El Instituto; [consultado el 24 de abril de 2023]. Cocaína: Abuso y adicción – Reporte de investigación [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/cocaina-abuso-y-adiccion/nota-de-la-directora>

20. Ahumada G., Araneda JC., Clarke P., Cumsille F., Hynes M. Informe sobre el Consumo de Drogas en las Américas 2019.[Internet]. 16.6ª ed. Estados Unidos. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americanos (OEA). OEA; 2019. [consultado el 27 de abril del 2023]. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/main/pubs/Informe%20sobre%20el%20consumo%20de%20drogas%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%202019.pdf>

21. Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *NEJM*.2016;370(23), 2219-2227. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>

22. Ibrahim EA, Gul W, Gul SW, Stamper BJ, Hadad GM, Abdel Salam RA, et al. Determination of acid and neutral cannabinoids in extracts of different strains of cannabis sativa using GC-FID. *Planta Med* [Internet]. 2018 [citado el 20 de abril del 2023] ;84(4):250–9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-124088>

23. Soul LC, Barclay RS, Bolton A, Wing SL. Fossil Atmospheres: a case study of citizen science in question-driven palaeontological research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2018[citado el 21 de abril del 2023] ;374(1763):20170388. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2017.0388>
24. European drug report 2021: Trends and developments [Internet]. Europa.eu. [citado 25 de abril del 2023]. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
25. Brunet R. France launches public consultation on legalising cannabis [Internet]. France 24. 2021 [citado 30 de abril 2023]. <https://www.france24.com/en/france/20210117-france-launches-public-consultation-on-legalising-cannabis>
26. Asamblea Legislativa de Costa Rica. Ley de producción de cannabis y cáñamo para fines medicinales Expediente 21.388. Costa Rica; 2020. <https://d1qqtien6gys07.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/04/21388.pdf>
27. Orozco B. IAFA presenta resultados de la 5ta. Encuesta Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población de Educación Secundaria [Internet]. IAFA. 2019 [citado el 23 de abril del 2023]. <https://www.iafa.go.cr/iafa-presenta-resultados-de-la-5ta-encuesta-nacional-sobre-consumo-de-sustancias-psicoactivas-en-poblacion-de-educacion-secundaria/>

28. Steeger CM, Hitchcock LN, Bryan AD, Hutchison KE, Hill KG, Bidwell LC. Associations between self-reported cannabis use frequency, potency, and cannabis/health metrics. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2021 [citado el 30 de abril del 2023];97(103278):103278. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103278>
29. Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, Sampson NA, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Association of cohort and individual substance use with risk of transitioning to drug use, drug use disorder, and remission from disorder: Findings from the world mental health surveys: Findings from the world mental health surveys. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado el 30 de abril];76(7):708–20. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2727386>
30. European drug report 2021: Trends and developments [Internet]. Europa.eu. [citado 25 de abril del 2023]. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
31. García Prospéro OE, Laboratorio de Cannabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México., Rueda Orozco PE, Amancio Belmont O, Ruiz Contreras AE, Méndez Díaz M, et al. An integrative overview of the cannabinergic system and mental health. *Salud Ment (Mex)* [Internet]. 2017 [citado el 1 de mayo del 2023];40(3):119–28. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252017000300119

32. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, **symptoms**, and treatment. World Psychiatry [Internet]. 2020[citado el 1 de mayo 2023] ;19(1):15–33. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20693>
33. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry [Internet].2017 [citado el 03 de mayo del 2023];3(2):171–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
34. Arias D, Saxena S, Verguet S, Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value. Eclinical Medicine [internet]. 2022[citado 10 de mayo del 2023]; 54(1): 101675 DOI: <HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.ECLINM.2022.101675>
35. Sequeira Cordero A, Blanco-Vargas M, Brenes JC. La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. Poblac Salud Mesoam [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo del 2023];19(2):465–89. DOI: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012022000100465
36. American Psychiatric Association. Manual Diagnostico y Estadístico de los trastornos mentales[Internet]. 5ta ed. España: Editorial Médica Panamericana;2014. [consultado el 3 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.federaciocatalanadah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>

37. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. [citado el 20 de mayo del 2023] 2020;396(10258):1204–22. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
38. Bailey AP, Hetrick SE, Rosenbaum S, Purcell R, Parker AG. Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychol Med* [Internet]. 2018 [citado el 20 de mayo del 203];48(7):1068–83.DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717002653>
39. González Rodríguez K. Manejo y seguimiento en el segundo nivel de atención de salud de personas con un primer episodio psicótico. [Tesis de posgrado para optar por el grado y título de especialista en psiquiatría]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica ; 2019.
40. Andreescu C, Lee S. Anxiety disorders in the elderly. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020{citado el 14 de mayo de 2023};1191:561–76. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_28
41. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J*

- Biol Psychiatry. [Internet] 2017 [citado el 23 de abril del 2023]; 18(3): 162–214.
Disponibile en: doi: 10.1080/15622975.2016.1190867
42. Brook CA, Schmidt LA. Social anxiety disorder: a review of environmental risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2008;4(1):123–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s1799>
43. La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad [Internet]. *Ucr.ac.cr*. [citado el 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.iip.ucr.ac.cr/es/noticias/la-otra-epidemia-costa-rica-supera-crecimiento-mundial-de-casos-por-depresion-y-ansiedad>.
44. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015[citado el 8 de junio del 2023];1:15067. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
45. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet.*[Internet] 2018[citado el 11 de mayo del 2023];50(5):381-389. doi: 10.1038/s41588-018-0059-2.
46. Uribe L, Montealegre I, Mazariegos JD. Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en hospital nacional psiquiátrico

- de costa rica, durante el año 2016. Rev. méd. Costa Rica Centroam. 2017; 74(624):105-114.
47. Scott Litin. Mayo Clinic Family Health Book. 5ta ed. Estados Unidos: Mayo clinic; 2018
48. Ramírez Vargas X, Arias Leal M, Madrigal Zamora S. Actualización del trastorno afectivo bipolar. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2020 [citado el 20 de junio del 2023];5(9):e572. DOI : <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v5i9.572>
49. Segura VY, Salas JE, Vindas PJ, et al. Trastorno bipolar en el embarazo. Rev Clin Esc Med. [internet] 2019 [citado el 20 de junio del 2023] ;9(3):6-13. DOI: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89022>
50. Lanzerath D. Mental diseases and genetic disposition: ethical aspects. NERVENARZT [Internet]. 2019 [citado el 1 de junio del 2023];90(2):114–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-018-0658-2>
51. Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? NUTR NEUROSCI [Internet]. 2018[citado el 1 de junio del 2023];21(9):602–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2017.1331524>
52. Kumsta R. The role of epigenetics for understanding mental health difficulties and its implications for psychotherapy research. PSYCHOL PSYCHOTHER [Internet].

- 2019[citado el 21 de junio de 2023];92(2):190–207. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1111/papt.12227>
53. Trastornos mentales [Internet]. Who.int. [citado el 23 de febrero del 2023]. URL:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
54. Uribe A, Cortez J. Revisión bibliográfica: consumo de marihuana con un factor de riesgo para desarrollo de la esquizofrenia [Tesis de grado de psicología].Bogotá : institución universitaria politécnico Gran Colombia ; 2020
55. Sustaeta PB. Consumo de mariguana y sus efectos en la salud mental y las habilidades cognitivas necesarias para el aprendizaje. Rev Med UV [Internet]. 2010 [citado el 20 de febrero del 2023];10(2):49–53. URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29259>
56. Vista de Trastornos causados por el consumo de sustancias derivadas del cannabis [Internet]. Reciamuc.com. [citado el 20 de febrero del 2023]. URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/406/421>
57. Parreño Urquizo A. Metodología de la investigación en la salud. 1ra ed. Ecuador: Aval ESPOCH; 2016 <http://cimogsys.esPOCH.edu.ec/direccion-publicaciones/public/docs/books/2019-09-17-224845-metodolog%C3%ADa%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%20en%20salud-comprimido.pdf>

58. Uribe LL, Montealegre OI, Díaz MJ. Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en hospital nacional psiquiátrico de costa rica, durante el año 2016. Rev Med Cos Cen. [internet] 2017.[citado el 20 de junio del 2023] ;84(624):105-114.DOI: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2017/rmc17624b.pdf>
59. Serna Pérez M. Influencia del consumo de tetrahidrocannabinol en el desarrollo de esquizofrenia y el papel de la enfermería en pacientes con patología dual. [Tesis de Maestría en Salud mental de enfermería] Cantabria, España: UCrea Repositorio abierto de la Universidad de Cantabria; 2021.
60. National Academies of Sciences Engineering and Medicine, Health, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research.1ed. Washington, D.C National Academies Press; 2017.
61. Arias R, Alberich S, Zorrilla I, González-Pinto A. Repercusiones del consumo de cannabis en la evolución del trastorno bipolar. Psiquiatr Biol [Internet]. 2020 [citado el 29 de junio del 2023] ;27(2):54–60.DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2020.03.001>
62. Campo-Arias A, Suárez-Colorado YP, Caballero-Domínguez CC. Asociación entre el consumo de Cannabis y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia. biomédica [Internet]. 2020 [citato el 20 de junio del

