



**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**VICERRECTORÍA ACADÉMICA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DESCRIBIR LAS PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS MÁS
COMUNES QUE SE PRESENTAN EN JÓVENES
CONSUMIDORES DEL CANNABIS, INCIDENCIA DEL 2015
AL 2021**

**AUTORES:
YOSELIN ESTEFANIE ARAYA ALFARO
LUIS CARLOS ROSALES GUTIERREZ**

**TUTOR:
DR. ERICK LAGOS SÁNCHEZ**

SAN JOSÉ, MARZO 2022

LÍMITES DE LA TESIS

- Artículos en inglés y en español.
- Artículos del año 2015 en adelante
- Consumo de cannabis únicamente o asociado a otras sustancias de abuso.
- Artículos nacionales o internacionales.
- Hombres y mujeres.
- Revistas, artículos científicos, metaanálisis y libros.
- Personas sin y con diagnósticos psiquiátricos de base.

TABLA DE CONTENIDOS

Índice de figuras.....	v
Lista de abreviaturas	vii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del problema.....	4
Pregunta de investigación.....	4
Objetivos de la investigación.....	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Justificación	5
Proyecciones	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
Antecedentes históricos.....	8
Antecedentes internacionales.....	10
Antecedentes nacionales	18
Definiciones.....	21
Esquizofrenia	21
Criterios diagnósticos de la esquizofrenia.....	23
Trastorno psicótico inducido por sustancias	24
Trastorno por consumo de cannabis	25
Intoxicación por <i>Cannabis</i>	26
Trastorno de abstinencia al cannabis.....	26
Cannabis.....	27
Componentes del cannabis	34
Receptores cannabinoides	37
Esquizofrenia y su relación con el cannabis	41
Psicosis y su relación con el cannabis	52
Factores predisponentes.....	71
Evidencia asociada	79
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	87
Enfoque de la investigación	87
Diseño del enfoque cualitativo.....	87

Elaboración de la fuente de investigación	88
Muestra de análisis cualitativo.....	93
Criterios de inclusión y exclusión	94
Criterios de inclusión	94
Criterios de exclusión.....	94
Unidad de análisis.....	95
Matriz de codificación de enfoque de la investigación cualitativo.....	95
Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	97
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	106
CAPÍTULO V.....	118
Conclusiones.....	118
Referencias bibliográficas	120

Índice de figuras

Figura N° 1. Cultivo de cannabis en interior y exterior 2012-2019	11
Figura N° 2. <i>Prevalencia del último año de consumo de marihuana en la población general, según grupo etario, por país, ordenado por subregión</i>	14
Figura N° 3. Percepción de gran riesgo del consumo frecuente de cannabis en la población general, según el sexo y total, por país, ordenado por subregión	15
Figura N° 4. Percepción de facilidad de acceso a cannabis en la población general, por país, ordenado por subregión	16
Figura N° 5. <i>Prevalencia del último año de consumo de marihuana en la población general de Costa Rica, según el sexo y total, 1990-2015.....</i>	17
Figura N° 6. Prevalencia del último año de consumo de marihuana entre los estudiantes de enseñanza secundaria de Costa Rica, según sexo y total, 2006-2015.....	18
Figura N° 7. <i>Distribución de la muestra según edad del primer episodio psicótico, separado por la frecuencia de consumo de cannabis, durante el año 2016</i>	20
Figura N° 8. <i>Distribución de la muestra según edad del primer episodio psicótico, separado por la edad de inicio de consumo de cannabis, durante el año 2016.....</i>	21
Figura N° 9. <i>Potencia del cannabis y percepción del riesgo del consumo de cannabis entre adolescentes, Europa y Estados Unidos, 1995–2019.....</i>	30
Figura N° 10. Aspectos morfológicos de la Cannabis Sativa.....	32
Figura N° 11. Anandamida y THC.....	35
Figura N° 12. Cannabinoides naturales.....	37
Figura N° 13. Riesgo acumulativo de esquizofrenia inducido por sustancias	43
Figura N° 14. Riesgo acumulativo de esquizofrenia en casos de trastorno psicótico inducido por sustancias en función de la edad en el momento del registro	44
Figura N° 15. Consumo de cannabis y esquizofrenia	45
Figura N° 16. Razones de probabilidad ajustadas con intervalos de confianza del 95% para desarrollar esquizofrenia en cualquier momento después del servicio militar obligatorio para sujetos que solo toman cannabis	46
Figura N° 17. Metaanálisis de estudios observacionales prospectivos que informan una asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de esquizofrenia o trastornos relacionados	49

Figura N° 18. <i>Metaanálisis de la asociación entre el uso de cannabis genéticamente instrumentado y el riesgo de esquizofrenia para los 10 polimorfismos de un solo nucleótido bajo análisis</i>	50
Figura N° 19. <i>Tasas de conversión a esquizofrenia y trastorno bipolar después de un incidente de psicosis inducida por sustancias</i>	56
Figura N° 20. <i>Relación de riesgo estimado de psicosis por nivel de consumo de cannabis en estudios originales</i>	64
Figura N° 21. <i>Niveles medios de experiencias psicóticas por consumo de cannabis</i>	67
Figura N° 22. <i>Probabilidad de que los individuos tengan un trastorno psicótico por patrón de consumo de cannabis</i>	70
Figura N° 23. <i>Genotipo del Gen AKT1 y la psicosis</i>	72
Figura N° 24. <i>Influencia del consumo de cannabis en la adolescencia sobre diferentes problemas psiquiátricos</i>	73
Figura N° 25. <i>Interacción entre DRD2 rs1076560 / AKT1 rs2494732 y el consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis. Ajustado por sexo, edad, etnia, dependencia de la nicotina, uso de estimulantes y comportamiento nocivo de consumo de alcohol</i>	77
Figura N° 26. <i>Interacción entre DRD2 rs1076560 / AKT1 rs2494732 y frecuencia de consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis. Ajustado por sexo, edad, etnia, dependencia de la nicotina, uso de estimulantes y comportamiento nocivo de consumo de alcohol</i>	78
Figura N° 27. <i>Grosor cortical ajustado por edad y puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia en los participantes del Saguenay Youth Study (SYS), correlación en participantes masculinos</i>	86

Lista de abreviaturas

NSDUH	National Surveys on Drug Use and Health o Encuestas Nacionales sobre Consumo de Drogas y Salud.
Δ^9 -THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol.
UNODC	Informe mundial sobre las Drogas.
THC	Tetrahidrocannabinol.
CBD	Cannabidiol.
NIDA	Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas.
DAWN	Drug Abuse Warning Network o Red de Advertencia del Abuso de Drogas
CICAD	Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas.
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
DEA	Administración para el Control de Drogas.
PEP	Primer Episodio Psicótico.
CCSS	Costarricense de Seguro Social.
D2	Receptor de la dopamina de tipo 2.
GABA	Ácido γ -aminobutírico.
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición
CIE-10	Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, décima edición.
CB1	Receptor cannabinoide tipo 1
CB2	Receptor cannabinoide tipo 2
AEA	N-araquidonoiletanolamida o anandamida
2-AG	2-araquidonilglicerol.
SCE	Sistema Endocannabinoide Endógeno
CCK	Colecistoquinina

NADA	N-araquidonildopamina.
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
PQ-B	Cuestionario Prodrómico-Versión Breve
SDQ	Cuestionario de Fortalezas y Dificultades
SUQ	Cuestionario de uso de Sustancias Informado por Jóvenes
MZ	Gemelos monocigotos
DZ	Gemelos dicigotos
TEDS	Twins Early Development Study
EP	Experiencias psicóticas
SPEQ	Cuestionario de Experiencias Psicóticas Específicas
GAP	Investigación de casos y controles de Genética y Psicosis
SCAN	Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría
COMT	Catecol-O-Metiltransferasa
PANSS	Escala de Síndrome Positivo y Negativo
LSUR	Lifetime Substance Use Recall
HR	Relación de Riesgo
SYS	Canadian Saguenay Youth Study
CNR1	Gen Receptor Cannabinoide 1

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Según Torrens, Mestre, Montanari, Vicente, Domingo (2017) comentan que la comorbilidad de consumo de sustancias es muy frecuente en personas con diagnóstico de psicosis, especialmente esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar. Entre las personas con psicosis los consumidores de sustancias presentan también un mayor riesgo de recaída, ingreso hospitalario y mayor mortalidad. Esto debido en gran parte a que ocurren exacerbaciones de la psicosis o interferencias con sus tratamientos farmacológicos para sus patologías psiquiátricas de base. La comorbilidad entre la esquizofrenia y el abuso de sustancias es común, con tasas que van desde los 30% a 66%. Las sustancias de uso y abuso más frecuentes son el tabaco, alcohol y cannabis. La relación entre la esquizofrenia y el consumo de cannabis tiene gran interés debido a la alta prevalencia de esta droga en los jóvenes.

Según Sadock (2015) de acuerdo con las National Surveys on Drug Use and Health (NSDUH) del 2012, se valora que 19 millones de personas de 12 años de edad o más, es decir un 7% han consumido cannabis en el último mes. De este grupo de edad, 2,4 millones iniciaron el consumo en el último año. La encuesta *Monitoring the Future*, ejecutada a adolescentes escolarizados muestra incrementos recientes del consumo en algún momento de la vida, anual, actual y diaria de cannabis por parte de jóvenes estudiantes en edades entre 14 y 16 años, esto continúa una tendencia que inició a principios de la década de los 90. Ya para 1996, aproximadamente un 23% de los jóvenes de 14 años y aproximadamente un 40% de los jóvenes de 16 habían consumido cannabis y para 1998 y 1999, más del 25% de los que iniciaban a consumir tenían 14 años o menos. La edad media de consumo fue a los 17

años de edad. Para el 2012 aproximadamente el 1% de los estudiantes de octavo curso, el 4% de los de décimo curso y el 7% de los de duodécimo curso informaron que consumían cannabis a diario. En cuanto a la tasa de consumo actual y durante el año anterior se evidencia un consumo de cannabis de casi el doble en varones contra mujeres entre 26 años o más. Esta diferencia entre sexos desaparece en los consumidores más jóvenes de 12 a 17 años de edad donde no hay diferencias significativas.

Sadock (2015) afirma que el cannabis se obtiene de la planta *Cannabis Sativa L*, la cual se da tanto de forma femenina como masculina. Pero es la planta femenina la que domina con mayores concentraciones de más de 60 cannabinoides. El *delta-9-tetrahidrocannabinol* (Δ^9 -THC) es el cannabinoide responsable en primera instancia de los efectos psicoactivos del cannabis. Las formas más poderosas provienen de los extremos florecientes de las plantas o del exudado resinoso de color marrón desecado de sus hojas, el cual se designa como hachís. De manera general la planta de cannabis se corta, seca, tritura y se lía en forma de cigarrillos, que se fuman. La potencia de las elaboraciones de la marihuana ha ido aumentando en los últimos años debido a la mejora de las técnicas agrícolas empleadas en su cultivo.

Según Sadock (2015) el consumo excesivo del cannabis podría provocar síntomas psicóticos en personas sin ningún antecedente de trastornos psiquiátricos, aunque no está claro si esto se debe solamente a la sustancia o también a una susceptibilidad en el individuo. El consumo de cannabis se ha asociado a la aparición de esquizofrenia, aunque algunos autores sugieren que esta asociación es un desarrollo acelerado de los síntomas en personas que manifestaron esquizofrenia en otro momento de su vida.

Según Sadock (2015) la esquizofrenia engloba un conjunto de trastornos con etiologías heterogéneas, sus signos y síntomas son variables entre ellos se encuentran cambios en la percepción, la cognición, la emoción, el pensamiento y el comportamiento. El trastorno puede comenzar antes de los 25 años y perdura durante toda la vida sin discriminar clase social. La enfermedad tiene la misma prevalencia para ambos sexos, su evolución es más temprana en hombres en edades entre los 10 y 25 años, mientras que en mujeres es entre los 25 y 35 años más frecuentemente. Existen muchos estudios que se han interesado por la asociación del cannabis y la esquizofrenia. Las personas que manifestaron que consumían gran cantidad de cannabis (más de 50 veces) presentaban un riesgo 6 veces más elevado de sufrir esquizofrenia que aquellos que no consumían.

Sadock (2015) testifica sobre la existencia del trastorno psicótico inducido por sustancias. El diagnóstico completo de un trastorno psicótico inducido por sustancias incluirá el tipo de sustancia o medicamento implicado, el estadio del consumo de la sustancia cuando se inició el trastorno (p. ej., durante la intoxicación o la abstinencia) y los fenómenos clínicos (p. ej., alucinaciones o delirios).

El trabajo se basa fundamentalmente en una revisión bibliográfica de artículos científicos, metaanálisis, libros y publicaciones literarias de años estimados entre el 2015 y 2021 en relación con el cannabis y su riesgo en el desarrollo de patologías psiquiátricas. Actualmente en Costa Rica no existe suficiente información respecto a trastornos psiquiátricos inducidos por consumo de cannabis, por lo cual este trabajo es de gran interés científico y social para el país.

Planteamiento del problema

Las políticas respecto al cannabis y su consumo han cambiado recientemente y su consumo médico y recreativo se ha legalizado en muchos países, estas modificaciones apuntan a que el cannabis está ganando cada vez más aceptación en la sociedad. Por esta razón es importante que la población comprenda sobre dicha droga y sus efectos perjudiciales para la salud mental de la población joven. La percepción que tienen los jóvenes sobre los riesgos del consumo de cannabis ha ido en descenso constante en la última década probablemente debido a los debates públicos sobre la legalización y la flexibilidad de respecto a su consumo medicinal y recreativo.

El trabajo surge como una inquietud ante el incremento de consumo de cannabis en poblaciones cada vez más jóvenes y en las consecuencias a nivel cognitivo y funcional que trae consigo el consumo desde edades tempranas en patologías psiquiátricas. El fin de este proyecto es dar un primer paso, ser pioneros y precursores en la investigación de dicho tema en Costa Rica y aportar información clara y objetiva sobre la problemática social y física debido al consumo del cannabis.

Debido a la poca información que existe en Costa Rica respecto al tema se tuvieron que buscar artículos internacionales para poder completar la información requerida para dicha tesis.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales patologías psiquiátricas asociadas al consumo de cannabis y cuáles son los mecanismos y los factores que aumentan el riesgo en su desarrollo?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Exponer el impacto que tiene el consumo de cannabis en la incidencia de trastornos psiquiátricos.

Objetivos específicos

- a) Definir qué es el cannabis, el sistema endocannabinoide y su relación con trastornos psiquiátricos.
- b) Exponer la relación entre el consumo de cannabis y su incidencia de trastornos psiquiátricos.
- c) Mencionar cuales son las principales patologías psiquiátricas que se relacionan con el consumo de cannabis.
- d) Resumir cuales son los factores que aumentan el riesgo a desarrollar trastornos psiquiátricos ante el consumo de cannabis.

Justificación

La actual revisión bibliográfica tiene como objetivo exponer la evidencia actual en la relación que existe entre el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos desde edades tempranas.

El trabajo surge como una inquietud ante el incremento de consumo de cannabis en población joven y en las consecuencias a nivel cognitivo que eso trae consigo el consumo

de dicha droga. La finalidad de la tesis es crear una herramienta informativa sobre la relación que existe entre el consumo de cannabis y el desarrollo de patologías psiquiátricas a largo plazo, de esta manera promover el conocimiento para buscar soluciones y mayor apoyo en la solución a la problemática social que trae consigo el cannabis y que afecta a poblaciones cada vez más jóvenes en Costa Rica y muchos países del mundo.

En Costa Rica el consumo, cultivo y venta de cannabis es ilegal, pero más que un delito es un problema social, que trae consigo consecuencias graves de salud mental, social y física por lo cual se pretende exponer dichos impactos mediante el análisis de información científica actualizada y veraz para quien desee conocer o ahondar sobre el tema que es de interés público.

Proyecciones

La relevancia del trabajo radica en permitir concientizar a la población general, con mayor énfasis a la población joven quienes son los más vulnerables y a los profesionales de ciencias de la salud sobre los importantes efectos adversos que pueden producirse tras el consumo de cannabis desde edades tempranas.

En la revisión bibliográfica se pretende exponer el impacto que tiene el consumo de cannabis en la incidencia de trastornos psiquiátricos, mediante su efecto a nivel cerebral, actuando como factor de riesgo principalmente en los jóvenes.

La investigación procura incluir información científica actualizada que pruebe el hecho de que el consumo de cannabis a largo plazo está asociada a trastornos psiquiátricos, se pretende analizar metaanálisis y artículos científicos que aporten información y datos que permitan determinar de forma clara su relación. Se seleccionaron los artículos más recientes

tanto en español como en inglés con el fin de utilizar los datos más actualizados de los últimos 6 años. Se advierte que se trata de un panorama dinámico debido a que dicha investigación sobre efectos psiquiátricos respecto al consumo de cannabis está surgiendo recientemente debido a su legalización en diferentes países del mundo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) testifica que la producción de cannabis se ha expandido a casi todos los países del mundo. En el periodo 2010 - 2019 se informó a la UNODC a través de indicadores directos (como el cultivo o la erradicación de las plantas de cannabis y el desmantelamiento de sitios donde se cultivaban) o indicadores indirectos (como la incautación de plantas de cannabis e información brindada por otros miembros) por 151 países, estos abarcan un 97% de la población mundial. Informes atributivos apuntan a que sucedió una expansión del cultivo mundial de cannabis durante la época del 2010 al 2017 con una disminución en 2018 seguida de un aumento moderado nuevamente en 2019.

Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) afirma que las incautaciones de cannabis (en forma de hierba y resina) mostraron una tendencia al alza durante la primera década del nuevo milenio, seguido en los últimos años por una propensión más estable. De manera contraria, las cantidades de cannabis (hierba y resina) incautadas a nivel mundial mostró una caída del 8% a 5.174 toneladas, siendo la quinta caída anual consecutiva. Esta caída fue en todas las regiones exceptuando a África, América Central y Europa del este, esta disminución puede asociarse a la falta de notificación de algunos países en 2019. Esta disminución del incautamiento en la última década refleja una disminución del 56% en las Américas en un periodo del 2009-2019 debido a la despenalización y legalización del cannabis para uso medicinal. Esto sugiere un alza en el tráfico de cannabis

durante la última década sobre todo después del 2015 y esta tendencia alcista continuó hasta el 2019.

Según Rivera, Parra (2016) en el siglo XVI, las semillas y la hierba de cáñamo (*cannabis*) fueron originalmente utilizadas para producir fibras de cuerda de barcos y tejidos. Llegaron a Nueva España llevadas por Hernán Cortes cerca de 1521 y se empezó a cultivar en la región a partir de 1545. Ya la planta de cannabis para ese momento era conocida desde hace dos milenios atrás en China y la India donde además de usarse para textiles se procesaban sus hojas para ser fumadas y experimentar efectos psicodélicos. De la *Cannabis Sativa* se extrae la resina para fumarse, esta variedad se difundió en Persia, los países del medio oriente, norte de África, Europa y Estados Unidos. El THC (tetrahidrocannabinol) es el mayor componente químico y farmacológicamente activo presente en las plantas de marihuana, principalmente en las hojas y flores femeninas no fecundadas. Dependiendo del proceso de cultivo las concentraciones en las plantas de marihuana se han incrementado de 3% en 1980 a más de 20% en la última década.

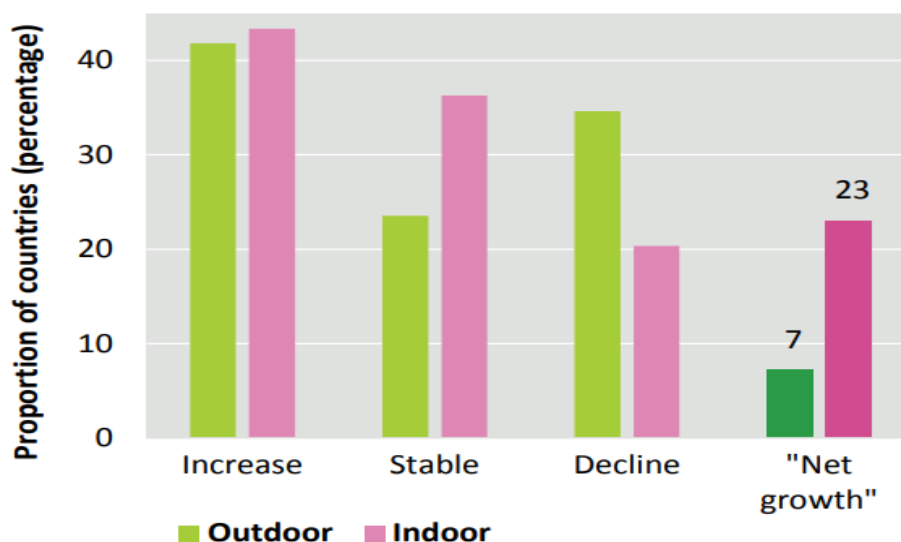
Según Leal, Betancourt, González, Romo (2018) el cannabis proviene de Asia central (originaria de Mongolia y la zona sur de Siberia) y a lo largo de 5.000 años ha viajado por todo el planeta para diferentes usos. Es una planta dioica, es decir hay machos y hembras. Se sugieren 3 subespecies: *C. Sativa*, *C. Sativa indica* y *C. ruderalis*. La primera posee altas cantidades de Tetrahidrocannabinol (THC). La segunda posee concentraciones equilibradas de THC y cannabidiol (CBD). La tercera es baja en THC y alta en CBD. El primer contacto de América con el cannabis fue a través de Cristóbal Colón, este portaba en sus navíos cerca de 80 toneladas de cuerdas y velas hechas con cáñamo. Posteriormente, en el periodo de la

conquista (1521), Hernán Cortés llegó a importar plantas de Europa y Asia entre ellas *C. sativa* y *C. indica*.

Antecedentes internacionales

Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) afirma que mediante información cualitativa notificada por los miembros de los Estados Unidos sobre las tendencias sugieren que durante el periodo 2012-2019, se dio un mayor aumento de cultivo de cannabis en interiores en comparación con el aumento de cultivo al aire libre. Durante ese periodo, 49 países (43% de estos países informaron sobre tendencias al cultivo en interiores) informaron un aumento del cultivo en interior, mientras que 23 países (es decir 20%) informaron una disminución del mismo resultando a su un “crecimiento neto” del 23% entre todos los países que informaron sobre las tendencias al cultivo de cannabis en interiores. Esto es más de tres veces el “crecimiento neto” correspondiente en la proporción de los países que informaron tendencias al cultivo de cannabis al aire libre (7%). Este incremento de cultivo en interiores fue notificado principalmente en países de Europa y en menor medida por países de América.

Figura N° 1. *Cultivo de cannabis en interior y exterior 2012-2019*



[Nota. El gráfico se basa en información cualitativa sobre tendencias de cultivo de cannabis en interiores y exteriores. Con un incremento de cultivo en ambas partes, pero siendo mayor el cultivo en interiores, se observa una declinación en el cultivo de interiores en el periodo 2012-2019 pero de igual forma se evidencia un incremento neto del 23% para cultivo en interiores.

Fuente: *Informe mundial sobre las drogas [UNODC], 2021, p. 3*

Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) se estima que la prevalencia de consumo de cannabis en el último año en el Caribe, América central y América del sur fue inferior al promedio mundial con un 3,4%, 3,1% y 3,5% respectivamente. Entre los cuatro países en América del sur con información de varios años atrás se estimó que el consumo en Chile y Argentina había llegado a casi duplicarse entre el 2008 y 2017-2018, mientras que en Bolivia y Colombia se mantuvo estable. Por su parte en Centroamérica, la información reciente reveló que el alcance del consumo de cannabis entre estudiantes de colegio mostró una prevalencia de consumo en el último año en Costa Rica con un 5,1% para el 2018 y para salvador de 6,6 en ese mismo año.

Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) en Europa Central y Occidente el consumo de cannabis ha fluctuado entre un 6% y 8% durante la última década. Según una encuesta realizada en 2019 a estudiantes de secundaria entre los 15 y 16 años en 34 países de Europa se concluyó que el cannabis es la droga más consumida con una media de prevalencia del 13% de los cuales 15% son varones y 11% mujeres. De manera general el consumo de cannabis se mantuvo bastante estable entre estos estudiantes durante el periodo de 2007-2019, con un promedio de prevalencia de 16%.

Según el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas [NIDA] (2019) el consumo de cannabis está generalizado entre adolescentes y adultos jóvenes. Según la encuesta anual *Monitoring the Future* sobre el consumo y la actitud de entre estudiantes de la escuela y secundaria hacia las drogas muestra que la percepción que tienen los adolescentes de los riesgos del consumo de cannabis ha ido declinando constantemente en la última década, esto debido probablemente a la legalización y flexibilidad de las restricciones para el consumo medicinal y recreativo en diferentes países. En el 2016 el 9,4% de los estudiantes de 8° grado reportaron haber consumido cannabis en el último año y el 5,4% en el último mes (consumo actual). Entre los estudiantes de 10° grado, el 23,9% había consumido marihuana en el último año y el 14% lo había hecho en el último mes. Los marcadores de consumo en estudiantes de 12° grado fueron aún más altos, el 35,6% había consumido marihuana durante el año anterior a la encuesta y el 22,5% lo habían hecho el último mes, el 6% refirió consumir cannabis todos o casi todos los días. Las emergencias médicas posiblemente asociadas a consumo de cannabis también aumentaron, La Red de Advertencia del Abuso de Drogas (DAWN, Drug Abuse Warning Network), un sistema de vigilancia del impacto de las drogas sobre la salud estimó que en 2011 en Estados Unidos hubo casi 456,000 visitas a salas de

emergencia relacionadas con drogas con un aumento por consumo de marihuana de casi 21% respecto al 2009. Alrededor de un tercio de los pacientes eran hombres y el 13% tenían entre 12 y 17 años de edad.

Según la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas [CICAD] (2019) los patrones de consumo de cannabis han estado aumentando rápidamente en estudiantes de enseñanza secundaria en varios países de América Latina y el Caribe. Información reciente revela que este consumo ha aumentado en ocho de los once países que tienen datos de tendencia para estudiantes de enseñanza secundaria. Junto a estos aumentos se observa el consumo de cannabis a edades cada vez más tempranas mientras que la percepción del riesgo asociado a su consumo va en descenso.

Figura N° 2. Prevalencia del último año de consumo de marihuana en la población general, según grupo etario, por país, ordenado por subregión

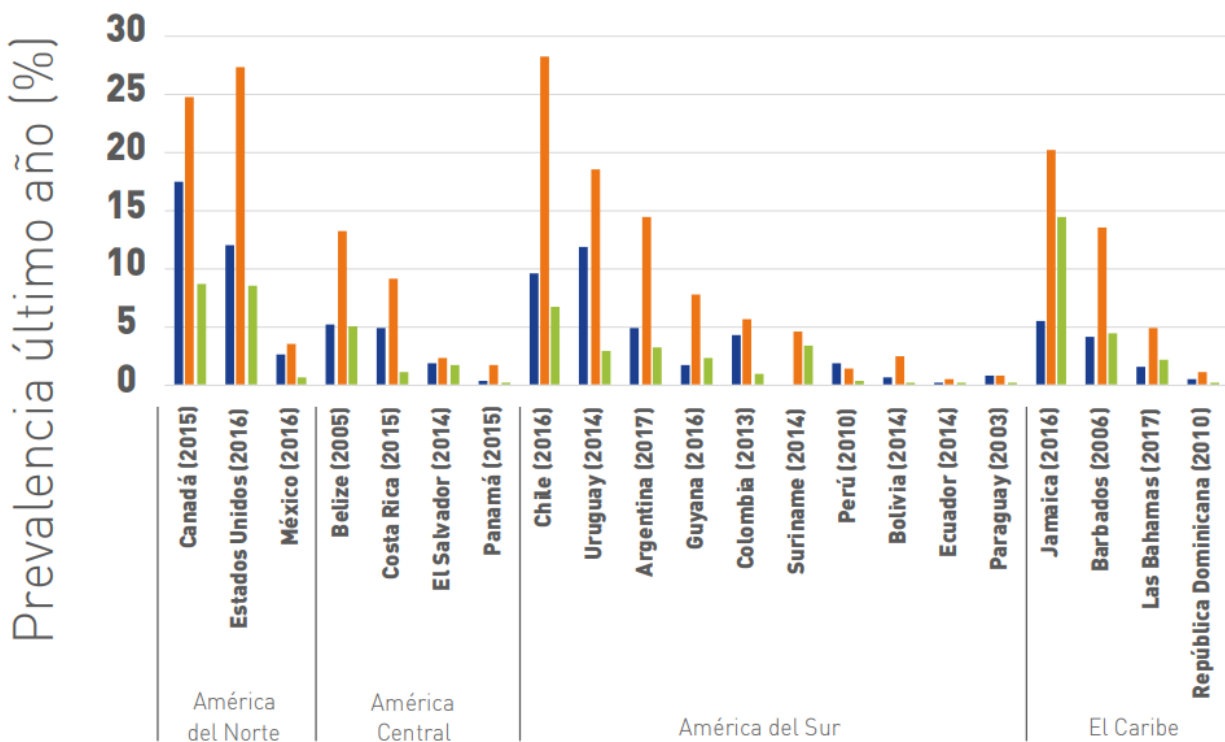


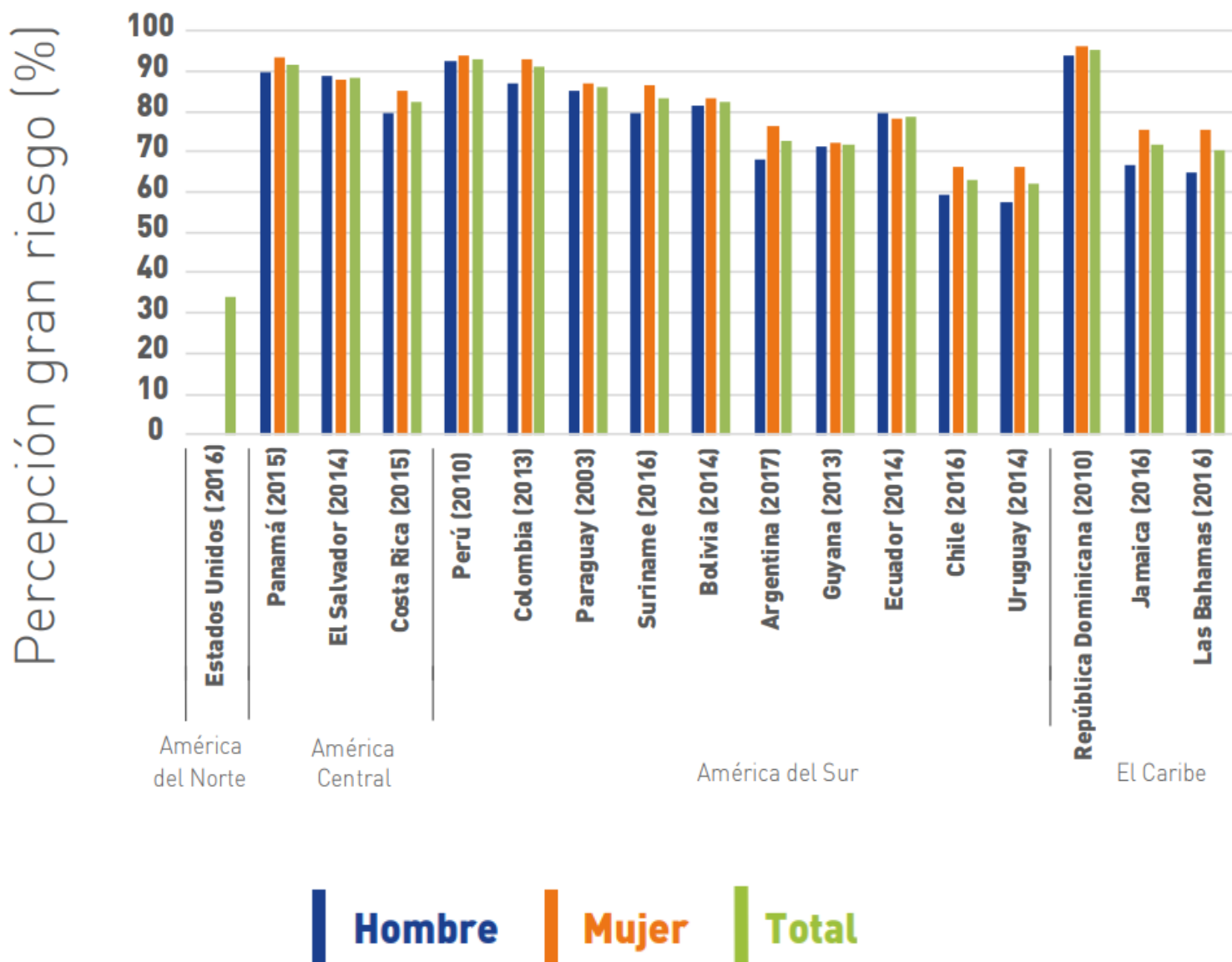
Figura 2.



Nota. Como se observa en la gráfica anterior el consumo de cannabis es más frecuente entre la población adulta joven con una prevalencia mayor en edades entre los 18 y 34 años, el segundo grupo etario son adolescentes entre 12 a 17 años de edad.

Fuente: CICAD, 2019, p.70

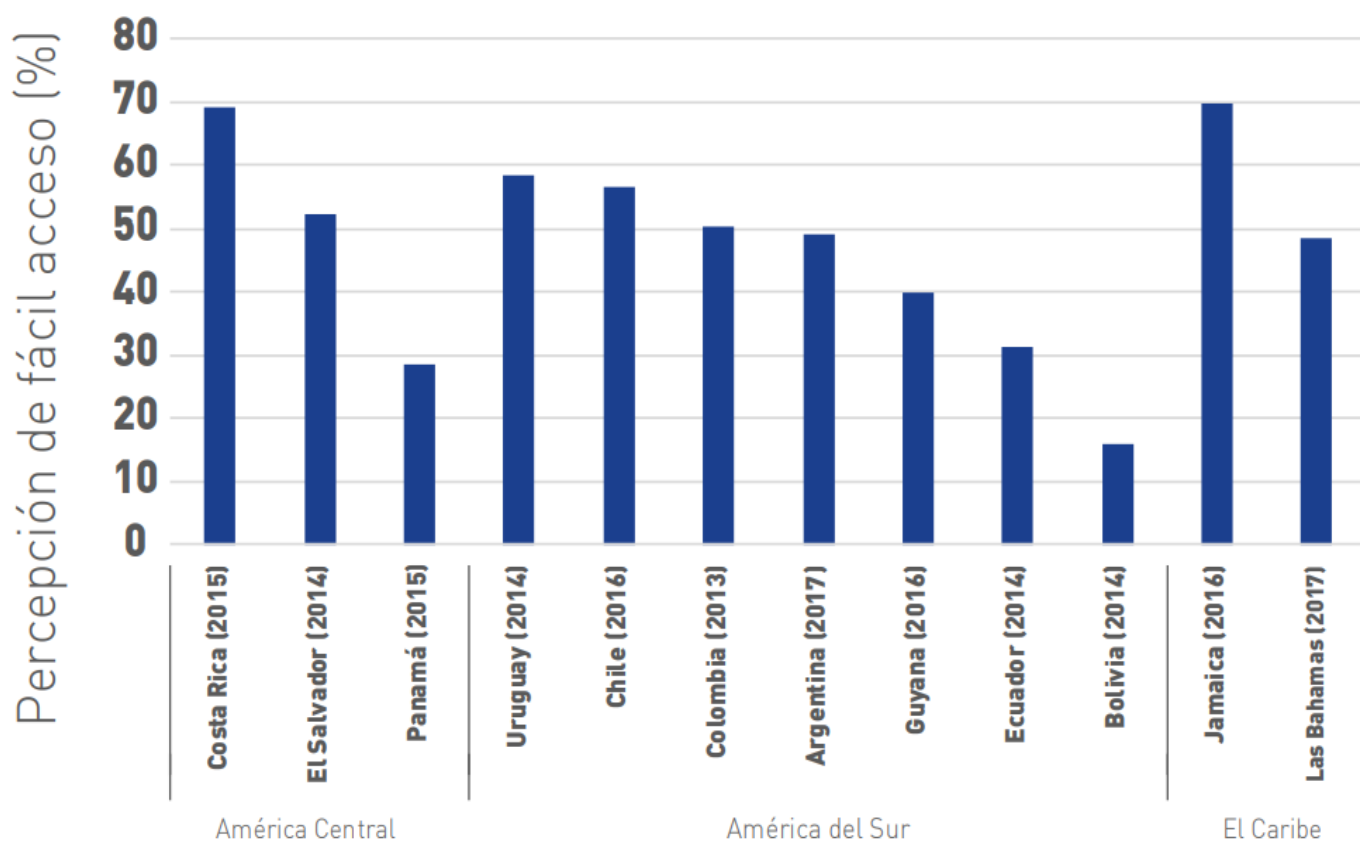
Figura N° 3. Percepción de gran riesgo del consumo frecuente de cannabis en la población general, según el sexo y total, por país, ordenado por subregión



Nota. Como se aprecia en el gráfico, alrededor del 80% de la población considera hasta el 2016 que el consumo recurrente de cannabis implica grandes riesgos.

Fuente: CICAD, 2019, p.79

Figura N° 4. Percepción de facilidad de acceso a cannabis en la población general, por país, ordenado por subregión



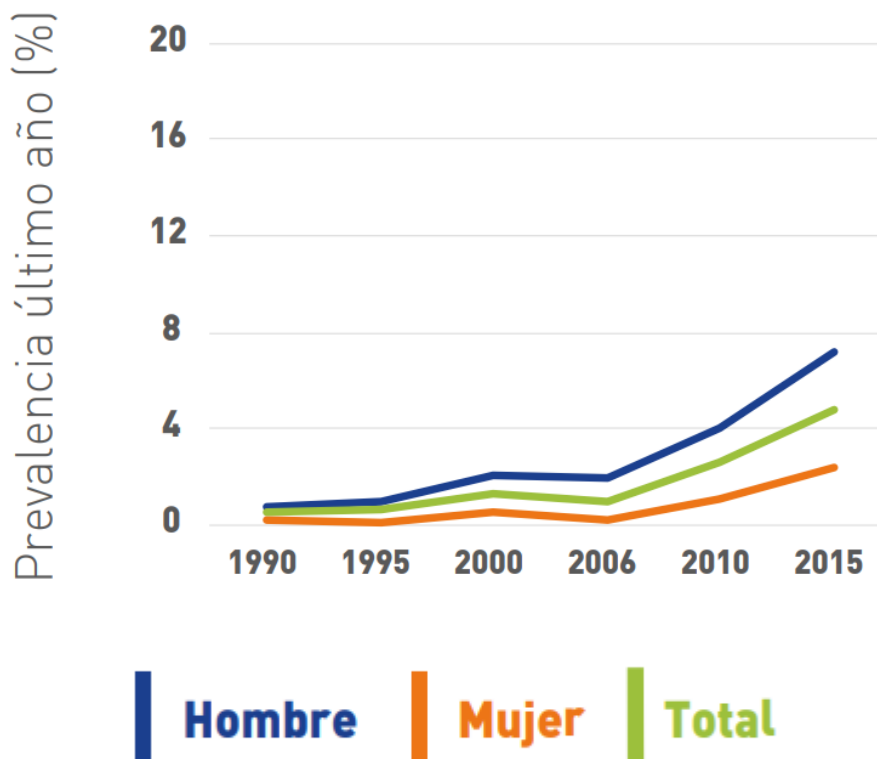
Nota. Como se manifiesta en la gráfica, existe una importante variabilidad entre los países en lo que concierne a la percepción del fácil acceso para obtención de cannabis en la población general con rangos que oscilan entre los 16% y 69,7%. Se evidenció que la mayor percepción de fácil acceso al cannabis se encontraba en Costa Rica y Jamaica mientras que en Bolivia y Panamá en cambio menos de un tercio considera que es fácil obtener dicha droga.

Fuente: CICAD, 2019, p.80.

Según la Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2018) se ha observado en Estados Unidos y algunos países europeos una tendencia al alza en la media del contenido de THC de los preparados de cannabis. En Estados Unidos el contenido de THC aumentó de un valor inferior a 2% en 1980 a contenido de THC mayor a 20% en el 2015 según

incautaciones por la Administración para el Control de Drogas (DEA). En Europa el contenido de THC para el 2015 oscila entre el 3 y 14% y mediante métodos de cultivo intenso en interiores puede tener una potencia media de 2 a 3 veces superior a la de la importada.

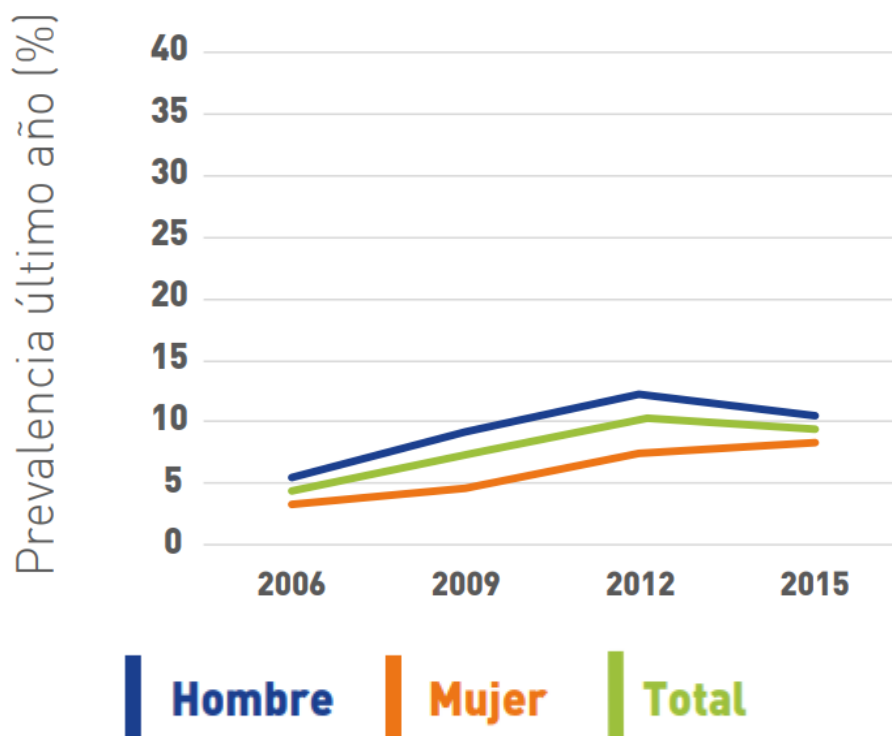
Figura N° 5. Prevalencia del último año de consumo de marihuana en la población general de Costa Rica, según el sexo y total, 1990-2015



Nota. Como se observa en la gráfica, Costa Rica registró una muda sostenida entre el año 1990 hasta el 2000, cuando obtuvo un registro del 1,3%. Pero en el 2006 hubo una pequeña variación al 1,0%, esto seguido por un pico de 2,6% y 4,8% entre los años 2010 y 2015 respectivamente. se evidencio que el consumo de cannabis en el 2015 era de respectivamente de un registro de 7,2% en hombres y 2,4% en mujeres.

Fuente: CICAD, 2019, p.73.

Figura N° 6. Prevalencia del último año de consumo de marihuana entre los estudiantes de enseñanza secundaria de Costa Rica, según sexo y total, 2006-2015



Nota. Como se manifiesta en la gráfica en Costa Rica una variación muy sostenida en cuanto al consumo de cannabis entre la población estudiantil de colegios. Los porcentajes varían de 4,5% en el 2006 a un 9,7% en el 2012, luego en el año 2015 presentó un descenso a 9,4%. Se muestra que el consumo en hombres creció de un 5,5% en el 2006 a una cifra de 12,3% en el año 2012 y luego a 10,4% en el 2015. Mientras que en la población femenina pasó del 3,3% en 2006 a 8,3%.

Fuente: CICAD, 2019, p.91

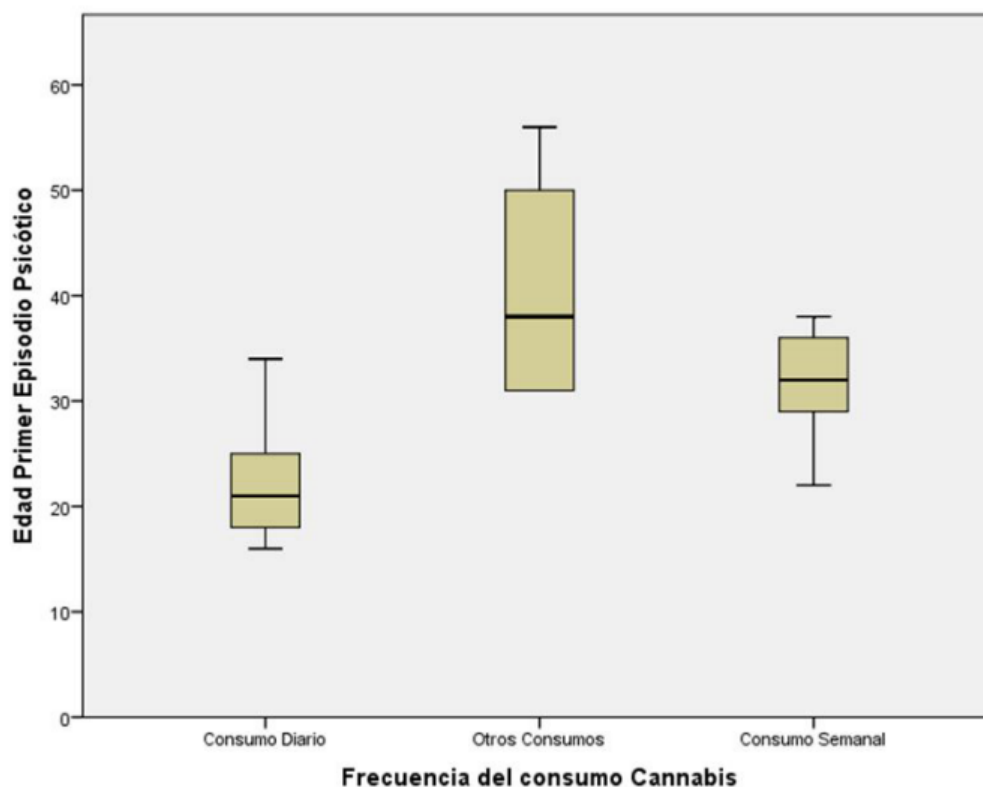
Antecedentes nacionales

Según Uribe, Montealegre, Díaz (2017) en su estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectivo de casos y controles no pareado de dos vías con los registros de pacientes que ingresaron con el diagnóstico de Primer Episodio Psicótico (PEP) y que fueron referidos a la consulta externa para seguimiento, se estratificaron por edad con un total de 80 casos y 160 controles (2 controles por caso). Se incluyeron mayores de 18 años sin límite

superior de edad, sin restricción de género o país de residencia con diagnóstico de PEP, que representaron los casos, los controles fueron pacientes atendidos en la consulta externa con el diagnóstico únicamente de depresión. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en 2016. De los 80 casos con episodio psicótico, 47 (59%) correspondieron al sexo masculino, 33 (41%) al sexo femenino, sobre el estado civil, 62 (77.5%) eran solteros. No se encontraron diferencias significativas en el grado de escolaridad de casos y controles. En lo respectivo al consumo de drogas del grupo de los casos 54 (67%) reportaron consumo de alcohol, 65 (81%) consumo de tabaco y 50 (62%) consumo de cannabis diario.