- 2023];40(3):569–77. Doi: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-41572020000300569&script=sci_arttext
63. Avilés Betegón M. Cannabis: Efectos en la Depresión, Apatía y Satisfacción Vital [Tesis de Maestría en Psicología]. Madrid, España; 2019.
64. Pacheco-Colón I, Ramirez AR, Gonzalez R. Effects of adolescent cannabis use on motivation and depression: A systematic review. *Curr Addict Rep* [Internet]. 2019[Citado el 20 de Junio del 2023] ;6(4):532–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-019-00274-y>
65. Tena et al. Consumo de sustancias en adolescentes: consideraciones para la práctica médica *Revista Med. interna Méx* [internet] 2018. [Citado el 20 de junio del 2023]; 34(2):264-27 ol.34 no.2 . DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1595>
66. Sahakian BJ, Langley C, Skumlien M, Jia T. Cannabis: how it affects our cognition and psychology – new research. *The Conversation* [Internet]. 2022 [citado el 20 de junio]; DOI://theconversation.com/cannabis-how-it-affects-our-cognition-and-psychology-new-research-180987
67. Instituto Nacional Sobre el Uso de Drogas [Internet]. ¿Existe una conexión entre el consumo de marihuana y los trastornos psiquiátricos? Maryland, Estados Unidos: El Instituto; [citado el 4 de mayo de 2023]. [5 pantallas aprox.]. Disponible en:

<https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/existe-una-conexion-entre-el-consumo-de-marihuana-y-los-trastornos-psiquiatricos>

68. Ibáñez C, Cáceresa J, Brucher R, Seijas D. Trastornos del ánimo y trastornos por uso de sustancias: una comorbilidad compleja y frecuente. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2020.[citado el 6 de mayo de 2023];31(2):174–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.005>
69. National Institute on Drug Abuse[Internet]. Un análisis de registros médicos vincula el trastorno por consumo de cannabis durante el embarazo con problemas de salud del bebé. Maryland, Estados Unidos: National Institute on Drug Abuse. [citado el 7 de junio de 2023] [1 pantallas aprox]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/news-events/news-releases/2021/04/un-analisis-de-registros-medicos-vincula-el-trastorno-por-consumo-de-cannabis-durante-el-embarazo-con-problemas-de-salud-del-bebe>
70. National Institute on Drug Abuse[Internet].Maryland, Estados Unidos: El Instituto;[consultado el 15 de mayo del 2021]. El Cannabis (marihuana) – Reporte de investigación [4 pantallas aprox].Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/download/1380/el-canabis-marihuana-reporte-de-investigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4>
71. Feingold D, Weinstein A. Cannabis and depression. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021[citado el 8 de mayo de 2023];1264:67–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_5

72. National Institute on Drug Abuse[Internet].Maryland, Estados Unidos: El Instituto;[consultado el 21 de mayo del 2021]. El Cannabis (marihuana) – Reporte de investigación [11 pantallas aprox.].Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/download/1380/el-cannabis-marihuana-reporte-de-investigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4>
73. Universidad de Cádiz[Internet]. Madrid, España. La universidad;[consultado el 3 de junio de 2023]. Los consumidores de cannabis presentan alteraciones en las células neurales olfativas similares a pacientes que sufren trastornos mentales. [1pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.uca.es/noticia/los-consumidores-de-cannabis-presentan-alteraciones-en-celulas-neurales-olfativas-similares-a-pacientes-con-trastornos-mentales/>
74. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2019[citado el 16 de junio];269(1):107–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7>
75. National Institute on Drug Abuse[Internet].Maryland, Estados Unidos: El Instituto;[consultado el 27 de junio del 2023]. **Tratamientos disponibles** para los trastornos por consumo de marihuana. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/download/1380/el-cannabis-marihuana-reporte-de-investigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4>

76. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021[citado el 29 de junio del 2023];7(1):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>
77. Organización Panamericana de la Salud. [Internet] De cannabis sin fines médicos C. Efectos sociales y para la salud Washington DC, Estados Unidos: La organización; [consultado el 26 de junio de 2023] [32 pantallas aprox]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34944/9789275319925_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
78. Instituto Nacional de Alcoholismo y Farmacodependencia[Internet] ¿Qué saber sobre Cannabis? San Jose, Costa Rica: El instituto[consultado el 1 de julio de 2023] [1 pantalla].Disponible en: <https://www.iafa.go.cr/que-saber-sobre-cannabis/>
79. Costa Rica Treatment Center[Internet] San José, Costa Rica: El Centro[consultado el 1 de julio de 2023][2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://costaricatreatmentcenter.com/es/programas-de-tratamiento/adiccion-a-la-marihuana/>

CAPÍTULO VII-ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.

Tabla 10. Sackett

Autor/Revista/ Año	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Muñoz j Revista de Medicina U.P.B/2021.		El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría	Metaanálisis	1	69 estudios del origen del cannabis y su asociación con la psiquiatría	Se recopila información de psiquiatras desde 1772 hasta el 2019.	Concluye que el CBD es el mayor constituyente de cannabis, tiene efectos neuroendocrinos en la cascada de estrés.

<p>Schoeler T, Ferris J, Winstock A./Translational psyquiatry Childmind/2022</p>	13	<p>Rates and correlates of cannabis- associated psychotic symptoms in over 230</p>	<p>Metaanálisis</p>	1	<p>230 000 personas que consumen cannabis</p>	<p>Se recoge información de 230 000 personas por medio de la encuesta global de drogas más grande del mundo, de ahí se partió por quienes consultaron al servicio de emergencias</p>	<p>El estudio concluye que personas que consumen cannabis mayor a padecer trastornos mentales como psicosis y esquizofrenia , que existe una necesidad de educar a los jóvenes de las</p>
--	----	--	---------------------	---	---	--	---

						por consumo de drogas	consecuencias del consumo.
Bailey AP, Hetrick SE, Rosenbaum S, PurcellR/ Psychol Med	38	Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Metaanálisis	1	17 ensayos fueron elegibles y 16 proporcionaron datos de 771 personas	Se recopiló información desde 2006 hasta 2015, se llevó a cabo un proceso de selección de dos etapas en donde relaciona la depresión con	Se concluye que las personas con depresión tienen mejoría con la actividad física y es un buen método de tratamiento conservador

						la actividad física	
National Institute on Drug Abuse/2019	70	El Cannabis (marihuana) – Reporte de investigación	RS de 3 cohortes		Todos los casos reportados en la literatura estudian la exposición al cannabis en la adolescencia y se las da un seguimiento hasta la adultez para estudiar	Se utilizaron estudios longitudinales de cohortes para estimar las variantes patogénicas en la exposición a un mismo factor	Se producen cambios patogénicos y neurobiológicos en la etapa adulta en individuos que fueron expuestos al cannabis en la adolescencia. Incapacidad de sacar conclusiones

					los efectos que se produce por la exposición.		definitivas sobre efectos duraderos del cannabis ya que los estudios se ven limitados por falta de información sobre el estado neurológico de los participantes y el desconocimiento si utilizan otras drogas.
--	--	--	--	--	---	--	--

Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD/2021	76	Uso del cannabis y trastorno por uso del cannabis	Transversal	4	Todos los estudios reportados en la revisión miden la prevalencia de enfermedades psiquiátricas en pacientes consumidores de cannabis que poseen un Trastorno por	Se extrajo información de diferentes estudios tipo casos, controles y meta análisis para conocer la relación entre un CUD(trastorno por consumo de cannabis) y	Los pacientes consumidores que tenían un CUD eran más propensos a desarrollar o exacerbar una enfermedad psiquiátrica que los pacientes que no sufrían un CUD.

					uso de cannabis	un trastorno del ánimo(TA) en consumidores de cannabis.	<p>La presencia de un CUD asocio significativamente cualquier trastorno del estado de ánimo.</p> <p>La presencia de un CUD puede desencadenar un TA o exacerbar su sintomatología.</p> <p>Existe una estrecha relación entre el consumo</p>
--	--	--	--	--	-----------------	---	---

							del cannabis y los trastornos psiquiátricos donde uno puede desencadenar al otro o exacerbarlo.
--	--	--	--	--	--	--	---