En cuanto al grupo de controles se hallaron diferencias significativas, 64 (40%) presentaban consumo de alcohol, 70 (44%) consumo de tabaco y 25 (16%) consumo diario de cannabis. La edad media de inicio del primer episodio psicótico fue de 29 a nivel general, en varones fue de 26 años y de 33 años en mujeres. En el análisis bivariado al analizar la variable edad de presentación de PEP en relación con el consumo de cannabis se encontró que la media fue de 24 años, en aquellos casos con consumo diario de cannabis la media de edad del PEP fue de 21,7 años, mientras que quienes reportaron consumo semanal la media de edad fue de 30,5 años y aquellos pacientes con otros tipos de consumo incluso consumo esporádico la media fue de 38 años. Con respecto a la edad de inicio del consumo de cannabis en relación con el PEP, los pacientes que iniciaron el consumo de cannabis entre los 11 y 16 años presentaron una media de edad de presentación del PEP a los 19 años, mientras que quienes iniciaron el consumo entre los 17 y 22 años la media de edad de PEP fue de 27 años. Con respecto a la asociación entre tabaco y cannabis la media fue de 22 años.

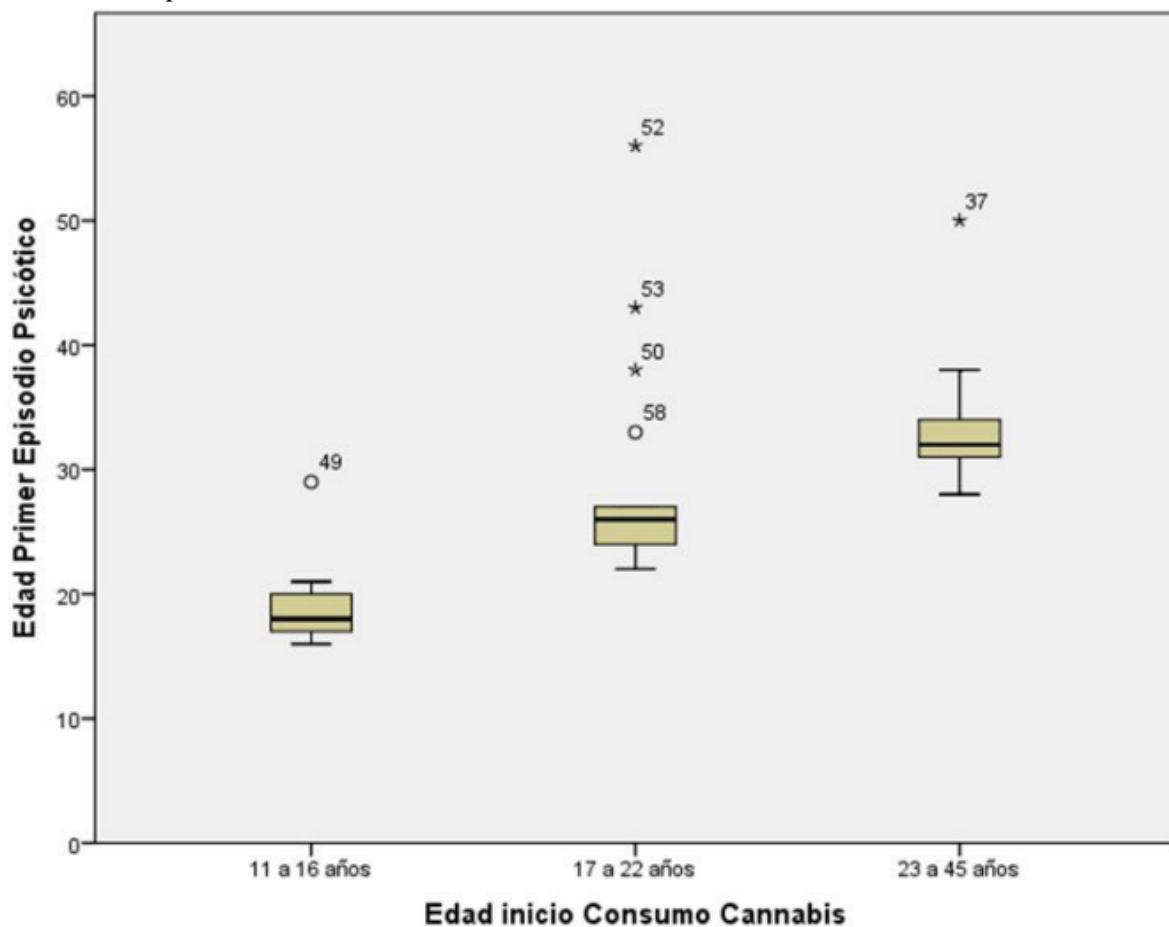
Figura N° 7. Distribución de la muestra según edad del primer episodio psicótico, separado por la frecuencia de consumo de cannabis, durante el año 2016



Nota. En la gráfica se logra observar que la media de edad de presentación del PEP en aquellos con consumo diario de cannabis fue a los 21 años, para quienes consumieron cannabis semanalmente la media se encontró a los 30 años y quienes mantuvieron otros tipos de consumo incluyendo el esporádico la media estuvo a los 38 años.

Fuente: Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en hospital nacional psiquiátrico de costa rica, durante el año 2016 (p.109), por Uribe *et al.*, 2017.

Figura N° 8. Distribución de la muestra según edad del primer episodio psicótico, separado por la edad de inicio de consumo de cannabis, durante el año 2016



Nota. En la gráfica se logra observar que quienes iniciaron el consumo de cannabis a edades tempranas de 11 a 16 años mostraron una media de edad de presentación del PEP a los 19 años y quienes iniciaron el consumo a una edad entre los 17 y 22 tuvieron una edad de presentación de PEP a la edad de 27 años.

Fuente: *Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en hospital nacional psiquiátrico de costa rica, durante el año 2016* (p.110), por Uribe et al, 2017.

Definiciones

Esquizofrenia

Según Sadock (2015) la esquizofrenia engloba un conjunto de trastornos con etiologías heterogéneas, sus signos y síntomas son variables entre ellos se encuentran

cambios en la percepción, la cognición, la emoción, el pensamiento y el comportamiento. El trastorno puede comenzar antes de los 25 años y perdura durante toda la vida sin discriminar clase social. Su evolución es más temprana en hombres en edades entre los 10 y 25 años, mientras que en mujeres es entre los 25 y 35 años más frecuentemente. Existen muchos estudios que se han interesado por la asociación del cannabis y la esquizofrenia. Las personas que manifestaron que consumían gran cantidad de cannabis (más de 50 veces) presentaban un riesgo 6 veces más elevado de sufrir esquizofrenia que aquellos que no consumían.

Según Sadock (2015) entre las hipótesis para la esquizofrenia tenemos las principales: 1. hipótesis de la dopamina: plantea que este trastorno tiene su origen en una actividad dopaminérgica excesiva. En primer lugar, la eficacia y la potencia de muchos antipsicóticos (es decir, los antagonistas del receptor de la dopamina) están relacionadas con su capacidad de actuar como antagonistas del receptor de la dopamina de tipo 2 (D2). La liberación demasiado elevada de dopamina en pacientes con esquizofrenia se ha relacionado con la gravedad de los síntomas psicóticos positivos. 2. hipótesis de GABA. Basándose en los resultados que muestran que algunos pacientes con esquizofrenia presentan una pérdida de neuronas gabaérgicas en el hipocampo, se ha considerado que el ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, está implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia. El GABA tiene un efecto regulador de la actividad de la dopamina, y la pérdida de neuronas gabaérgicas inhibitorias podría provocar la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas. La pérdida de masa cerebral, frecuente en personas que padecen esquizofrenia parece ser resultado de la disminución de la densidad de los axones, las dendritas y las sinapsis que actúan como mediadores de las actividades asociativas del cerebro. Existen bastantes estudios en cerebros de cadáveres que apoyan la existencia de

anomalías en la corteza prefrontal. Durante mucho tiempo se ha detectado que varios de los síntomas de la esquizofrenia imitan a los encontrados en personas con lobulotomía prefrontal o síndromes lobulares frontales.

Según Sadock (2015) en la esquizofrenia es frecuente el abuso de sustancias. El abuso de estas a lo largo de la vida es superior al 50%. Este abuso se asocia a un déficit en su funcionalidad. Entre personas con esquizofrenia el abuso de sustancias es habitualmente más elevado. En conclusión, los estudios muestran interés por la asociación entre el cannabis y la esquizofrenia. De esta manera se comunicó que las personas que consumieron gran cantidad de cannabis (más de 50 veces) presentaban un riesgo 6 veces más elevado de sufrir esquizofrenia que las que no consumían.

Criterios diagnósticos de la esquizofrenia

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición [DSM-V] (2014) los criterios de diagnóstico para esquizofrenia incluyen: A. Dos o más de los siguientes síntomas, cada uno de ellos está presente durante un mes: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico, síntomas negativos (expresión de emociones disminuida o abulia); B. Nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales como el trabajo, relaciones interpersonales, cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o fracaso del nivel esperado del funcionamiento interpersonal, académico o laboral en la infancia o adolescencia); C. Los signos continuos del trastorno persisten un mínimo de seis meses, en este periodo de 6 meses debe incluir al menos con uno de los síntomas del criterio A y pueden incluir síntomas atenuados como por ejemplo creencias extrañas y experiencias

perceptivas inhabituales; D. Se han descartado trastorno psicoafectivo, trastorno depresivo, trastorno bipolar; E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia.

Trastorno psicótico inducido por sustancias

Según el DSM-V (2014) el trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos debe tener los siguientes criterios diagnósticos: A. Delirios y/o alucinaciones; B. Los síntomas del criterio A deben desarrollarse durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de la sustancia; C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno psicótico no inducido por sustancias; D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un delirium; E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otros campos importantes del funcionamiento. Entre las sustancias que pueden desarrollar están el cannabis, alcohol, alucinógenos y otras sustancias. El trastorno psicótico inducido por cannabis puede desarrollarse poco tiempo después de consumir dosis altas de cannabis y habitualmente cursa con delirios persecutorios, ansiedad marcada, labilidad emocional y despersonalización.

Sadock (2015) testifica sobre la existencia del trastorno psicótico inducido por sustancias. El diagnóstico completo de un trastorno psicótico inducido por sustancias incluirá el tipo de sustancia o medicamento implicado, el estadio del consumo de la sustancia cuando se inició el trastorno (p. ej., durante la intoxicación o la abstinencia) y los fenómenos clínicos (p. ej., alucinaciones o delirios).

Trastorno por consumo de cannabis

Según NIDA (2019) el consumo de cannabis puede llevar a un trastorno por consumo de cannabis, el cual puede formar casos graves de adicción. Datos recientes advierten que el 30% de quienes consumen cannabis pueden sufrir del trastorno en alguna medida y que las personas que comienzan a consumir antes de los 18 años tienen entre cuatro y siete veces mayor probabilidad de adquirir un trastorno por consumo que las personas adultas. Estos se asocian con la dependencia que es cuando una persona presenta síntomas de abstinencia al no consumir la droga. Quienes consumen cannabis de manera habitual reportan irritabilidad, problemas del estado de ánimo, dificultad para dormir, menor apetito, inquietud en la primera semana de privación de consumo y duran hasta dos semanas. Este trastorno por consumo de cannabis se convierte en adicción cuando la persona no puede dejar de consumir la droga, aun cuando esta obstaculiza muchos aspectos de su vida.

Según el DSM-V (2014) los trastornos relacionados al consumo de cannabis son problemas asociados a las sustancias derivadas de la planta de cannabis. Con el tiempo, esta planta ha acumulado muchos nombres (maruja, hierba, maría, mota, ganja, costo, hachís, chocolate, grifa). Cannabis es el nombre genérico y quizá el término científico más apropiado para las sustancias psicoactivas derivadas de dicha planta. Los cannabinoides producen efectos diversos en el cerebro, ejerciendo sus acciones sobre los receptores CB1 y CB2 que se encuentran a lo largo del sistema nervioso central. El THC está disponible a una potencia altamente variable, oscila entre 1-15% en la planta y 10-20% en el hachís. Esta planta se fuma a través de una gran variedad de métodos como pipas, pipas de agua (bongs), cigarrillos etc. Algunas veces se ingiere de forma oral, mezclado con alimento. Recientemente se han desarrollado dispositivos en los cuales el cannabis se vaporiza. Esto

implica el calentamiento del material vegetal para inhalar los cannabinoides psicoactivos liberados. Al fumar se produce normalmente una rápida aparición de efectos deseados y experimentación más intensa de los mismos.

Intoxicación por *Cannabis*

Según el DSM-V (2014) comenta que la intoxicación por cannabis es la presencia de alteraciones problemáticas significativas conductuales o psicológicas que ocurren momentos después del consumo. La intoxicación comienza con una sensación de “colocón”, seguida de síntomas que comprenden euforia, grandiosidad, sedación, letargia, percepciones sensoriales distorsionadas, disfunción psicomotora, sensación de lentitud en el tiempo. Algunas veces se produce ansiedad, disforia o retraimiento social. Estos efectos psicoactivos se acompañan de dos o más signos que aparecen dentro de las 2 horas tras el consumo como: inyección conjuntival, aumento del apetito, sequedad bucal y taquicardia. Esta intoxicación se desarrolla en cuestión de minutos si el cannabis se fuma, pero puede tardar un par de horas si se ingiere de forma oral. Los efectos suelen durar 3-4 horas, aunque pueden alargarse un poco más cuando la vía de ingesta es oral. Entre sus consecuencias se podría precipitar una psicosis de duración variable. Se debe tener en cuenta que, si la presencia clínica incluye alucinaciones en ausencia de un juicio de realidad intacto, se debería considerar un diagnóstico psicótico inducido por sustancias.

Trastorno de abstinencia al cannabis

Según OPS (2018) el trastorno por consumo de cannabis son un espectro de afecciones importantes que se definen por criterios psicológicos, sociales y fisiológicos para documentar consecuencias adversas, pérdida de control del consumo y síntomas de

abstinencia. Se definen en el DSM-V (como trastornos leves, moderados y severos) y en la Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud [CIE-10] (como consumo nocivo y consumo con dependencia). Ambos describen que un síndrome específico por abstinencia de cannabis puede tener lugar en un plazo de 24 horas desde el consumo. Para diagnosticar este síndrome de abstinencia la persona debe presentar al menos 2 síntomas mentales (ya sea irritabilidad, ansiedad, inquietud, pérdida del apetito, agresividad, trastorno del sueño) y al menos un síntoma físico (temblores, dolor, temperatura corporal elevada, pérdida de apetito, trastornos del sueño, escalofríos). Estos síntomas son más intensos en la primera semana de abstinencia, pero puede prolongarse hasta un mes.

Según el DSM-V (2014) la interrupción brusca del consumo diario o casi diario de cannabis suele producir la aparición de un síndrome de abstinencia de cannabis. Los síntomas incluyen irritabilidad, agresividad o ira, depresión, ansiedad, dificultad para dormir, inquietud, disminución del apetito, fiebre, escalofríos, dolor abdominal, cefalea y pérdida de peso. Este síndrome de abstinencia puede provocar malestar significativo y, por tanto, puede contribuir a que existan dificultades para dejar de fumar o favorecer la recaída entre quienes traten de abandonar su consumo. La mayoría de los síntomas tienen un inicio en las primeras 24 a 72 horas desde el cese, y el pico se presenta en la primera semana y tiene una duración de aproximadamente 1 a 2 semanas, aunque la dificultad del sueño puede durar más de 30 días.

Cannabis

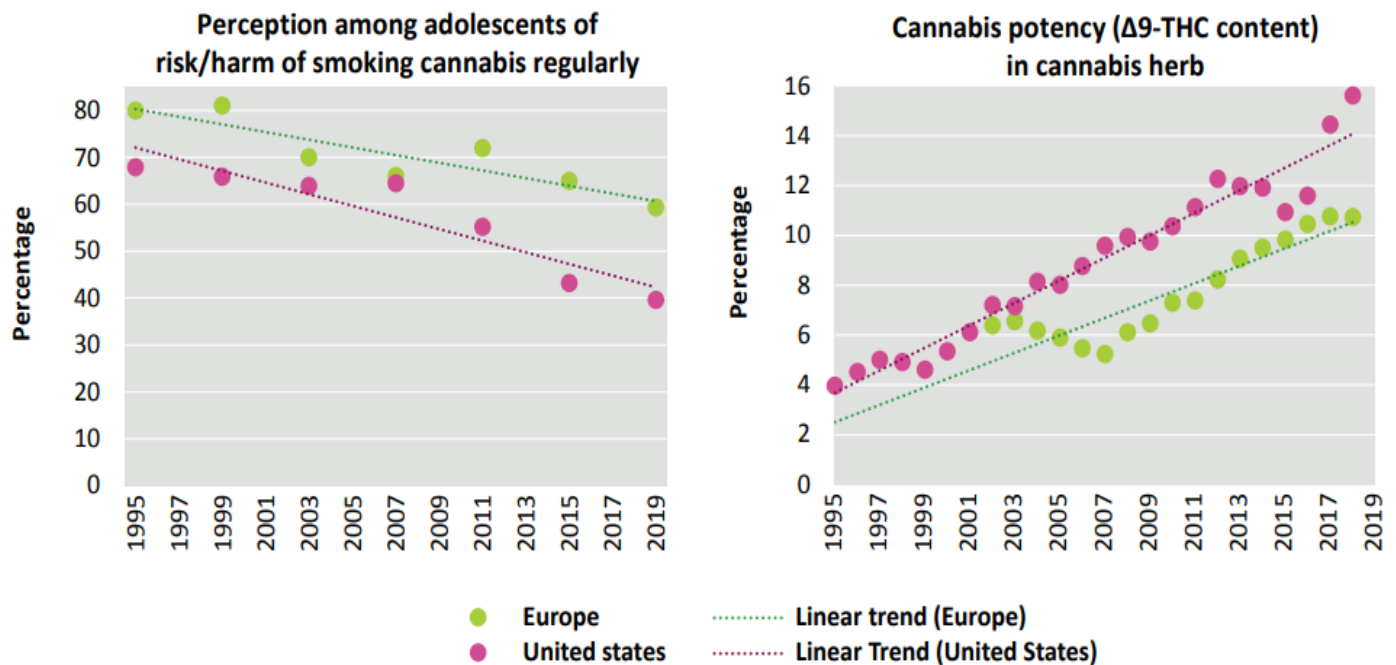
Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) afirma que la comunidad científica actualmente considera a la planta cannabis como monoespecífica (*Cannabis sativa*

L.) de las cuales existen dos subespecies (indica y sativa). Hasta la fecha han logrado registrarse 120 fitocannabinoides para *Cannabis Sativa*, la principal especie de la planta de cannabis. Su principal componente psicoactivo e intoxicante es el Δ 9-THC. Producida en casi todo el planeta, la hierba de cannabis se compone de flores, hojas secas desmenuzadas y capullos de la planta que generalmente se fuman. De forma contraria, la resina de cannabis es el concentrado extraído de la flor y la planta de cannabis, está fundamentalmente es producida en algunos países del Oriente Medio, Sudoeste de Asia y del norte de África. Por su parte el aceite de hachís, el cual también es un producto de la planta, puede extraerse de cualquier parte de esta. Esta variedad ha incrementado la cantidad de formas de usos incluidos vaporizadores, comestibles y *dabs*. En las últimas dos décadas, ha habido veloces avances para cultivar las plantas de cannabis principalmente en países como Europa y América del Norte llegando a producir cannabis con alto contenido de Δ 9-THC.

Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) en los Estados Unidos el consumo de cannabis entre estudiantes de secundaria se ha mantenido estable durante los últimos 10 años (2011-2020). Sin embargo, se ha dado un incremento significativo en el consumo diario de cannabis en los últimos 2 años (2019-2020) estimándose un consumo diario de 4,1% entre estudiantes de secundaria en comparación con casi el 1% en 1991. Esto significa que el consumo diario de cannabis en el 2020 ha sido el nivel más alto entre todos los estudiantes desde 1991. El consumo de cannabis entre adolescentes está asociado con el deterioro en la cognición, es decir muestra efectos retardados en el control inhibitorio (autocontrol) y memoria de trabajo con efectos sobre la recuperación de la memoria retrasada y el razonamiento perceptivo (capacidad de analizar y pensar usando información o imágenes).

Según Informe mundial sobre las Drogas [UNODC] (2021) se manifiesta que la legalización del cannabis en Estados Unidos y en otros lugares han conducido a los adolescentes a percibir el cannabis como menos dañino que antes. De esta forma se evidencia la asociación entre una menor percepción de riesgo y un incremento del consumo de cannabis como se observa en América Latina y el caribe, en Estados Unidos y Europa. Por su parte el porcentaje de $\Delta 9$ -THC en la hierba de cannabis incautada en Estados Unidos se cuadruplicó entre los años 1995-2018 y casi se duplicó en Europa entre 2002-2018. A pesar de esto el porcentaje de adolescentes que consideran que el uso de cannabis regularmente sea dañino disminuyó significativamente. Como sugiere la literatura científica, el consumo de cannabis se ha asociado con un incremento en la probabilidad de psicosis comparados con personas que nunca han consumido y este riesgo es casi cinco veces mayor entre aquellos que consumen a diario cannabis con alto contenido de $\Delta 9$ -THC ($\geq 10\%$).

Figura N° 9. Potencia del cannabis y percepción del riesgo del consumo de cannabis entre adolescentes, Europa y Estados Unidos, 1995–2019



Nota. El gráfico representa la disminución en la percepción entre los adolescentes sobre el riesgo de fumar cannabis regularmente y su incremento en la potencia a lo largo de casi 10 años. Datos de encuestas en la escuela de estudiantes de 8.º, 10.º y 12.º grado (diciembre de 2020).

Fuente: Informe mundial sobre las drogas [UNODC], 2021, p. 30.

Según Patel, Khan, Saipavankumar, Hamid (2020) en su artículo científico de revisión sistemática retrospectiva nos comparte que debido al aumento del estrés que vivimos los seres humanos en la actualidad se ha optado por el abuso de sustancias para la relajación mental. Siendo el cannabis una de las sustancias más ampliamente mal utilizada a nivel mundial. El cannabis también conocido como marihuana o hierba, que se fuma al secar la planta en forma de cigarrillos (comúnmente conocidos como porros), pipas, bongos (pipas de agua), o usarlo como comestible en galletas y brownies principalmente. Sin embargo, en la actualidad se consume en forma de aceite concentrado o vapor principalmente de *tetrahidrocannabinol (THC)*.

National Institute on Drug Abuse [NIDA], (2019) nos comenta que el cannabis tiene una gran cantidad de términos coloquiales, este es el resultado de la mezcla triturada de flores secas y hojas de *Cannabis Sativa*, la planta de cáñamo. Se fuma de diferentes maneras, entre ellas cigarrillos enrollados llamados porros, pipas, pipas de agua llamadas bongos. Se puede mezclar con alimentos como galletas, brownies entre otros. Existen formas más potentes de marihuana entre las que tenemos sin semilla provenientes de plantas femeninas con atención especial y las resinas concentradas las cuales contienen dosis elevadas de componentes psicoactivos como el aceite de hachís con un aspecto similar a la miel, el *budder* ceroso y suave y el firme *shatter* con aspecto similar al ámbar, estas resinas se han vuelto cada vez más populares entre los consumidores.

Según Farag, Kayser (2017) la *Cannabis Sativa* es una planta anual, floración dioica, es decir que existen plantas femeninas y masculinas, la planta polinizada tiene una raíz pivotante fuerte con tallos erectos. Con un tamaño que varía de 1 a 6 metros de altura. Las raíces son generalmente de 30 a 60 cm de profundidad, las hojas son verdes y palmeadas (siete lóbulos). Sin embargo, el follaje varía en forma y tamaño según su origen genético. Los márgenes de las hojas son dentados toscamente. las flores femeninas son casi sésiles y se encuentran en pares, el fruto (semilla) es aquenio, contiene una sola semilla con una cáscara dura, fuertemente cubierta con forma elipsoide, lisa, de aproximadamente 2 a 5 mm de largo generalmente pardusca y moteada. Para cultivo en exterior la planta se propaga a partir de la semilla y su ciclo de vida se completa en un periodo de 4 a 6 meses y el proceso de germinación por lo general se completa en un periodo de 3 a 7 días. Para el cultivo en interior la crianza se realiza para aumentar la cantidad de resina y la potencia evitando las plantas masculinas no deseadas, por lo general el ciclo completo puede darse en 6 a 8

semanas. El éxito del sistema interior requiere un sistema hidropónico eficaz para suministrar nutrientes y oxígeno, y apoyar el crecimiento de las plantas.

Figura N° 10. Aspectos morfológicos de la *Cannabis Sativa*



Nota. En la imagen anterior se puede observar la botánica de la planta *C. Sativa*.
Fuente: *Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis* (p.8), Por UNODC, 2010

Según Murray *et al.* (2016) la proporción de THC en la hierba de cannabis y la resina era del 3% o menos en la década de 1960 pero posteriormente empezó a aumentar hasta un 20%. Los cultivadores iniciaron cruzando las plantas para aumentar su potencia, luego descubrieron que evitando la polinización la planta aumentaba el THC, ya que ante esta situación la hembra convierte su energía para producir más cannabinoides en lugar de semillas. Este tipo de cannabis se conoce como “sin semilla” en español, pero a veces es llamada “mofeta” o “zorrillo” por su fuerte olor. Las nuevas formas de extraer THC de la

planta han producido aceite de resina con un contenido de THC de hasta 80% incluyendo “vaping” y “wax dabbing”.

Según Sadock (2015) el cannabis se obtiene de la planta *Cannabis Sativa*, utilizada en China, India y Oriente Medio hace aproximadamente 8 000 años, por su fibra (el cáñamo) y como producto medicinal. Existe su forma femenina y masculina, siendo la femenina quien contiene las mayores concentraciones de cannabinoides, que son únicos de esta planta. El Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) es el cannabinoide responsable en primer lugar de los efectos psicoactivos del cannabis. Sus extremos florecientes son las formas más potentes de la planta o del exudado resinoso desecado de las hojas, denominado hachís. Los nombres coloquiales del cannabis son: marihuana, hierba, chocolate y maría. Otros nombres, que describen tipos de cannabis de varias concentraciones, son *hemp*, *chasra*, *bhanga*, *ganja*, *dagga* y *sinsemilla*.

Existen plantas que pueden contener hasta un 15-20% de THC. Según National Surveys on Drug Use and Health (NSDUH) de 2012, estima que 19 millones de personas de 12 años o más (7%) ha consumido cannabis en el último mes. La encuesta *Monitoring the Future*, realizada en estudiantes, señala aumentos recientes del consumo en algún momento de la vida, anual, actual (en los últimos 30 días) y diario de cannabis por parte de estudiantes entre 14 y 16 años, continuando con una tendencia que se inició a principios de 1990. En 1996, alrededor del 23% de los adolescentes de 14 años y cerca del 40% de los de 16 años habían consumido cannabis y en 1998 y 1999, más del 25% de los que empezaban a consumir cannabis tenían 14 años o menos.

En 2012, aproximadamente el 1% de los estudiantes de 8. ° grado, el 4% de 10. ° grado y el 7% de los de 12. ° grado informaron consumir cannabis a diario. Se informa que la tasa de consumo de cannabis fue de casi el doble en varones entre 26 años o más comparados a las mujeres. Pero esta diferencia entre sexos desaparece en consumidores jóvenes, entre los 12 y 17 años donde no hay diferencias significativas.

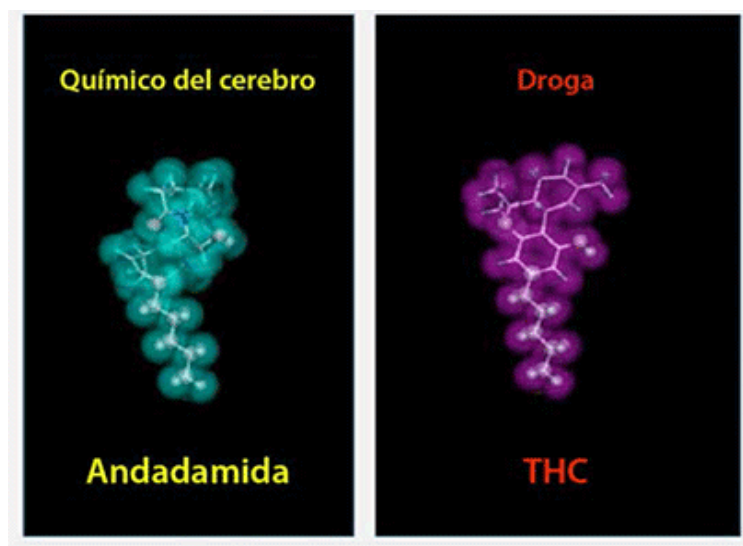
Componentes del cannabis

Según NIDA (2019) los cannabinoides endógenos como la anandamida operan como neurotransmisores debido a que envían mensajes químicos entre neuronas a través de todo el sistema nervioso influyendo así regiones del cerebro donde que intervienen en la memoria, el pensamiento, concentración, placer coordinación además de la percepción del tiempo y espacio. Existe similitud entre las estructuras químicas del THC y la anandamida, de esta forma el THC puede adherirse las moléculas receptoras cannabinoides en las neuronas de estas regiones del cerebro, activarlas y así provocar alteración en las funciones mentales o físicas de los seres humanos causando los efectos anteriormente descritos.

La red de comunicaciones neurales que utilizan estos neurotransmisores cannabinoides es llamada sistema endocannabinoide la cual se encarga de desempeñar funciones claves de nuestro sistema nervioso e interferir con este sistema puede tener efectos profundos. Por ejemplo, el THC puede afectar el adecuado funcionamiento del hipocampo y la corteza orbitofrontal, estas regiones del cerebro permiten que el ser humano cree recuerdos nuevos y cambie su foco de atención. Por ende, el consumo de marihuana conlleva a una reducción en la capacidad de pensar e interfiere en la capacidad que tiene el humano para aprender o realizar tareas complejas.

Se evidencia que además altera el desempeño del cerebelo y los ganglios basales, regiones cerebrales encargadas de funciones como la postura, equilibrio, coordinación, tiempo de reacción etc. Se manifiesta de igual manera que el THC que actúa por medio de los receptores cannabinoides impulsa el sistema de recompensa que responde a comportamientos placenteros saludables como la comida y el sexo. De esta manera el THC llega a liberar la dopamina quien es el mensajero químico del estímulo gratificante. Esta oleada de dopamina al consumir marihuana le enseña al cerebro a repetir esta conducta gratificante, lo que favorece las propiedades adictivas de la marihuana.

Figura N° 11. Anandamida y THC



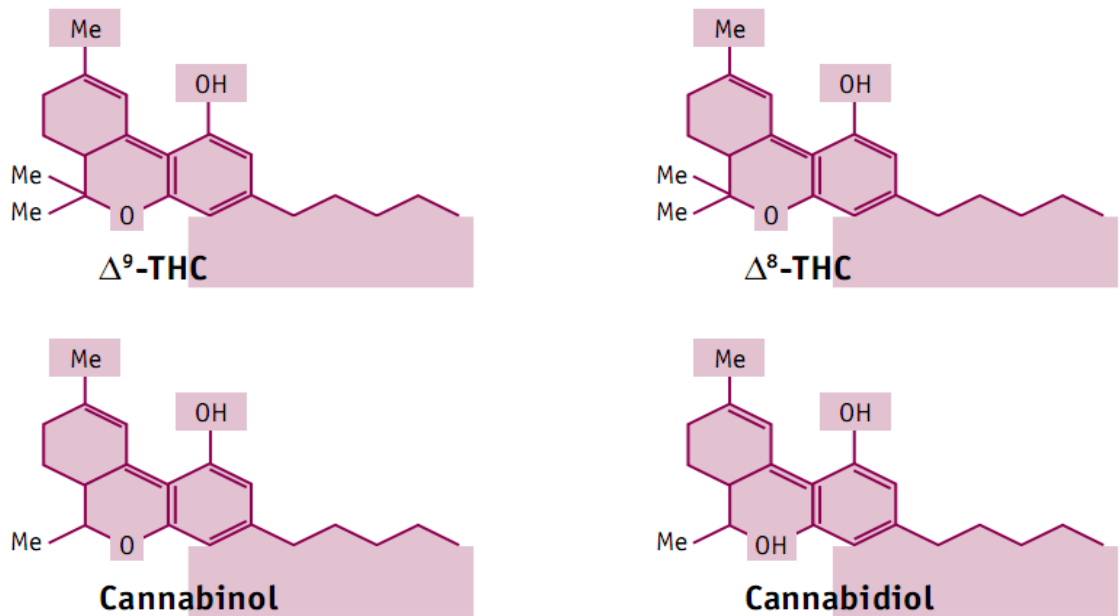
Nota. En la imagen se observa cómo los cannabinoides endógenos como la Anandamida actúan como neurotransmisores enviando mensajes químicos a través del sistema nervioso, afectando regiones del cerebro que influyen en la memoria, placer, concentración, pensamiento, coordinación, movimiento y percepción del espacio y tiempo. Debido a la similitud que presenta el THC, puede adherirse a los receptores cannabinoides en las neuronas de ciertas regiones del cerebro y activarlas, afectando las funciones de memoria, el pensamiento, concentración, placer coordinación, postura, equilibrio, coordinación, tiempo de reacción y percepción del tiempo y espacio.

Fuente: National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2019. p.7

Según Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2018), los cannabinoides son una variedad de compuestos químicos que actúan en los receptores de cannabinoides de células que modulan la liberación de neurotransmisores en el encéfalo. Estos proceden básicamente de tres fuentes: a) fitocannabinoides los cuales con compuestos cannabinoides producidos por las plantas *C. sativa* o *C. indica*; b) endocannabinoides, neurotransmisores producidos por el encéfalo o tejidos periféricos; c) cannabinoides sintéticos.

Según Solé (2016) en España según la encuesta ESTUDES informaron que en el último año empezaron a consumir cannabis 146.200 estudiantes de 14-18 años. Los hombres consumen en mayor proporción que las mujeres en todos los grupos etarios y el consumo problemático de cannabis aumenta con la edad (7,9% de 14 años, 18,2% de 18 años). El principal principio activo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Sabemos que existen más de 60 compuestos activos. Entre los cannabinoides naturales tenemos delta-9-tetrahidrocannabinol, el delta 8-tetrahidrocannabinol, el cannabinal y el cannabidiol. Volviendo al tema respecto a riesgo de consumo es muy importante recalcar que en la década de los 80 el cannabis contiene en torno al 3-5% de THC y alrededor de 1-2% de CBD, pero para la actualidad han logrado aumentar hasta un 20% de THC y al mismo tiempo disminuir un 0,5% en CBD. Esto significa que las preparaciones cannabicas actuales cuadruplican la proporción del principio psicoactivo.

Figura N° 12. *Cannabinoides naturales*



Nota. En la imagen anterior se pueden observar las fórmulas químicas de ciertos cannabinoides naturales.

Fuente: *Estado de la cuestión sobre el cannabis* (p. 25). Por Solé, 2016

Receptores cannabinoides

Según OPS (2018) el principal componente psicoactivo de *Cannabis Sativa*, el THC, actúa en receptores específicos del encéfalo. Estos receptores también responden a cannabinoides endógenos como la anandamida. Los cannabinoides endógenos regulan las acciones de los neurotransmisores que desempeñan funciones en la cognición, memoria y emociones. Se han identificados dos tipos de receptores cannabinoides en donde actual el THC: los tipos 1 (CB1) y los tipo 2 (CB2). Los CB1 principalmente se encuentran en el encéfalo, en regiones que interviene en la memoria (hipocampo), las respuestas a las emociones (amígdala), cognición (corteza cerebral), motivación (prosencéfalo límbico) y la coordinación motora (cerebelo). Los receptores CB2 se encuentran en el organismo donde

parecen desempeñar un papel regulador en el sistema inmunitario, acciones en el tubo digestivo hígado, corazón, músculos, piel y órganos reproductores. Los CB1 desempeñan una función clave en el efecto psicoactivo del cannabis. Las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa del cerebro contienen tanto receptores CB1 como CB2. Estos receptores responden al THC aumentando la liberación de dopamina, provocando efectos euforizantes.

Según Murray, Quigley, Quattron, Englund, Di Forti (2016) en su artículo especial nos comenta que el cannabis contiene más de cien cannabinoides, siendo los más importantes el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Estos se producen en diminutas formaciones de cristales alrededor de las flores. Cuando se fuma o se inhala, los efectos emergen después de unos minutos y puede durar de 2 a 3 horas; mientras que, si se come, los efectos tardan en aparecer hasta 2 horas, pero sus efectos pueden prolongarse hasta 8 horas. Los cannabinoides ejercen sus efectos al interactuar con el sistema endocannabinoide. Hay dos receptores específicos: el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) y el receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2).

El receptor CB1 está muy desarrollado por todo el cerebro, con elevadas concentraciones en el neocórtex, ganglios basales e hipocampo. Los receptores CB1 están ubicados presinápticamente en las terminales de las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, donde actúan homeostáticamente para contrarrestar la actividad excesiva o insuficiente en estos sistemas mediante la modulación de la liberación de neurotransmisores presinápticos. El receptor CB2, está presente en las células inmunitarias, tejidos periféricos y recientemente se ha encontrado en cerebelo y tronco encefálico. Los ligandos de los receptores de cannabinoides endógenos más conocidos son N-araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG). Estos se biosintetizan

postsinápticamente de manera dependiente de la actividad antes de ser eliminados por un mecanismo de recaptación e hidrólisis enzimática. El THC es el responsable de la euforia abrumando al sistema endocannabinoide que funciona “bajo demanda” normalmente.

Según Lu y Mackie (2016) el sistema endocannabinoide o sistema endocannabinoide endógeno (SCE) es un sistema complejo de señalización, el cual se encuentra ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos e interviene en varias vías metabólicas regulando así de forma versátil la fisiología celular. Este sistema está compuesto por los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides, las enzimas responsables de la síntesis y la degradación de estos, las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides y los sistemas de transporte.

Lu *et al.* (2016) nos comenta en este artículo que los cannabinoides endógenos son lípidos endógenos que se acoplan a los receptores cannabinoides que afectan el comportamiento de una forma que al menos parcialmente recapitula los efectos producidos por los componentes psicoactivos del cannabis más notablemente el *delta-9-tetrahidrocannabinol* (Δ^9 -THC). Los primeros endocannabinoides descubiertos y mejor caracterizados son la anandamida (araquidonoil etalonamida) y glicerol 2 araquidonoil (2-AG). Es importante resaltar que los precursores de estos endocannabinoides se encuentran presentes en las membranas lipídicas. Tras la demanda (típicamente por la activación de los receptores acoplados a proteína G o por la despolarización) los endocannabinoides se liberan en uno o dos pasos enzimáticos rápidos hacia el espacio extracelular.

Lu *et al.* (2016) afirma que los receptores CB1 son abundantes en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en la corteza, los ganglios basales, hipocampo y el cerebelo.

La mayoría de los CB1 receptores CB1 están presentes en los axones y los segmentos pre terminales del axón, mientras se protege la zona activa. Los receptores CB1 corticales y del hipocampo están enriquecidos con colecistoquinina (CCK) y se expresan abundantemente en los niveles inferiores (pero todavía funcionalmente relevantes) en las neuronas glutaminérgicas. Los receptores CB1 son muy abundantes en las neuronas espinosas medias en el tracto dorsal y el cuerpo estriado ventral. Es particularmente alta en los axones de la vía directa al entrar en el globo pálido en dirección a la sustancia negra. Los receptores CB1 cerebelosos se encuentran en las fibras paralelas y en las trepadoras, así como en las células en cesta. Los receptores CB2 se expresan en niveles mucho más bajos en el sistema nervioso central (SNC) en comparación con CB1. El receptor está presente primordialmente en la microglía y en los elementos vasculares.

Sadock (2015) testimonia que el Δ^9 -THC se convierte rápidamente en 11-hidroxi- Δ^9 -THC, el metabolito que está activo en el SNC. El receptor cannabinoide, un miembro de la familia de los receptores ligados a la proteína G, se encuentra en concentraciones superiores en ganglios basales, hipocampo, cerebelo y en concentraciones inferiores en la corteza cerebral. Cuando se fuma, los efectos eufóricos aparecen en minutos, alcanzan un máximo a los 30 min y duran entre 2 y 4 horas, algunos efectos motores y cognitivos duran de 5 a 12 horas. El cannabis puede consumirse vía oral en forma de galletas o pasteles. Entre los principales síntomas de abstinencia encontramos insomnio, náuseas, irritabilidad, inquietud, anorexia. y entre los efectos físicos del cannabis los más frecuentes son la dilatación de vasos sanguíneos conjuntivales y una leve taquicardia. El aumento de apetito y la sequedad de boca son efectos frecuentes de intoxicación por cannabis.

Según Sadock (2015) en 1980 se sintetizaron cannabinoides hidrosolubles los cuales permitieron descubrir un receptor cannabinoide específico, CB1. Poco tiempo después se descubrieron endocannabinoides como la anandamida, se identifica un segundo receptor cannabinoide, CB2, se describen varios endocannabinoides adiciones como 2-araquidonilglicerol (2-AG), la N-araquidonildopamina (NADA), éter del 2-araquidonilglicerol (éter noladín) y la virodhamina. El motivo de existencia de diferentes cannabinoides radica en sus diferentes afinidades por los receptores canabinoides, CB1 y CB2. La anandamida tiene mayor selectividad por el receptor CB1, seguida de la NADA y el éter noladín. De forma contraria, la virodhamina prefiere los receptores CB2 y solamente tiene actividad agonista parcial en CB1. Por último, el 2-AG no parece discriminar entre CB1 y CB2. El ácido araquidónico es una pieza fundamental en la biosíntesis de los endocannabinoides.

Según Sadock (2015) los receptores CB1 son los más abundantes en el cerebro. Se encuentran con mayor densidad en los ganglios basales, el cerebelo, el hipocampo, hipotálamo, la corteza cingulada anterior y la corteza cerebral, principalmente en la zona frontal. Los seres humanos que reciben grandes dosis de THC desarrollan catalepsia, que es una reducción del movimiento espontáneo y quedan paralizados con posturas raras o no naturales. Esta acción puede ser relevante para entender los síntomas catatónicos de la esquizofrenia.

Esquizofrenia y su relación con el cannabis

Kendler, Ohlsson, Sundquist, Sundquist (2019), en su estudio de cohorte prospectivo, tomaron varios registros poblacionales suecos, obtuvieron la aprobación ética para el

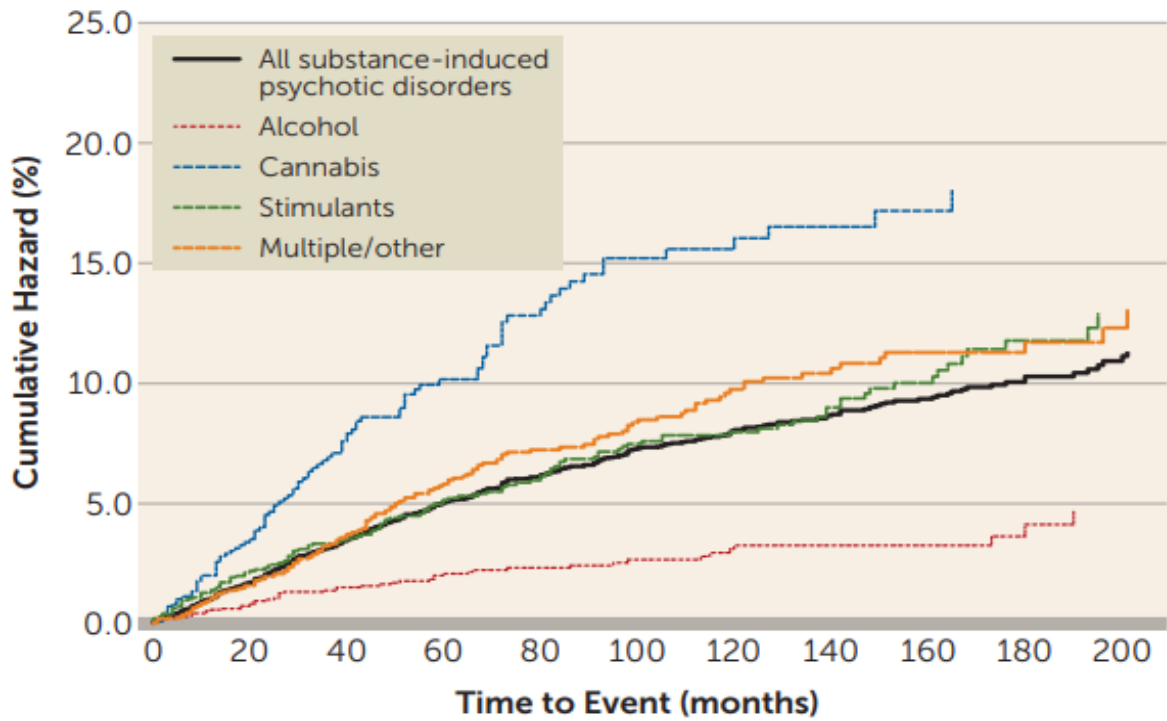
estudio, todos los procedimientos cumplieron con estándares éticos pertinentes sobre la experimentación humana y con la Declaración de Helsinki de 1975. Los individuos (7.606) nacidos en Suecia (entre 1940 y 1995) y que tuvieran un primer registro de trastorno psicótico inducido por sustancias entre los 15 y 50 años, incluyendo registro de esquizofrenia durante el periodo de seguimiento (hasta el 31 diciembre de 2015). Se excluyeron individuos con registro de psicosis previo a su trastorno psicótico inducido por sustancias.

La esquizofrenia y la psicosis fueron definidas por el CIE-10. Para las personas de la muestra se incluyó información sobre registro de trastornos de consumo de alcohol, registro de abuso de drogas, datos de familiares de primer, segundo y tercer grado para calcular una puntuación de riesgo familiar para psicosis. Se utilizaron análisis de supervivencia Kaplan-Meier para examinar el riesgo acumulativo de esquizofrenia para los diferentes trastornos psicóticos inducidos por sustancias.

Para comparar puntuaciones de riesgo familiar se tomó un enfoque no paramétrico que clasifica todos los valores y los estandariza y después realizaron un análisis de regresión de Cox con el tiempo hasta la esquizofrenia como resultado. El grupo fue predominantemente masculino 78% con una edad media de 32,1 años al primer registro de trastorno psicótico inducido por sustancias. La duración media del seguimiento fue de 84 meses. La edad media de registro de trastorno psicótico inducido por sustancias fue la más temprana para el cannabis (25,2 años). Se examinaron las formas individuales de trastorno psicótico inducido por sustancias y descubrieron que el riesgo acumulativo de esquizofrenia era más alto para el cannabis 18,0%, al igual se observó un mayor riesgo de aparición de esquizofrenia por psicosis inducida por cannabis en todas las edades. El tiempo medio hasta

la conversión de esquizofrenia fue de 39 meses. Los individuos con trastorno psicótico inducido por cannabis tenían el nivel familiar más bajo.

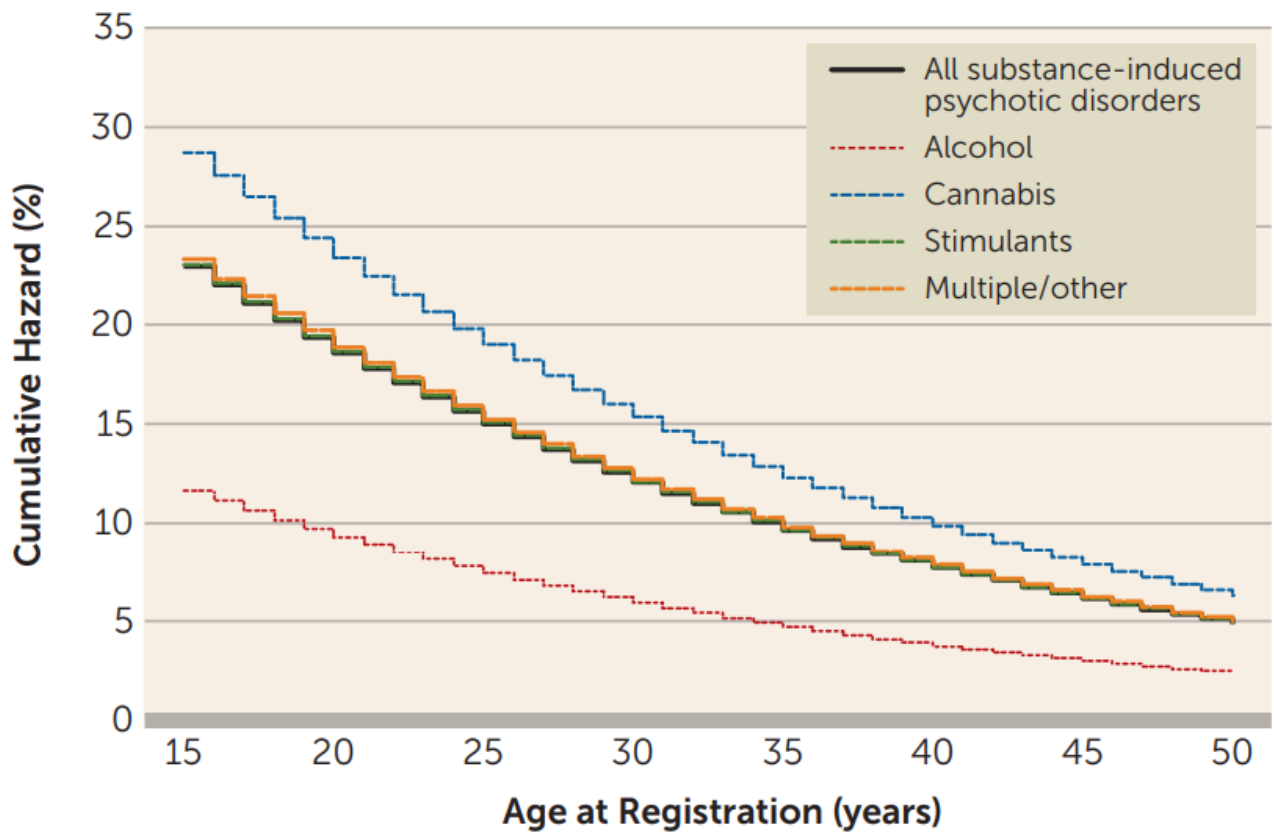
Figura N° 13. Riesgo acumulativo de esquizofrenia inducido por sustancias



Nota. En la gráfica anterior se observa el riesgo acumulativo de esquizofrenia en relación con el consumo de sustancias, siendo de mayor riesgo el cannabis (18,0 %, IC del 95 % = 14,5, 22,3).

Fuente: Kendler *et al.*, 2019, p. 714

Figura N° 14. Riesgo acumulativo de esquizofrenia en casos de trastorno psicótico inducido por sustancias en función de la edad en el momento del registro



Nota. En la gráfica anterior se observó un mayor riesgo de aparición de esquizofrenia por psicosis inducida por cannabis en todas las edades.

Fuente: Kendler *et al.*, 2019, p. 714

Según Pearson, Berry (2019) citando a Andreasson *et al.* (1987) en un estudio de cohorte de 45 570 reclutas varones suecos, de 18 a 20 años entre 1969-1970, mediante cuestionarios, demostraron una fuerte asociación entre el consumo de cannabis durante el reclutamiento y el desarrollo de esquizofrenia durante el periodo de seguimiento. El riesgo relativo de esquizofrenia fue 2-4 en el grupo que informó uso de cannabis al menos una vez, comparado con los no consumidores, este riesgo aumentó a 6,0 con respecto al nivel de consumo (más de 50 veces). Ciertos factores se relacionaron fuertemente con una mayor

ocurrencia de esquizofrenia como el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica distinta de la esquizofrenia en el momento del reclutamiento, abuso en la crianza y mala adaptación en la escuela. Por otra parte, no se correlacionó el consumo de alcohol, tabaco o nivel socioeconómico.

Figura N° 15. *Consumo de cannabis y esquizofrenia*

Consumption (no of occasions)	No (%)	Cases of schizophrenia	Relative risk	95% CI
0	41 280 (90·6)	197	1·0	–
1–10	2836 (6·2)	18	1·3	0·8–2·2
11–50	702 (1·5)	10	3·0	1·6–5·5
> 50	752 (1·7)	21	6·0	4·0–8·9

Nota. En la tabla anterior se puede observar cuales son los riesgos relativos de esquizofrenia según el número de ocasiones donde se consumió cannabis, el consumo de más de 50 veces se asoció con un riesgo relativo de esquizofrenia de 6.0 (95% intervalo de confianza 4,0 a 8,9) en comparación con los no consumidores.

Fuente: S. Andreasson *et al.*, 1987, p. 1484

Según Pearson, Berry (2019) citando a Zammit *et al.* (2002) en un estudio de cohorte histórico. Contexto Encuesta de reclutas suecos de 1969-70. En este estudio se incluyeron pruebas de inteligencia y cuestionarios autoinformados no anónimos sobre la familia, origen social, comportamiento, uso de fármacos y sustancias. Todos estos sujetos (50.087) fueron entrevistados por un psicólogo. 34 casos de psicosis diagnosticados al momento del reclutamiento se excluyeron. En este estudio el periodo de seguimiento es ahora de 27 años y cubre casi todo el periodo de riesgo para la esquizofrenia. De los 50.053, 362 recibieron un diagnóstico de esquizofrenia en 1996 y de estos 1648 sujetos de los que sugieren consumir únicamente cannabis 18 desarrollaron esquizofrenia y se encontró una relación dosis-

respuesta. La revisión de casos de una pequeña submuestra de esta cohorte muestra que la asociación no se debió al uso de otras drogas y que el uso de cannabis precedió a cualquier enfermedad mental, informando una probabilidad para desarrollar esquizofrenia de 2,2 por haber consumido cannabis alguna vez y una probabilidad de 6,7 para quienes consumieron más de 50 veces. Este efecto se mantuvo incluso al ajustar factores de confusión como los diagnósticos psiquiátricos al momento del reclutamiento, puntuación de coeficiente intelectual, crianza y consumo de cigarrillos.

Figura N° 16. Razones de probabilidad ajustadas con intervalos de confianza del 95% para desarrollar esquizofrenia en cualquier momento después del servicio militar obligatorio para sujetos que solo toman cannabis

Drug use	No of subjects	No (%) of subjects developing schizophrenia	Odds ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Cannabis ever†	1635	18 (1.1)	1.9 (1.2 to 3.0)	1.9 (1.1 to 3.1)
Frequency of use of cannabis (ever):				
None	36 429	215 (0.6)	1.0†	1.0†
Once	245	0	—	—
2-4 times	499	5 (1.0)	1.7 (0.7 to 4.2)	1.9 (0.8 to 4.8)
5-10 times	255	3 (1.2)	2.0 (0.6 to 6.3)	1.7 (0.5 to 5.7)
11-50 times	176	1 (0.6)	1.0 (0.1 to 6.9)	0.8 (0.1 to 6.0)
>50 times	70	4 (5.7)	10.2 (3.7 to 28.3)	6.7 (2.1 to 21.7)
Linear trend for frequency of use	—	—	1.3 (1.1 to 1.6)	1.3 (1.0 to 1.5)

Nota. En la tabla anterior se puede observar que de los 1635 que refirieron consumir únicamente cannabis 18 desarrollaron esquizofrenia y se encontró una relación dosis-respuesta ya que quienes consumieron más 50 veces cannabis poseen una probabilidad de 6,7%, eso ajustado a factores como el servicio militar obligatorio, puntaje de CI, mala integración social, comportamiento alterado, cigarrillo fumar y lugar de crianza.

Fuente: Zammit *et al.*, 2002, p. 4.

Según Vaucher, Keating, Lasserre, Gan, Lyall, Ward, Smith, Pell, Sattar, Paré, Holmes (2018) en su estudio usando los principios de aleatorización mendeliano (MR) la causalidad entre una exposición (como el consumo de cannabis) y un resultado (por ejemplo, la esquizofrenia) se puede probar mediante marcadores genéticos asociados con la exposición. Desarrollos recientes de MR facilitan la evaluación de la solidez de la estimación del efecto causal mediante la presencia de pleiotropia (donde los marcadores genéticos se asocian con el resultado a través de más de una vía causal, también conocida como pleiotropia horizontal).

La aleatorización mendeliana de Egger (MR-Egger) y la mediana ponderada MR suministran pruebas estadísticas para la presencia de efectos pleiotropicos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) bajo análisis. Se usaron SNP asociados con el uso de cannabis informado en estudio reciente de asociación del genoma completo (GWAS) como instrumentos para esclarecer el papel causal del consumo de cannabis en el riesgo de esquizofrenia. Luego se evaluó la presencia de pleiotropia de los marcadores genéticos a través de MR-Egger y MR mediana ponderada, además se ajustaron posibles vías compartida entre el consumo de tabaco en la RM multivariable y finalmente se compararon la estimación causal con un metaanálisis de estudios observacionales.

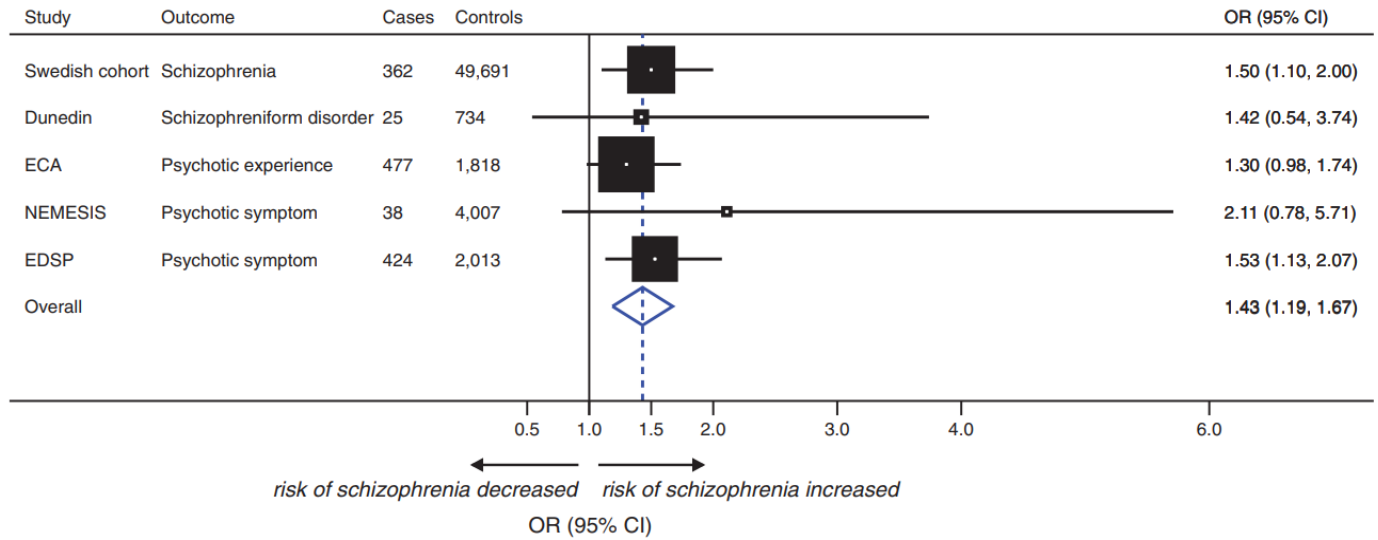
Se seleccionaron estudios observacionales prospectivos y metaanálisis sobre el consumo de cannabis y esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes y síntomas psicóticos. Para comparar con la estimación causal se usaron estudios observacionales que informaron el consumo alguna vez (en comparación con los que nunca habían consumido cannabis) como una exposición y una estimación de riesgo correspondiente para la esquizofrenia y trastornos relacionados. En total se tomaron 5 estudios observacionales. En cuanto a

marcadores genéticos asociados con el consumo de cannabis se utilizaron 10 SNP de un GWAS reciente con datos de participantes europeos predominantemente, sobre el consumo de cannabis (al menos una vez) para obtener el gen.

Las estimaciones de la asociación gen-resultado (SNP-riesgo de esquizofrenia) se obtuvieron utilizando el repositorio GWAS disponible. Los 10 SNP se compararon directamente con los 10 SNP asociados al consumo de cannabis alguna vez. El análisis de MR se ejecutó formando primero una estimación de variable instrumental para cada SNP. La estimación de la variable instrumental para cada SNP se generó dividiendo la asociación de cada SNP con el riesgo de esquizofrenia por la correspondiente asociación con el riesgo de haber consumido cannabis alguna vez y se estimó mediante el método delta. Agrupamos las estimaciones de las variables instrumentales entre los SNP mediante un metaanálisis de efectos fijos (varianza inversa ponderada).

Al realizar un metaanálisis de los estudios observacionales se informa que existe un aumento de riesgo de esquizofrenia (incluido el trastorno esquizofreniforme y los síntomas psicóticos) del 43% (que abarcan un total de 1326 casos y 58263 controles) usando modelos de efecto aleatorio. En cuanto a los 10 SNP asociados con el uso al menos una vez de cannabis y el riesgo de esquizofrenia. En el análisis de MR basado en 34241 casos de esquizofrenia y 45604 controles el consumo de cannabis se asoció causalmente con el riesgo de esquizofrenia 1,08. El metaanálisis de efectos aleatorios arrojó resultados similares 1,09. Al aplicar estimaciones basadas en la población, esto se tradujo en un 37% de riesgo de esquizofrenia o trastorno relacionados.

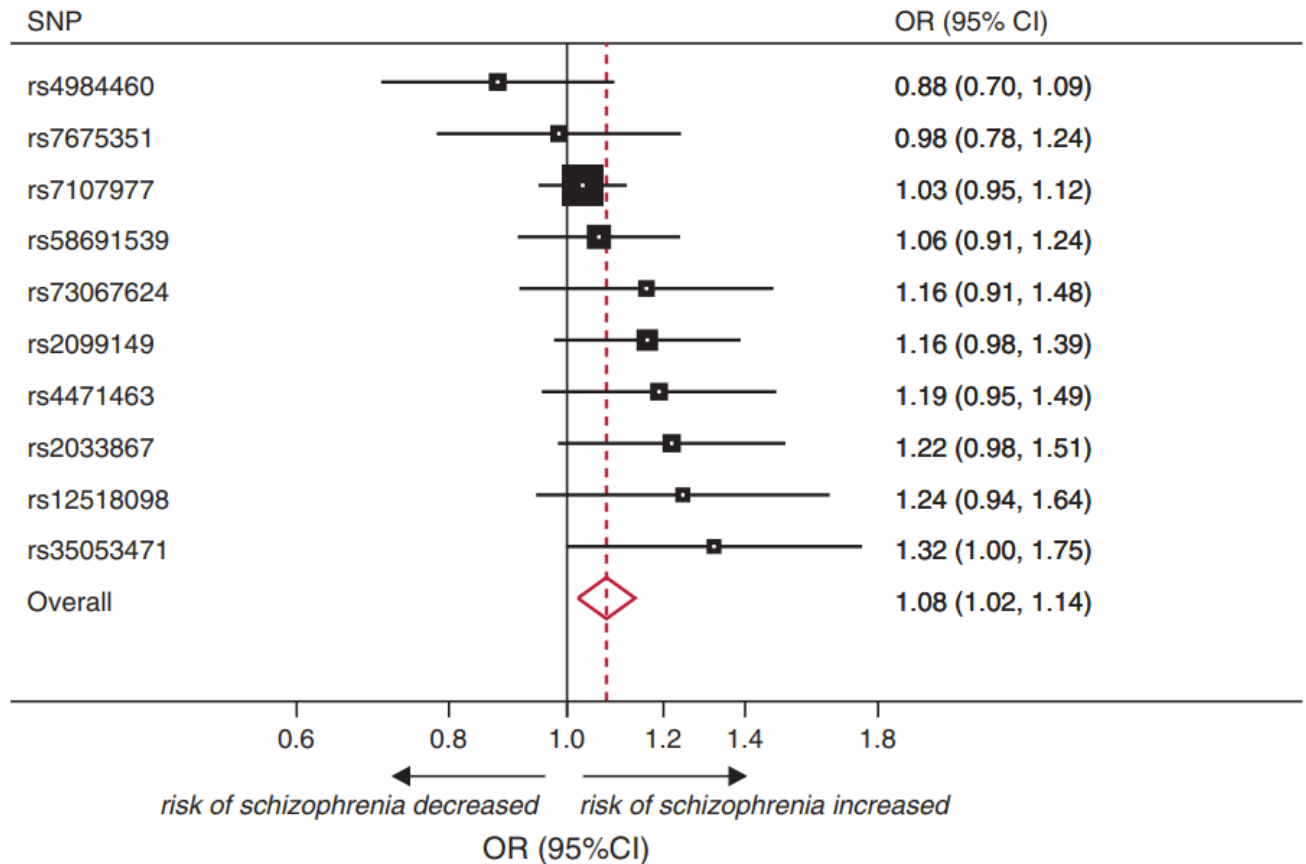
Figura N° 17. Metaanálisis de estudios observacionales prospectivos que informan una asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de esquizofrenia o trastornos relacionados



Nota. En la tabla anterior se pueden observar los cocientes de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% que expresan el incremento de riesgo de esquizofrenia por haber consumido cannabis alguna vez (en comparación con no haberlo consumido nunca) de 1,43.

Fuente: Vaucher *et al.*, 2018, p. 1289.

Figura N° 18. Metaanálisis de la asociación entre el uso de cannabis genéticamente instrumentado y el riesgo de esquizofrenia para los 10 polimorfismos de un solo nucleótido bajo análisis



Nota. En la tabla anterior se pueden observar los cocientes de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % expresan el riesgo de esquizofrenia de 1,08 unidad logarítmica en el consumo de cannabis alguna vez. El metaanálisis utiliza un modelo de efectos fijos.

Fuente: Vaucher *et al.*, 2018, p. 1290

Urígüen, García, Leza, Callado (2017) citando a Dalton *et al.* (2011) mencionan que la esquizofrenia es una patología mental de evolución crónica que afecta cerca del 1% de la población mundial. Se desconocen las bases biológicas del origen de la enfermedad, no obstante, se ha asociado con una disfunción de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica, en gran medida gracias al conocimiento del mecanismo de acción de los antipsicóticos más efectivos. En los últimos tiempos numerosas evidencias han sugerido que determinadas alteraciones en el Sistema Endocannabinoide (SCE) estarían entrelazadas con

la fisiopatología de la esquizofrenia. Se han documentado y descrito niveles alterados de endocannabinoides en líquido cefalorraquídeo y sangre de pacientes con esquizofrenia.

Según Gage, Jones, Burgess, Bowden, Smith, Zammit, Munafò (2016) en su estudio aleatorizado mendeliano bidireccional de 2 muestras utilizando datos de todo el genoma a nivel de resumen de la International Cannabis Consortium (ICC) y Psychiatric Genomics Consortium (PGC2). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociado con la iniciación al cannabis ($p < 10^{-5}$) y esquizofrenia ($p < 5 \times 10^{-8}$) se combinaron mediante un enfoque de efectos fijos de varianza inversa ponderada. También utilizaron datos de estudio de asociación de todo el genoma de altura y educación, que representan análisis de control negativo y positivo.

Para evaluar la causalidad en la asociación entre el cannabis y el riesgo de esquizofrenia. Se observaron los diferentes resultados de la investigación. En 36.989 casos de esquizofrenia y 113.075 controles, la iniciación de consumo de cannabis indicó una pequeña asociación con la esquizofrenia [OR 1.04, 95% de confianza intervalo (IC) 1,01-1,07 por duplicación de las probabilidades de inicio, $p = 0,019$]. Por otra parte, en 14.388 personas que han consumido cannabis a lo largo de su vida y 17.942 no usuarios de cannabis, un análisis de MR utilizando 107 SNP asociados con la esquizofrenia en significación de todo el genoma ($p < 5 \times 10^{-8}$) registró fuerte evidencia de una asociación entre el estado de caso de esquizofrenia y el inicio de cannabis de por vida (1,10, IC del 95 % 1,05–1,14 por duplicación de las probabilidades de esquizofrenia, $p = 2,64 \times 10^{-5}$).

Este estudio mostró resultados que proporcionan una pequeña evidencia en el apoyo de la hipótesis de que la iniciación de consumo de cannabis aumenta el riesgo de

esquizofrenia, por ende, estos hallazgos no contradicen la literatura observacional que sugiere esta asociación. Basado en el límite superior del IC del 95% del primer análisis, un individuo que es más probable que fume cannabis tiene como máximo un 24% mayor de riesgo relativo de padecer esquizofrenia en comparación con un individuo con baja probabilidad de consumir cannabis. En este estudio no se incluyeron factores genéticos ni tampoco frecuencia de consumo. Si existe una asociación causal entre el cannabis y la esquizofrenia es más probable que la intensidad y la variabilidad genéticas sean factores de riesgo relevantes.

Psicosis y su relación con el cannabis

Según Fonseca, Lucas, Pérez, Inchausti, Ortuño (2020) en su estudio de muestreo aleatorio estratificado por conglomerados a nivel de aula en una población de alrededor de 15.000 estudiantes seleccionados de la Comunidad Autónoma de La Rioja y donde cursaron diferentes colegios (públicos y privados) y centros de formación profesional (niveles básico, medio y superior). Con una muestra inicial de 1.881 alumnos, aquellos con una puntuación alta en la Escala de Frecuencia de Respuesta de Oviedo (más de 3 puntos) (=104) se eliminaron, así como los mayores de 19 años (=170) y los que no completaron la prueba (=76). Esto dejó un total de 1.588 estudiantes, 739 hombres (46,5%) y 849 (53,5%) mujeres, de 98 clases en 34 escuelas participantes en el estudio. La edad media fue de 16,13 años, con un rango de 14 a 19 años.

Entre los instrumentos de la prueba se tomaron en cuenta: cuestionario Prodrómico-Versión Breve (PQ-B). Este es un cuestionario de autoinforme con 21 ítems que evalúa los síntomas prodrómicos de la dimensión positiva de la psicosis. El formato del ítem es

respuesta dicotómica verdadero/falso. Una respuesta afirmativa a un ítem requiere que el participante indique el grado de preocupación o malestar que le provoca en una escala tipo Likert de cinco opciones (1 = totalmente en desacuerdo, 5 = totalmente de acuerdo).

Cuestionario de uso de sustancias modificadas. Consta de diferentes ítems para la valoración, entre otros aspectos, de la frecuencia de consumo de distintas sustancias (alcohol, tabaco, cannabis, cocaína, etc.) en los tres meses anteriores a la cumplimentación del cuestionario, se utilizaron 2 preguntas del ASSIST. El ítem 1 preguntó: “En su vida, ¿cuál de las siguientes sustancias ha consumido alguna vez?” Los participantes responden en formato dicotómico, Sí/No, para las siguientes sustancias: a) Tabaco; b) Bebidas alcohólicas; c) Cannabis y d) Otros (p. ej., cocaína, anfetaminas, inhalantes, alucinógenos, opiáceos, etc.). Una respuesta afirmativa a alguna de las sustancias del ítem 1 llevó al ítem 2, que preguntaba sobre la frecuencia de uso en los últimos tres meses.

Cuestionario de Fortalezas y Dificultades, versión de autoinforme (SDQ). Este instrumento de medida se utiliza para la detección de dificultades conductuales y emocionales, consta de 25 ítems en formato de respuesta tipo Likert con tres opciones (0 = No, nunca, 1 = A veces, 2 = Sí, siempre). Los elementos se agrupan en cinco dimensiones (con cinco elementos cada uno): síntomas emocionales, problemas de comportamiento, hiperactividad, problemas con los compañeros y comportamiento prosocial. Las primeras cuatro subescalas conforman una puntuación de Dificultades Totales.

Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será el nivel de dificultad emocional y conductual. Los cuestionarios se administraron por ordenador y de forma colectiva en grupos de entre 10 y 30 participantes. Los participantes fueron informados en todo momento de la

confidencialidad de sus respuestas y del carácter voluntario de su participación. En cuanto al análisis de datos, se utilizó análisis de varianza multivariante (MANOVA) para examinar la relación entre las puntuaciones totales de PQ-B para la frecuencia de consumo de cannabis y la incomodidad sin el papel de las posibles covariables. Se crearon dos grupos de participantes según la puntuación de frecuencia total PQ-B (valores superiores a 8 puntos). Para analizar si había diferencias estadísticamente significativas. Este estudio mostró como resultado la prevalencia de consumo de cannabis fue de 23,7% (= 377).

El consumo de cannabis una o dos veces en su vida fue reportado por 15.1% (= 239) de la muestra, consumo mensual de cannabis en un 2,9% (= 46), uso semana y el uso diario en un 1,8% (= 29), mientras que el 65,9% (= 1047) indicó que nunca había consumido cannabis. Los resultados mostraron que el 27,3% (=434) de los adolescentes que obtuvieron puntajes de 8 o más en el PQ-B fueron considerados como un grupo de riesgo. El análisis de mediación reveló que el efecto total del consumo de cannabis en las experiencias de tipo psicótico fue positivo y estadísticamente significativo ($B=0.687$, IC 95%: 0,06 - 1.32).

El efecto directo no fue estadísticamente positivo ($B=0.084$, IC 95%: -0,45 - 0,62). El efecto indirecto fue positivo y significativo ($B=0,603$, IC del 95 %: 0,25-0,94), lo que indica que las puntuaciones del SDQ mediaron completamente la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis. En el análisis de mediación se controlaron las variables sexo, edad, nivel socioeconómico, tabaquismo, consumo de alcohol y CI.

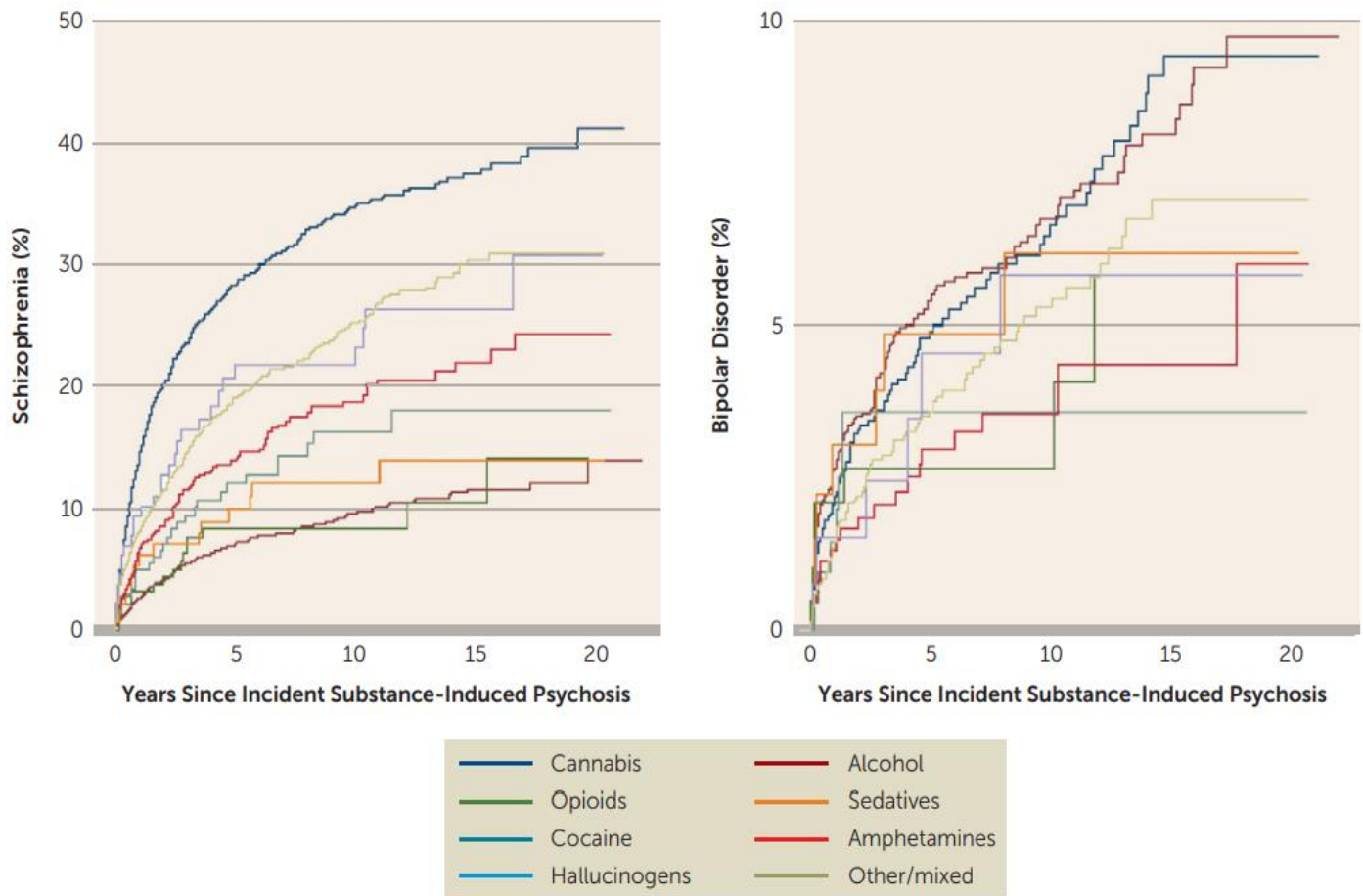
Según Kejsler, Nordenft, Hjorthoj (2018) en su estudio de cohorte de 6.788 pacientes que recibieron diagnóstico de psicosis inducido por sustancias durante un periodo de 20 años (información sobre los pacientes se extrajo del sistema de registro civil danés y en cuanto a

la población del estudio se incluyó a todas las personas que recibieron diagnóstico de psicosis inducida por sustancias entre 1994 y 2014). Se excluyeron pacientes diagnosticados previamente por esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar. Se seleccionaron diez sujetos de comparación para cada sujeto de caso, emparejados por sexo, año de nacimiento y fecha de incidentes de psicosis inducida por sustancias. Los sujetos del caso fueron observados desde la aparición de la psicosis por sustancias y los sujetos de comparación desde su fecha de psicosis hasta la primera ocurrencia de esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar.

El método Kaplan-Meier se usó para obtener probabilidades acumuladas para conversión de una psicosis por sustancias a esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar. El primer conjunto de análisis utilizó modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar las razones de conversión de psicosis con los sujetos de comparación, aquí se incorporaron los estratos emparejados individualmente, haciéndolos automáticamente ajustados para todas las variables coincidentes.

El siguiente conjunto utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox entre sustancias para identificar predictores de conversión posterior. Los análisis se ajustaron por edad y sexo y los resultados revelaron que la tasa de conversión de psicosis inducida por sustancias a esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar fue del 32,2% general. Se observa una tasa de conversión a esquizofrenia de 41, 2% observada para la psicosis inducida por cannabis y de 8,4% para trastorno bipolar. Combinando los resultados, el 47,4% de los pacientes con psicosis inducida por cannabis más tarde se convirtió en esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar, siendo la incidencia más alta para cualquier sustancia. Se asoció además la edad joven con mayor riesgo de conversión a esquizofrenia con un rango entre los 16 y 25 años.

Figura N° 19. *Tasas de conversión a esquizofrenia y trastorno bipolar después de un incidente de psicosis inducida por sustancias*



Nota. En la gráfica anterior se puede observar la tasa de conversión general para esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar para la categoría de cannabis. Se observa una tasa de conversión a esquizofrenia de 41, 2% observada para la psicosis inducida por cannabis y de 8,4% para trastorno bipolar.

Fuente: Kejsler *et al.*, 2018, p. 346.

Según Mustonen, Niemelä, Nordström, Murray, Mäki, Jääskeläinen, Miettunen (2018) en su estudio de cohorte prospectivo. Se tomaron personas nacidas en el norte de Finlandia de 1986. En total 7344 niños participaron en el estudio de seguimiento en 2001-2002, cuando tenían entre 15 y 16 años. Los participantes que firmaron el consentimiento

informado respondieron preguntas sobre el consumo de cannabis. Adolescentes con un diagnóstico de psicosis antes de 15 a 16 años se excluyeron.

La muestra final incluyó 6534 personas. La información se recopiló hasta finales del 2015 cuando tenían la edad de 30 años. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del distrito hospitalario de Ostrobotnia del norte de Finlandia. La recopilación de datos inició cuando los pacientes tenían entre 15 y 16 años mediante 2 encuestas, primero recibieron un cuestionario postal que incluía preguntas sobre hábitos de fumar. A partir de entonces, se invitaron a un estudio para completar un cuestionario autoinforme sobre síntomas prodrómicos de psicosis, sobre consumo de alcohol y sustancias ilícitas.

Se les preguntó '¿Alguna vez has consumido marihuana o hachís?' como dicotomizado (no / sí) y con opciones: (a) nunca, (b) una vez, (c) 2–4 veces, (d) 5 veces o más, o (e) regularmente. Las opciones (d) y (e) se combinaron. También se les preguntó sobre la aparición de síntomas prodrómicos durante los 6 meses anteriores (no/sí) utilizando la pantalla PROD. La suma del cuestionario se utilizó como variable continua en los análisis. Los datos sobre el tabaquismo, el consumo de alcohol y el consumo de drogas ilícitas se recogieron en dos puntos durante el seguimiento de 15 a 16 años. La información sobre la estructura familiar se recopiló entre 15 y 16 años. La clasificación incluyó familias con (a) ambos padres viviendo con el participante todo el tiempo (familias intactas) y (b) otras familias (no intactas).

El estatus socioeconómico de la familia se estimó por el nivel educativo más alto alcanzado por cualquiera de los padres cuando el niño tenía entre 15 y 16 años. Esta variable se categorizó en: profesionales y no profesionales. La información sobre psicosis de los

padres (no / sí) se basó en los diagnósticos de los padres en los registros nacionales. En cuanto a los métodos de estadística utilizaron análisis de regresión logística con análisis de regresión de Cox (cocientes de riesgo (HR) con intervalos de confianza del 95 %) para evaluar el efecto del consumo de cannabis en el riesgo de la psicosis. Se utilizó un análisis de regresión logística con razones de probabilidad (OR con intervalos de confianza del 95%) para estudiar las asociaciones entre a) variables, b) covariables y diagnóstico de psicosis. También estudiamos dosis- respuesta con una prueba de tendencia, en el que el consumo de cannabis se introdujo en el análisis de regresión como variable continua.

En los análisis finales de regresión de Cox se incluyó la psicosis en los padres, pero no cumplió con los requisitos. Los resultados evidenciaron un total de 375 consumidores de cannabis alguna vez. Las niñas reportaron el consumo de cannabis con mayor frecuencia que los varones (6,3% vs 5,1%). Las cifras respectivas para 2-4 veces y 5 veces o más fueron 55,5% y 48,5%. En total 1993 adolescentes (30,5% de la muestra) informaron tres o más elementos en la pantalla PROD.

De los consumidores de cannabis 18 de 375 (4,8%) recibieron un diagnóstico de psicosis durante los 15 años de seguimiento. El uso de cannabis a la edad de 15 a 16 años se asoció a psicosis (HR no ajustado = 2,85; IC del 95%: 1,73 a 4,67). El uso más frecuente de cannabis, es decir, al menos cinco veces, se asoció con psicosis posterior (HR = 6,47; 3,01–13,91), observándose una relación dosis-respuesta con la prueba de tendencia (OR = 1,83; IC 95% 1,45-2,31). Cuando se ajusta aún más por el tabaquismo diario, la frecuencia consumo de alcohol, consumo de otras sustancias y psicosis de los padres, la asociación entre el consumo frecuente de cannabis en esta muestra y la psicosis subsiguiente se atenuó, pero siguió siendo estadísticamente significativa.

Según Pierre, Gandal, Son (2016) informan en su artículo sobre 2 casos de psicosis emergente posterior a utilizar extracto concentrado de THC conocido como dabs o cera de cannabis. El señor A. es un hombre latino de 17 años sin antecedentes psiquiátricos aparte del uso recreativo de cannabis 1 o 2 veces por semana. Luego de consumir 2 años sin problemas, utilizó cera de cannabis “algunas veces” y a lo largo de 3 semanas, comenzó a experimentar preocupaciones paranoicas como revisar las cerraduras de su casa, miedo a dormir solo e insomnio (menos de 4 horas de sueño por la noche).

Estos problemas progresaron a delirios sobre “estar poseído por Satanás” y quedar “atrapado en una guerra entre iluminatis y masones”. Su familia lo llevó a emergencias donde estuvo confundido, desorganizado, agitado, taquicárdico e hipotenso con diaforesis y fotofobia. Su examen físico y laboratorios se encontraban normales por lo cual es ingresado a psiquiatría. Donde le administran risperidona 3 mg/día durante la semana siguiente sus signos vitales y síntomas psicóticos se normalizan gradualmente hasta volver a su estado mental inicial y siendo dado de alta del hospital el día 12.

Durante el seguimiento ambulatorio, incluida la abstinencia de cannabis, la risperidona se redujo gradualmente durante un periodo de 6 meses y finalmente suspendió por completo sin recurrencia de psicosis a los 13 meses. El señor B es un hombre de 26 años sin antecedentes psiquiátricos, refiere uso diario de “cannabis medicinal” de forma recreativa por ansiedad social y obsesión, por lo que ha recibido psicoterapia anteriormente. Después de usar cannabis diariamente por 1 año, pasó a usar cera (“Fire OG” y “Mystery”) por vaporizador y pipa de agua. Después de usar esta cera diariamente por 18 meses, desarrolló una creciente preocupación paranoica de que pandillas mexicanas lo atacaban y que podía ver el futuro. Posteriormente se volvió más inquieto, confuso y desorganizado

(afeitándose la cabeza y saliendo desnudo), por ende, su familia decide hospitalizar en un centro psiquiátrico. Su examen físico y laboratorios se encontraban normales, exceptuando una prueba positiva por cannabinoides.

En entrevistas iniciales, mostró desorganización importante, bloqueo del pensamiento y paranoia, siendo tratado con risperidona a 4mg/día, sus síntomas psicóticos disminuyeron a la semana y mejoraron significativamente con alta hospitalaria al día 17. Como paciente ambulatorio de psicosis después de 2 meses de hospitalización permaneció sin medicamentos antipsicóticos, abstente de consumo de cannabis y libre de psicosis. Según estos 2 casos hacen sugerir a los investigadores que el riesgo de psicosis con la cera de cannabis va mucho más allá de la paranoia leve e incluye síntomas positivos significativos, desorganización, confusión y excitación. La asociación temporal entre psicosis y cera de cannabis en estos pacientes, sin antecedentes familiares o previos y a pesar de fumar cannabis de forma convencional durante más de un año sin incidentes, respalda un mayor riesgo psicótico debido al contenido de THC en la cera de cannabis.

Según Bechtold, Hipwell, Lewis, Loeber, Pardini (2016) en su estudio longitudinal examinó la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas psicóticos en adolescentes, si los estudiantes experimentaron síntomas psicóticos durante sus periodos de consumo y si esto persiste en el tiempo y durante la abstinencia. 1.009 niños, reclutados en el 1er y 7mo grado. Los estudiantes con adecuación se excluyeron del estudio. Estudiantes con percentil superiores al 30 en el cribador fueron seleccionados (más jóvenes:256; más antiguos:257) junto a niños por debajo del percentil 70 (más jóvenes:247; más antiguos:249) los estudiados vivían predominantemente con su madre biológica (95% y 92% respectivamente), con su padre biológico en el hogar (42% y 44% respectivamente), cerca de una quinta parte de las

madres (20,6% y 22,8%) y padres (16,9% y 23,3%) en el hogar no se habían graduado de la secundaria.

Se entrevistó a la cohorte más joven cada 6 meses por cuatro años, seguida de 9 evaluaciones y seguimientos anuales a los 26 y 29 años. La cohorte de mayor edad se evaluó cada seis meses durante 30 meses y luego anualmente durante 10 años y nuevamente a los 36 años. Aquí se combinaron los datos de las dos cohortes al alinear las evaluaciones por edad de los participantes al momento de la entrevista resultando en evaluaciones anuales superpuestas de 13 a 18 años. El consumo de cannabis se evaluó con el cuestionario de uso de sustancias informado por jóvenes (SUQ). Anualmente, los jóvenes informaron la cantidad de días que usaron cannabis. Los años acumulados de uso semanal se truncaron a los 2 años porque solo el 3,8 % tenía más de 3 años de uso semanal previo a los 18 años. Para los síntomas psicóticos subclínicos se utilizaron 5 elementos del autoinforme de la juventud (YSR).

Se utilizaron regresiones de efectos fijos en Stata 14.0 para examinar la asociación dentro del individuo entre los cambios en el consumo semanal de marihuana y los síntomas psicóticos entre los 13 y los 18 años. Se utilizaron modelos de regresión de efectos fijos de Poisson (síntomas subclínicos totales) y logísticos (subtipos de síntomas binarios). Se informan los cocientes de tasas de incidencia (TIR) para los síntomas totales y los cocientes de probabilidades (OR) para los subtipos de síntomas. Se ejecutó una serie de tres modelos para cada resultado. A continuación, todas las covariables en el tiempo se agregaron al modelo para controlar posibles factores de confusión (es decir, síntomas psicóticos en T-1, problemas de internalización y externalización concurrentes, uso previo y concurrente de tabaco, alcohol y drogas ilícitas).

Según la última evaluación, 695 participantes informaron al menos un síntoma psicótico subclínico, 391 informaron paranoia, 231 informaron alucinaciones y 574 informaron pensamientos extraños. Los modelos que examinaron síntomas específicos indicaron que el uso semanal concurrente y la cantidad de años anteriores de uso semanal de marihuana se asociaron significativamente con la paranoia, antes y después de controlar las covariables que varían en el tiempo. El análisis de tendencia lineal en el modelo con covariables indicó que por cada año adicional que los adolescentes consumen marihuana semanalmente, sus probabilidades previstas de experimentar paranoia subsiguiente aumentaron en un 133 %.

De manera similar, el número de adolescentes de años anteriores que consumían marihuana semanalmente se asoció significativamente con alucinaciones subclínicas. El análisis de tendencia lineal en el modelo con covariables indicó que por cada año adicional que los adolescentes consumen marihuana semanalmente, sus probabilidades esperadas de experimentar futuras alucinaciones aumentaron en un 92%. Los resultados indicaron que el efecto lineal del número de años previos de consumo semanal de marihuana sobre el total de síntomas psicóticos, paranoia y alucinaciones persiste incluso cuando los adolescentes dejaron de consumir marihuana durante un año.

Los hallazgos presentados aquí deben ser considerados en el contexto de varias limitaciones. Primero, los hallazgos se basaron en una muestra longitudinal de niños urbanos seguidos entre los 13 y los 18 años en un área geográfica. También es importante señalar que este estudio investigó los síntomas subclínicos utilizando una escala de calificación autoinformada. Otra limitación es que no se conoce el nivel de THC consumido durante el estudio.

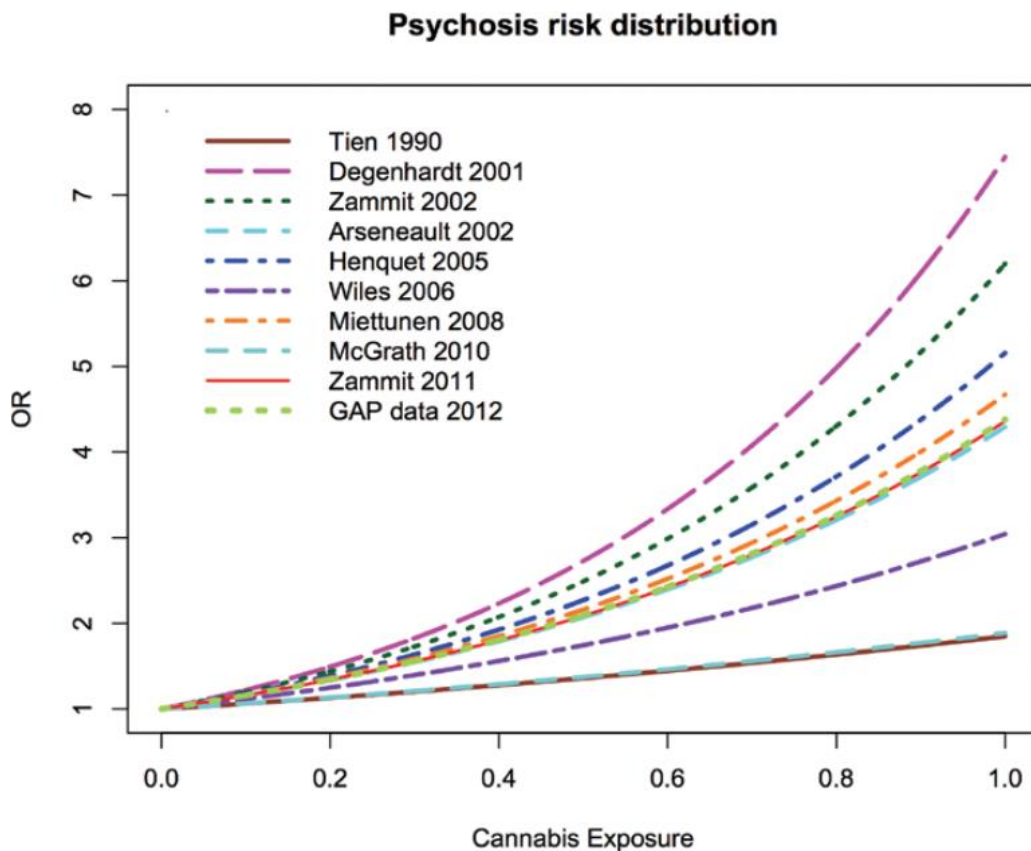
Según Marconi, Di Forti, Lewis, Murray, Vassos (2016) en su metaanálisis tomaron estudios que proporcionaban datos sobre el consumo de cannabis antes del inicio de la psicosis mediante un criterio de dosis (frecuencia/cantidad utilizada). El metaanálisis de efectos aleatorios de puntos de datos individuales generados con un método de simulación a partir de los datos resumidos de los estudios originales. Se tomaron 571 referencias, 18 de estos cumplieron con los criterios de inclusión para la revisión sistémica y 10 se insertaron en el metaanálisis, de esta forma reclutando un total de 66 816 personas. Los niveles más altos de consumo de cannabis se asociaron con un mayor riesgo de psicosis en todos los estudios incluidos.

Un modelo de regresión logística proporcionó un OR de 3,90 (IC del 95 %: 2,84 a 5,34) para el riesgo de esquizofrenia entre los consumidores de cannabis más intensos en comparación con los no consumidores. La estrategia de búsqueda se realizó de acuerdo con la Declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Se incluyeron cohortes y estudios transversales cuando cumplieron con criterios evaluación del consumo de cannabis con un criterio de dosis (frecuencia/cantidad utilizada/gravedad) antes del inicio de la psicosis, y psicosis -resultados relacionados establecidos con medidas clínicas validadas. Se excluyeron sujetos con enfermedades mentales antes del uso de cannabis. Los resultados manifiestan un aumento constante en el riesgo de resultados relacionados con la psicosis con niveles más altos de exposición al cannabis en todos los estudios incluidos.

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis, debido a la alta heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 82\%$). La estimación agrupada del coeficiente de regresión logística B fue 1,36 (IC del 95 %: 1,04 a 1,68), correspondiente a un OR de 3,90

(2,84 a 5,34) para el riesgo de esquizofrenia y otros resultados de psicosis entre los consumidores de cannabis más graves en comparación con los no consumidores. Se excluyeron estudios que incluyeron a sujetos que ya padecían síntomas al inicio del estudio por lo tanto no es probable que estos resultados se expliquen por un mecanismo de causalidad inversa.

Figura N° 20. *Relación de riesgo estimado de psicosis por nivel de consumo de cannabis en estudios originales*



Nota. En esta gráfica se logra observar la relación de riesgo de psicosis por el consumo de cannabis en diferentes estudios originales.

Fuente: Marconi *et al.*, 2016, p 5

Según Shakoor, Zavos, McGuire, Cardno, Freeman, Ronald (2015) en su estudio de cohorte longitudinal se midieron en una muestra de gemelos monocigóticos (MZ) y

dicigóticos (DZ) nacidos en Inglaterra y Gales entre 1994 y 1996. Total, de 4830 pares de 16 años, involucra a participantes del Twins Early Development Study (TEDS), utilizando autoinformes e informes de los padres. Se excluyeron individuos que no dieron su consentimiento, si tenían algún trastorno médico grave, si habían experimentado complicaciones perinatales grave o si se desconocía su cigosidad, quedando así 4830 familias (45% hombres, 36% pares de gemelos MZ).

Los datos se recopilaron mediante cuestionarios postales, en los que se pidió a los participantes y sus padres que respondieran preguntas sobre las percepciones y experiencias de los participantes. En caso del consumo de cannabis preguntaron a los participantes “¿Alguna vez has probado el cannabis?” a lo que respondieron “Sí ”(1) o “No ”(0). Las experiencias psicóticas (EP) se evaluaron a los 16 años utilizando el cuestionario de experiencias psicóticas específicas (SPEQ). Este evalúa 5 subescalas de autoinforme: paranoia, alucinaciones, desorganización cognitiva, grandiosidad, anhedonia y una subescala calificada por los padres: síntomas negativos calificados por los padres.

Con escalas de respuesta relacionadas a paranoia y alucinaciones para los jóvenes de: (“Nada” (0), “Rara vez” (1), “Una vez al mes” (2), “Una vez a la semana” (3), “Varias veces a la semana” (4), “Diariamente” (5)) y para los síntomas negativos calificados por los padres de: “Para nada cierto” (0), “Algo cierto” (1), “Principalmente cierto” (2), “Definitivamente cierto”, en los últimos 6 meses. Todos los análisis se realizaron con Stata 12 y Open MX, este utiliza el método de estimación de máxima verosimilitud y es ampliamente utilizado para analizar datos genéticamente sensibles, se ajustaron modelos de umbral de responsabilidad a los datos gemelos (sigue una distribución normal estándar con una media de 0 y una varianza de 1). Se supone que el fenotipo medido (es decir, el consumo de

cannabis) está presente entre aquellos cuya responsabilidad está por encima de un cierto umbral y ausente entre aquellos cuya responsabilidad está por debajo del umbral.

Las similitudes entre pares de gemelos se midieron utilizando correlaciones tetracóricas (medidas dicotómicas) o policóricas (medidas categóricas), que luego se utilizan para estimar el alcance de la genética aditiva, entorno común e influencias ambientales únicas. Esta técnica se extiende aún más a los análisis bivariados, al explorar la covariación entre fenotipos. También se utilizaron estimaciones de la covarianza entre el consumo de cannabis y los EP para calcular las correlaciones genéticas, correlaciones de entorno común y correlaciones de entorno único, que indexó la medida en que el mismo conjunto de genes o entornos influyen en ambos fenotipos.

En la muestra, el 9,44% de los adolescentes informaron “sí” haber consumido cannabis alguna vez. Estos tenían niveles significativamente más altos de EP en comparación con quienes respondieron no, con mayor efecto para paranoia y alucinaciones. Para el consumo de cannabis, paranoia, alucinaciones, desorganización cognitiva y síntomas negativos calificados por los padres eran indicativos de influencias genéticas porque las correlaciones MZ fueron consistentemente más grandes que las correlaciones DZ. Los análisis también muestran que los factores ambientales (como el trauma o desventaja socioeconómica) tienen un efecto común.

Figura N° 21. Niveles medios de experiencias psicóticas por consumo de cannabis

	Cannabis use		T value	d.f.	p Value	Effect size (d)
	No Mean (S.D.)	Yes Mean (S.D.)				
Psychotic experiences						
Paranoia	11.14 (9.95)	15.19 (11.46)	-5.82	278.63	< 0.01	0.38
Hallucinations	4.30 (5.86)	6.09 (7.13)	-3.69	262.42	< 0.01	0.27
Cognitive disorganization	3.84 (2.81)	4.82 (2.86)	-4.95	277.27	< 0.01	0.35
Grandiosity	5.17 (4.31)	5.74 (4.23)	-2.23	284.93	0.05	0.13
Anhedonia	33.80 (7.76)	32.28 (8.55)	2.59	270.08	0.01	0.19
Parent-rated negative symptoms	2.69 (3.77)	3.62 (4.46)	-3.74	273.68	< 0.01	0.23

Nota. En la tabla anterior se evidencia que los adolescentes que afirmaron haber consumido cannabis tuvieron mayor riesgo de experiencias psicóticas que quienes negaron consumir. El efecto más grande fue la paranoia.

Fuente: Shakoor, 2015, p.146

Según Di Forti, Marconi, Carra, Fraietta, Trotta, Bonomo, Bianconi, Gardner, O'Connor, Russo, Stilo, Reis, Mondelli, Dazzan, Pariante, David, Gaughran, Atakan, Iyegbe, Powell, Morgan, Lynskey, Murray (2015) en su investigación de casos y controles de genética y psicosis (GAP), abordaron pacientes entre los 18 y 65 años que presentaron su primer episodio psicótico en unidades de pacientes hospitalizados del South London y Maudsley (SLaM) NHS Foundation Trust entre 2005 y 2011. Estos pacientes cumplieron con los criterios CIE-10 para un diagnóstico de psicosis afectiva y no afectiva aprobado mediante la administración de anexos de Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN).

Se excluyeron personas que cumplían los criterios de psicosis orgánica. Los controles se reclutaron mediante anuncios en internet y periódicos, folletos en estaciones de tren, tiendas y centros de trabajo. A estos se les administró un cuestionario sobre detección de psicosis y se excluyeron si cumplían con los criterios de un trastorno psicótico o diagnóstico previo de enfermedad psicótica. La entrevista se utilizó para determinar los síntomas presentes en el mes antes de la evaluación. Se realizaron preguntas sobre antecedentes de

consumo de tabaco, alcohol, cannabis y otras drogas. Se les analizó si alguna vez habían consumido (No 0 pts., Sí 1pto).

Quienes afirmaron haber consumido cannabis se les registró su historial de vida de consumo, frecuencia (No 0 pts, menos de 1 vez por semana cada semana 1pt, fines de semana 2pts, todos los días 3 pts) y tipo de consumo (ninguno 0 pts, baja potencia [tipo hachís con contenido promedio de THC del 4%] 1pt, alta potencia [tipo zorrillo o mofeta con contenido promedio de THC del 16%] 2 pts). Analizaron los datos usando Stata y pruebas de χ^2 y t para probar asociaciones entre posibles variables de confusión y entre la presencia de un trastorno psicótico y la exposición al consumo de cannabis. De los 606 contactados, 145 se negaron a participar, estos fueron más propensos a ser negros y de género masculino. En todo el análisis se probaron para el posible efecto de confusión de etnicidad y género.

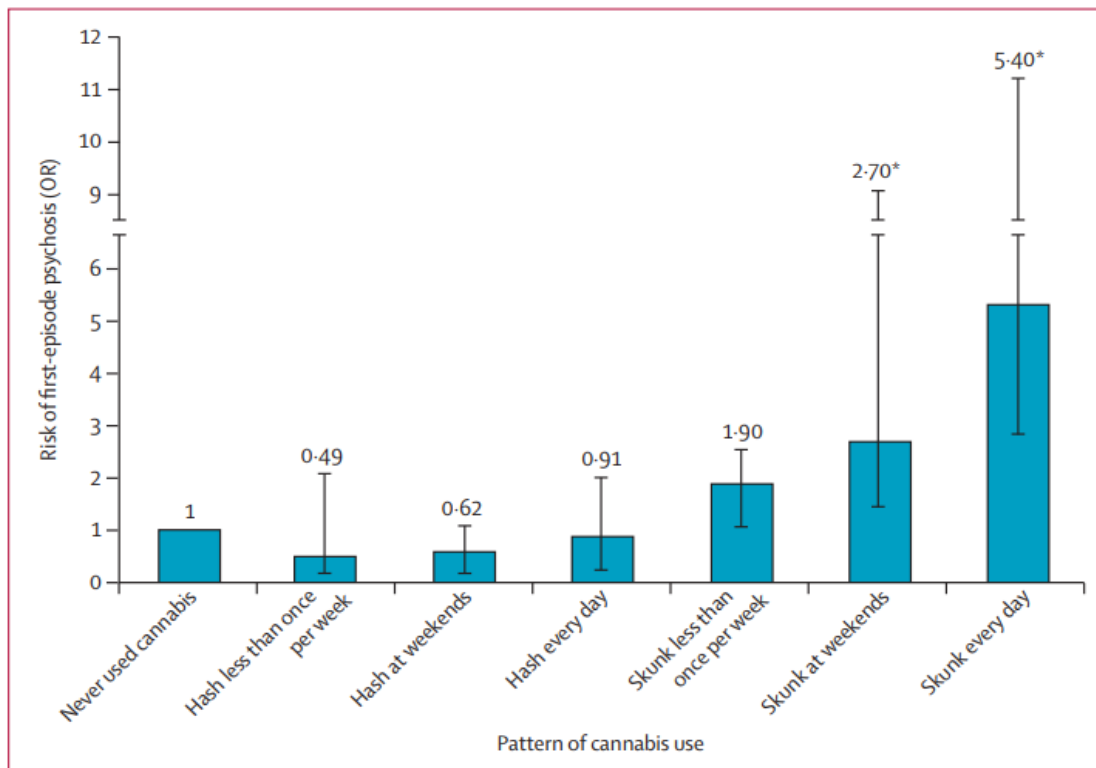
Al final se reclutaron 410 pacientes (89,15%) con quienes se contaban datos completos en exposición a cannabis y primer contacto con servicios psiquiátricos por psicosis y 389 controles. Los pacientes con primer episodio de psicosis consistieron en más hombres y eran más jóvenes que el grupo de control, también tenían más probabilidades de ser de origen étnico negro (caribeño o africano) en comparación con los controles, y menos probabilidades de haber completado un alto nivel de educación que los controles. Los pacientes con su primer episodio de psicosis (184 [45%] de 410 individuos) tenían más probabilidad de consumir cannabis todos los días y en su mayoría de alta potencia.

La media de edad del primer consumo de cannabis fue de 16 años. Cuando se combinan los datos sobre la frecuencia de consumo y tipo utilizado en una sola variable, se observa que los controles fueron consumidores ocasionales de cannabis de baja potencia y

que los pacientes con un primer episodio psicótico eran más probables de ser consumidores diarios de cannabis de alta potencia.

En comparación con los que nunca consumieron cannabis, los individuos que en su mayoría consumían cannabis similar a la mofeta tenían casi el doble de probabilidades de ser diagnosticados con un trastorno psicótico si lo consumían menos de una vez por semana, casi tres veces más probable si lo usaban los fines de semana y más de cinco veces más probable si lo usaban a diario. Con base en el OR ajustado estimado para el consumo diario de cannabis, calculan que, si asumen la causalidad, el 19.3 % de los trastornos psicóticos en la población de estudio se atribuyeron a la exposición al consumo diario de cannabis y principalmente de alta potencia.

Figura N° 22. Probabilidad de que los individuos tengan un trastorno psicótico por patrón de consumo de cannabis



Nota. La gráfica anterior muestra el riesgo del primer episodio de psicosis asociado al tipo y frecuencia de consumo de cannabis, quienes consumieron principalmente cannabis tipo zorrillo al menos una vez a la semana tuvieron un riesgo casi doble de diagnosticarse con un trastorno psicótico, esto aumentó a casi el triple de riesgo si consumen fines de semana y más de cinco veces probable si el consumo es diario.

Fuente: Di Forti *et al.*, 2015, p. 237

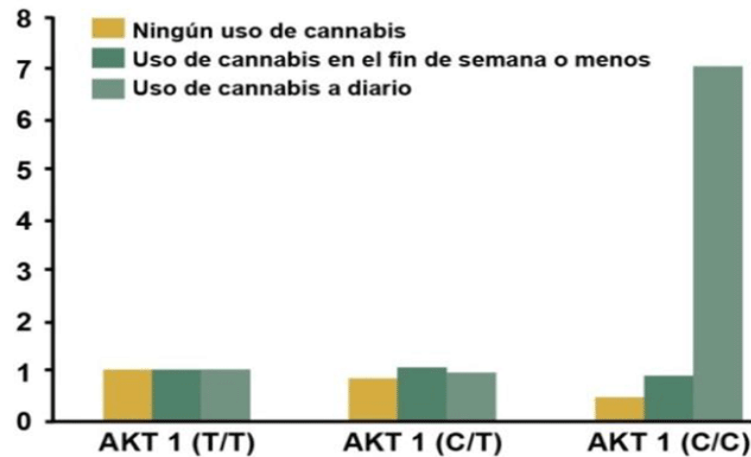
Según el DSM-V (2014) el trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos debe tener los siguientes criterios diagnósticos: A. Delirios y/o alucinaciones; B. Los síntomas del criterio A deben desarrollarse durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de la sustancia; C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno psicótico no inducido por sustancias; D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un delirium; E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otros campos importantes del funcionamiento. Entre las sustancias

que pueden desarrollar están el cannabis, alcohol, alucinógenos y otras sustancias. El trastorno psicótico inducido por cannabis puede desarrollarse poco tiempo después de consumir dosis altas de cannabis y habitualmente cursa con delirios persecutorios, ansiedad marcada, labilidad emocional y despersonalización.

Factores predisponentes

Según NIDA (2019) citando a Di Forti *et al.* (2014) en su estudio de casos y controles de 489 pacientes con un primer episodio de psicosis y 278 sujetos control sobre quienes pudieron obtener un historial de consumo y muestras de ADN, entre los 18 y 65 años y que cumplían con los criterios de la CIE-10 para un diagnóstico de psicosis no orgánica, validado mediante la administración de los Anejos de Evaluación Clínica Neuropsiquiátrica, se reclutó también una muestra de 333 controles sanos entre 18 y 65 años muy similares a los demás en cuanto a etnia, nivel educativo y situación laboral, se les administró un cuestionario de Detección de Psicosis y fueron excluidos si cumplían criterios para un trastorno psicótico o si se informó diagnóstico previo de enfermedad psicótica, informa que se ha observado que quienes consumen cannabis y poseen una variante específica del gen AKT1 del genotipo C/C y que consumen cannabis de forma diaria tienen un mayor riesgo de sufrir psicosis en comparación con los portadores del genotipo T/T.

Figura N° 23. Genotipo del Gen AKT1 y la psicosis



Nota. En la gráfica se observa que quienes consumen marihuana todos los días (barras verde-grisáceas) y tienen la variante C/C muestran un riesgo siete veces mayor de sufrir de psicosis que quienes consumen la droga con poca frecuencia o no la consumen. El riesgo de psicosis entre quienes tienen la variante T/T no se vio afectado por el consumo de marihuana.

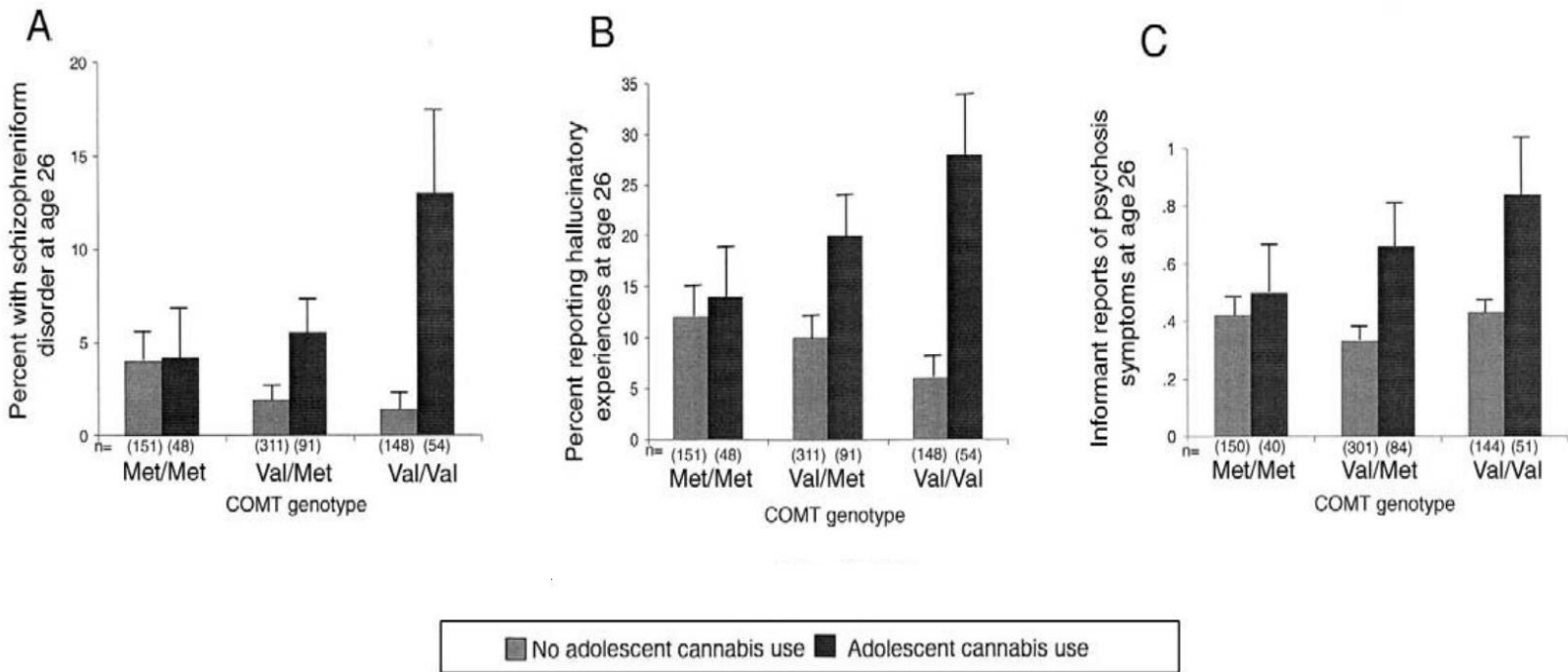
Fuente: *National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2019, p. 21*

Según NIDA (2019) citando a Caspi *et al.* (2005) en su estudio longitudinal cohorte en varones durante las tres primeras décadas de la vida, mediante toma de muestras de ADN, una entrevista psiquiátrica estandarizada y con un cuestionario de 60 ítems mostró que 15% de estos jóvenes entre los 13 y 15 años informaron consumir cannabis y a los 18 años el 17% de ellos informaron consumirlo al menos una vez al mes, del total de la muestra 26% fueron clasificados como consumidores de inicio en la adolescencia.

Este estudio halló mayor riesgo de psicosis entre los adultos que habían consumido cannabis en la adolescencia y que además tenían una variante específica del gen catecol-O-metiltransferasa (COMT), este gen fue el candidato por tres razones. Primero, el gen COMT está ubicado en el cromosoma 22q11, una región implicada en las exploraciones del genoma de la esquizofrenia. Segundo una microdelección del 22q11 está asociado con el síndrome

velo-cardio-facial, que tiene una alta tasa de psicosis y en tercer lugar el producto del gen COMT, la catecol-O-metiltransferasa que participa en el metabolismo de la dopamina, el ser portador del alelo COMT Val/Val y consumir cannabis durante la adolescencia aumenta el riesgo de desarrollar trastorno esquizofreniforme, síntomas psicóticos y mayor riesgo de experiencias alucinatorias en la edad adulta.

Figura N° 24. Influencia del consumo de cannabis en la adolescencia sobre diferentes problemas psiquiátricos



Nota. En las gráficas se evidencia la influencia del consumo de cannabis durante la adolescencia y el desarrollo de problemas psiquiátricos está afectada por variables genéticas. La figura muestra que las variaciones de un gen más el consumo de cannabis temprano pueden afectar la probabilidad de sufrir trastorno esquizofreniforme, experiencias alucinatorias y síntomas psicóticos y que son las personas portadoras de la variante Val/Val (barras oscuras) son quienes tienen mayor riesgo de sufrir de estos trastornos en la etapa adulta.

Fuente: Caspi *et al.*, 2005, p. 1123.

Según Colizzi, Iyegbe, Powell, Blasi, Bertolino, Murray, Di Forti (2015) en su estudio de casos y controles tomando participantes reclutados como parte del proyecto

genética y psicosis (GAP), realizado en el instituto de psiquiatría de Londres. entre los 18 y 65 años, quienes acudieron a los servicios para adultos del South London and Maudsley Mental Health NHS Foundation Trust, entre el 2005 y 2010. Junto a sujetos de control, con edades entre los 18 y 65 años, con datos sociodemográficos y étnicos similares a los pacientes. Entre los casos se incluyeron pacientes que cumplieron con el diagnóstico de psicosis no orgánica y de los controles se excluyeron quienes cumplieron con criterios de trastorno psicótico actual o previo. Los datos se basan en 450 participantes de la muestra GAP (222 pacientes con un primer episodio de psicosis y 228 individuos sanos) con información sobre: a) datos sociodemográficos (edad, sexo, etnia autoinformada), b) uso de por vida de cannabis, estimulantes, tabaco y alcohol y c) genotipos DRD2 rs1076560 y AKT1 rs2494732.

Para confirmar el autoinforme de etnicidad la ascendencia genética se derivó utilizando un panel de 57 marcadores genéticos informativos de ascendencia. Estos fueron genotipados utilizando tecnología iPLEX desarrollada para la plataforma MassArray. Se obtuvieron como resultados ascendencias negro africano (N=81), caucásico europeo (N=118) y asiático (N=16). Estos grupos de referencia se utilizaron para indexar la ascendencia genética de la muestra restante. 90% (N=407) de los participantes tenían información sobre origen étnico y ascendencia autoinformados y el nivel de acuerdo general entre las etnias autoinformadas y genéticas (96%) fue tranquilizadamente alto.

Se utilizaron regresiones logísticas multivariantes para evaluar los efectos principales y de interacción entre dos medidas de exposición al cannabis (uso de por vida y frecuencia de uso) y DRD2 rs1076560 y AKT1 rs2494732 (individuos que portan uno o más de cada uno de los dos alelos de 'riesgo' (DRD2 T y AKT1 C); individuos que portan uno o más

alelos de "riesgo" de solo uno de los genes (DRD2 T o AKT1 C); individuos que no portan alelos de 'riesgo') en presencia de un trastorno psicótico, después de ajustar posibles factores de confusión (sociodemográficos y uso de otras drogas). El modelo de interacción examinó la probabilidad de tener un trastorno psicótico entre los consumidores de cannabis portando alelo(s) de 'riesgo' de ambos (DRD2 T/ AKT1 C) o solo uno de los genes (DRD2 T /AKT1 TT y DRD2 GG/ AKT1 C) en comparación con sujetos DRD2 GG/AKT1 TT.

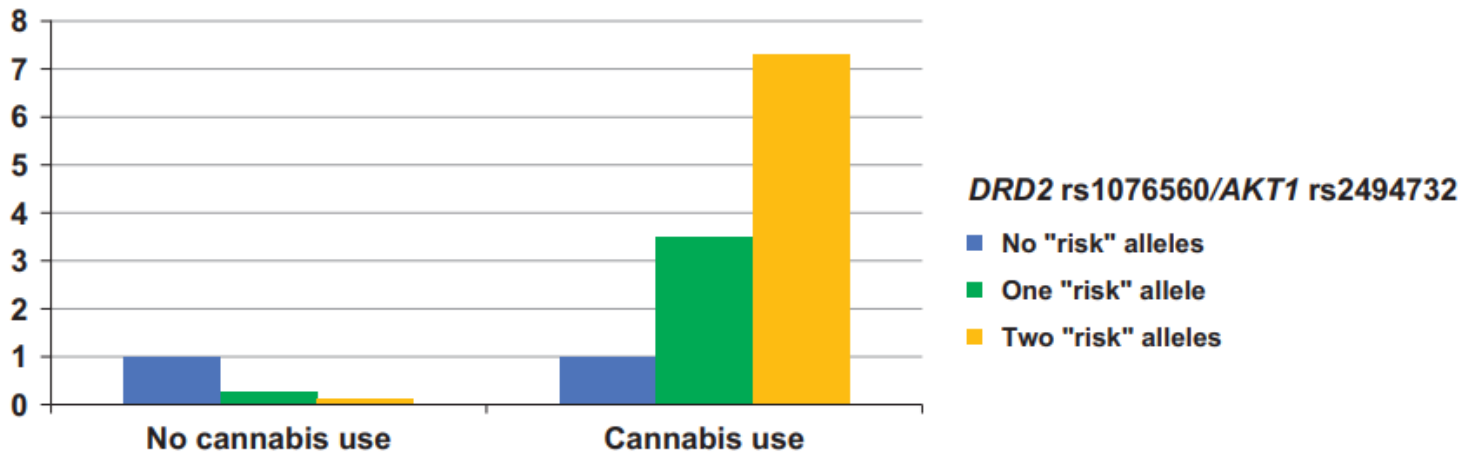
Una regresión logística multivariable ajustada por los posibles factores de confusión modelados mostró una interacción significativa entre genotipos DRD2 rs1076560 y AKT1 rs2494732 y consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre la posibilidad de padecer un trastorno psicótico en los consumidores de cannabis en función de dichos genes (N=450, prueba de razón de verosimilitud= 7,66). Cuando se compara con el grupo sin alelo de riesgo, los consumidores de cannabis que portan solo un alelo de riesgo (OR= 3,50; intervalo de confianza del 95%: 1,14, 10,77) o de ambos genes (OR= 7,30; intervalo de confianza del 95%: 1,58, 33,64) mostraron mayores probabilidades de tener un trastorno psicótico. Por el contrario, entre quienes nunca habían consumido cannabis y portaban un alelo de riesgo (OR= 0,29; intervalo de confianza del 95%: 0,09, 0,88) o ambos genes (OR= 0,14 intervalo de confianza del 95%: 0,03, 0,63) se asociaron con menos probabilidades de sufrir trastorno psicótico.

Una segunda regresión logística multivariable ajustada por los posibles factores de confusión mostró una interacción significativa entre DRD2 / AKT1 y la frecuencia de consumo de cannabis a lo largo de la vida y el riesgo de desarrollo de psicosis (N=402, prueba de razón de verosimilitud= 11,91). Entre los consumidores de cannabis ocasionales y diarios, quienes portaban alelo(s) de riesgo de uno o ambos genes mostraron mayor

probabilidad de tener un trastorno psicótico en comparación con el grupo sin alelo de riesgo; sin embargo, sólo entre los consumidores diarios de cannabis las mayores probabilidades alcanzaron significado.

En particular, hubo una asociación débil entre el uso diario y el riesgo de psicosis en sujetos portadores de alelo (s) de riesgo de un solo gen (OR=3,47 intervalo de confianza del 95%: 0,99, 12,13), pero una fuerte asociación entre el uso diario y riesgo de psicosis en sujetos portadores de alelo(s) de riesgo de ambos genes (OR= 10,06; intervalo de confianza del 95%: 1,83, 55,17). Por el contrario, quienes nunca habían consumido cannabis, por lo tanto, alelo(s) de riesgo de sólo un gen (OR= 0,29; intervalo de confianza del 95%: 0,08, 1,01) o ambos genes (OR= 0,10; intervalo de confianza del 95%: 0,02, 0,55) se asociaron con menores probabilidades de sufrir un trastorno psicótico.

Figura N° 25. Interacción entre DRD2 rs1076560 / AKT1 rs2494732 y el consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis. Ajustado por sexo, edad, etnia, dependencia de la nicotina, uso de estimulantes y comportamiento

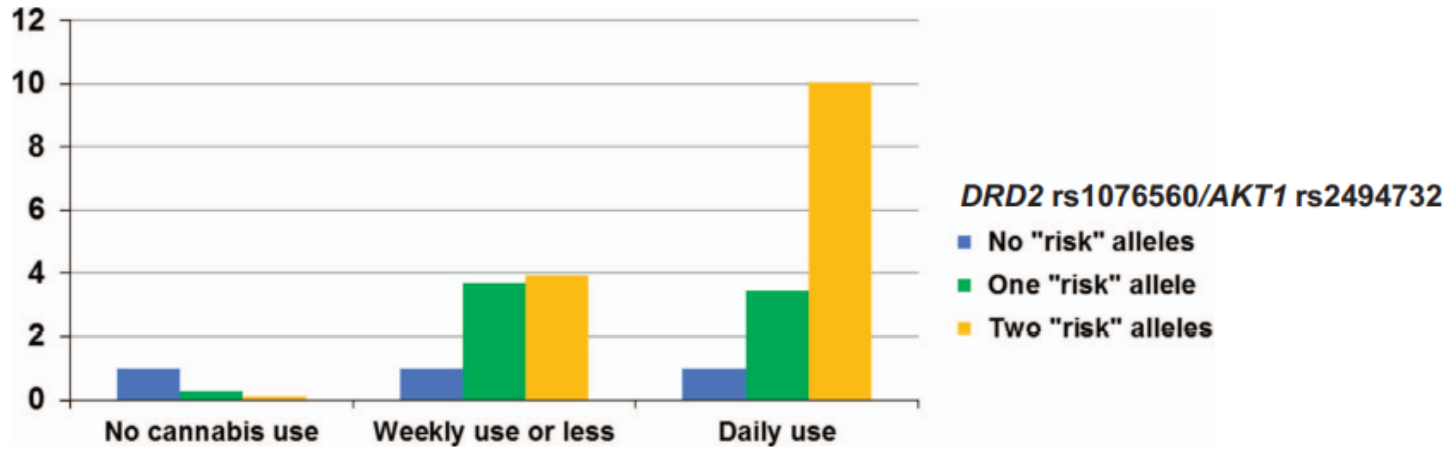


DRD2rs1076560/ AKT1 rs2494732	No cannabis use			Cannabis use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
No "risk" alleles	1	-	-	1	-	-
One "risk" allele	0.29	0.09, 0.88	0.03	3.50	1.14, 10.77	0.03
Two "risk" alleles	0.14	0.03, 0.63	0.01	7.30	1.58, 33.64	0.01

Nota. La gráfica anterior muestra la probabilidad creciente de padecer un trastorno psicótico en consumidores de cannabis en función de DRD2/AKT1, cuando se comparan consumidores de cannabis que portan o no alelos de riesgo se puede observar que quienes poseen un alelo de riesgo tienen un OR = 3,50; intervalo de confianza del 95%: 1,14, 10,77 y quienes portan dos alelos de riesgo OR = 7,30; intervalo de confianza del 95%: 1,58, 33,64 mostrando así una mayor probabilidad de tener un trastorno psicótico inducido por cannabis. Caso contrario ocurre en quienes no consumen cannabis a pesar de tener uno o dos alelos de riesgo, OR = 0,29; intervalo de confianza del 95 %: 0,09, 0,88 y OR = 0,14; intervalo de confianza del 95 %: 0,03, 0,63 respectivamente. ellos tuvieron menores probabilidades de sufrir un trastorno psicótico.

Fuente: Colizzi *et al.*, 2015, p 3

Figura N° 26. Interacción entre DRD2 rs1076560 / AKT1 rs2494732 y frecuencia de consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de psicosis. Ajustado por sexo, edad, etnia, dependencia de la nicotina, uso de estimulantes y comportamiento nocivo de consumo de alcohol



DRD2rs1076560/ AKT1 rs2494732	No cannabis use			Weekly use or less			Daily use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
No "risk" alleles	1	-	-	1	-	-	1	-	-
One "risk" allele	0.29	0.08, 1.01	0.05	3.70	0.91, 15.01	0.07	3.47	0.99, 12.13	0.05
Two "risk" alleles	0.10	0.02, 0.55	0.01	3.93	0.61, 25.39	0.15	10.06	1.83, 55.17	0.01

Nota. La gráfica anterior mostró una interacción significativa entre DRD2/AKT1 y la frecuencia de consumo de cannabis a lo largo de la vida en riesgo de psicosis (N = 402, prueba de razón de verosimilitud = 11,91; P = 0,042). Entre los consumidores de cannabis tanto ocasionales como diarios, los sujetos que portaban los alelos de riesgo de uno o ambos genes mostraron mayores probabilidades de tener un trastorno psicótico en comparación con el alelo sin "riesgo" grupo; En particular, hubo una débil asociación entre el uso diario y el riesgo de psicosis en sujetos portadores de alelo(s) en un solo gen (OR = 3.47; 95%intervalo de confianza: 0.99, 12.13) pero una fuerte asociación entre uso diario y riesgo de psicosis en sujetos portadores de alelo(s) de "riesgo" de ambos genes (OR = 10,06; intervalo de confianza del 95%: 1,83, 55,17). Por el contrario, entre los que nunca habían consumido cannabis, portando alelo(s) de 'riesgo' de solo uno gen (OR = 0.29; 95% de confianza intervalo: 0,08, 1,01) o ambos genes (OR = 0,10; 95% de confianza se asoció con menores probabilidades de sufrir un trastorno psicótico.

Fuente: Colizzi *et al.*, 2015, p. 3

Evidencia asociada

Según Pearson, Berry (2019) citando a D 'Souza *et al.* (2004) en un estudio experimental de 3 días, doble ciego, aleatorizado y contrabalanceado donde a 22 individuos sanos (sin diagnosticado de trastorno psiquiátricos de base), se les administró 5 mg de THC (en 1960-1970 un porro de cannabis abarcaba aproximadamente 10 mg de THC) intravenoso. Mediante la administración de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) antes (60 min), durante (10 min y a los 80 min) y después (200min después) de dicha administración se pudieron seguir los efectos de la intoxicación con THC respecto a síntomas psicóticos.

Se excluyó un individuo por presentar una reacción paranoide aguda tras la administración de estos 5 mg de THC. El principal hallazgo del estudio es que la administración de THC produjo efectos transitorios en individuos sanos incluidos síntomas positivos (desconfianza, paranoia, delirios de grandiosidad, desorganización conceptual e ilusiones, despersonalización, percepciones sensoriales alteradas, sentimientos de irrealidad y ralentización extrema del tiempo), síntomas negativos (afecto embotado, falta de espontaneidad, retraso psicomotor y retraimiento emocional), euforia, ansiedad y déficits en la memoria de trabajo, recuerdo, y el control ejecutivo de la atención sin alterando la orientación general. Estos alcanzaron su punto máximo 10 min después de la inyección y volvió a su línea base a los 200 min después, debido a la administración intravenosa se muestran efectos más rápidos que tras la inhalación o ingestión que son las vías más comunes de administración.

Síntomas positivos y negativos a través del PANSS alcanzaron un máximo de puntajes de 10. Se concluye que, tras este estudio en personas sanas, la administración de 5 mg de THC produjo una magnitud de los síntomas pequeña y transitoria.

Según Wani, Singh (2017) en su estudio comparativo realizado en el valle de Cachemira, realizaron una muestra compuesta por 100 hombres encuestados; 50 hombres era consumidores de cannabis vs 50 hombres no consumidores con edades entre los 21 y 30 años. El Inventario de Salud Mental (del centro estadístico Rand-Research and Development) incluyó 38 ítems desarrollados por Veit y War, se utiliza en el presente estudio en el que el encuestado utiliza una respuesta estilo Likert de 6 puntos y generalmente se puede hacer sin ayuda. Se aplicó la prueba t a los datos obtenidos para analizar la importancia de una diferencia entre los dos grupos.

Los resultados mostraron los valores de ansiedad; la depresión, la pérdida del control conductual y emocional es mayor para el grupo de consumidores que para el grupo de no consumidores. Congruentemente, los niveles de los efectos positivos, los vínculos afectivos y la satisfacción con la vida son mayores en los no consumidores. Los consumidores de cannabis revelaron puntuaciones más altas en la subescala de ansiedad del inventario de salud mental ($M=38,66$) en comparación con los no consumidores ($M=21,1$) y depresión ($M=18,43$) en comparación con los no consumidores ($M=4,03$). El mayor contenido de THC puede aumentar la ansiedad, la depresión y los síntomas psicóticos, y puede aumentar el riesgo de síntomas psicóticos, dependencia y aumentar los efectos adversos en el aparato respiratorio.

Según Kelley, Ramsay, Broussard, Crisafio, Cristofaro, Johnson, Reed, Amar, Kaslow, Walker, Compton (2016) en su estudio de cohorte diseñado para abordar problemas de consumo premórbido de cannabis desde los 12 años hasta el inicio de la psicosis, en una muestra bien definida de pacientes con primer episodio. Se contactó a pacientes ingresados con un primer episodio de psicosis para que participaran en el estudio. 247 se inscribieron desde agosto de 2008 hasta junio de 2013 de tres unidades psiquiátricas en Atlanta, Georgia y tres en Washington DC. Los pacientes tenían entre 18 y 40 años de edad y dieron su consentimiento informado. Los criterios de exclusión incluyeron retraso mental conocido o sospechado, un miniexamen del estado mental puntuación de B24, o presencia de una condición médica grave.

Los evaluadores capacitados realizaron las evaluaciones en profundidad. También se realizaron evaluaciones colaterales con miembros de la familia. Esta información se utilizó junto con los datos de los participantes. Los diagnósticos de investigación se realizaron utilizando el DSM-IV. Una versión adaptada de la Entrevista Familiar para Estudios Genéticos se utilizó para recopilar datos detallados sobre antecedentes familiares de síntomas y trastornos psicóticos; luego, los participantes se clasificaron de esquizofrenia estrictamente definida o un trastorno psicótico ampliamente definido. Los procedimientos de estudio fueron aprobados por las Juntas de Revisión Institucional relevantes. De los 247 participantes inscritos, a 15 no se les pudo determinar la edad de inicio de la psicosis y, se eliminaron de los análisis presentados. A 22 no se les pudo evaluar el uso completo de sustancias durante su vida, lo que deja una muestra de 210 para los análisis. Los sujetos eliminados no fueron significativamente diferentes en cualquier medida.

Todo el uso de sustancias se evaluó utilizando el instrumento Lifetime Substance Use Recall (LSUR) que registró el uso promedio por año, comenzando con los 12 años y continuando hasta la hospitalización índice. Se registró consumo de cannabis en porros al mes, consumo de alcohol en bebidas y tabaco en cigarrillos al mes. La duración de las variables de uso en la muestra varió desde un solo año hasta 25 años. El mes y el año de inicio de la psicosis se usaron como umbral para determinar todas las variables de uso incluidas en el análisis.

Los datos utilizados para los análisis dependientes del tiempo fueron períodos de uso de 3 años que comenzaron entre los 12 y los 14 años y continuaron hasta el año de inicio de la psicosis. Realizaron una entrevista en profundidad al paciente participante en relación con la aparición de 14 síntomas prodrómicos, así como alucinaciones y delirios. También realizamos una entrevista con uno o dos miembros de la familia. Luego, derivamos las mejores estimaciones basadas en el consenso de la edad de inicio del pródromo y la edad de inicio de la psicosis de manera estandarizada, utilizando toda la información disponible. El mes de inicio del pródromo (y, por lo tanto, la edad de inicio del pródromo) se derivó en base a las mejores estimaciones basadas en el consenso del inicio del primero de los 14 síntomas. El inicio del pródromo y el inicio de la psicosis se operacionalizaron siguiendo las convenciones establecidas en el SOS.

Todos los análisis se realizaron utilizando técnicas de regresión de Cox (análisis de supervivencia) para cuantificar la relación de riesgo (HR) de uso y la cantidad de uso al inicio de la psicosis. Los análisis primarios examinaron los cambios en el consumo premórbido de cannabis utilizando datos anuales de los cinco años anteriores al inicio, así como el año de inicio, y caracterizaron los patrones de cambio en el consumo durante ese

período. Esto fue para asegurar que el uso fuera anterior a la aparición de los síntomas psicóticos, pero todavía lo suficientemente cerca en el tiempo para demostrar un posible efecto causal. los hombres exhibieron una prevalencia significativamente mayor de uso de marihuana (91%).

Por el contrario, tener antecedentes familiares de psicosis se asoció con una menor prevalencia de consumo de marihuana (69%). Ninguno de ellos predijo significativamente el tiempo de aparición de la psicosis. La presencia de cualquier uso premórbido de marihuana no se asoció con una mayor tasa de aparición de psicosis; sin embargo, la dosis fue (HR = 1,07, $p = 0,007$), lo que indica que puede haber un umbral de exposición necesario para los efectos sobre la edad de inicio para manifestarse. Además, el inicio del consumo premórbido de marihuana antes y durante la adolescencia fue predictor de la edad de inicio (preadolescencia, HR= 2,06, $p = 0,04$; adolescencia temprana, HR= 1,66, $p = 0,04$; y adolescencia tardía, HR= 1,74, $p = 0,01$).

Según French, Gray, Leonard, Perron, Pike, Richer, Séguin, Veillette, Evans, Artiges, Banaschewski, Bokde, Bromberg, Bruehl, Buchel, Cattrell, Conrod, Flor, Frouin, Gallinat, Garavan, Gowland, Heinz, Lemaitre, Martinot, Nees, Orfanos, Pangelinan, Poustka, Rietschel, Smolka, Walter, Whelan, Timpson, Schumann, Smith, Pausova, Paus (2015) en su estudio de cohorte observacional abordaron 3 muestras de jóvenes, 1024 adolescentes de ambos sexos del Canadian Saguenay Youth Study (SYS) y seguimiento en 426 adolescentes de ambos sexos del Estudio IMAGEN de 8 ciudades europeas y 504 jóvenes varones del Avon Estudio Longitudinal de Padres e Hijos (ALSPAC).

Un Total de 1577 participantes entre 12 y 21 años; 899 (57,0%). El uso de cannabis se evaluó repetidamente a lo largo de la adolescencia y se recolectaron resonancias magnéticas del cerebro en un punto cuando los participantes tenían entre 18 y 21 años. Dadas las diferencias sexuales conocidas en la maduración del cerebro durante la adolescencia, realizaron todos los análisis (muestras SYS e IMAGEN) por separado, en la muestra ALSPAC, las resonancias estaban disponibles solo en participantes masculinos. Se tomó la exposición al cannabis a los 16 años como principal variable independiente.

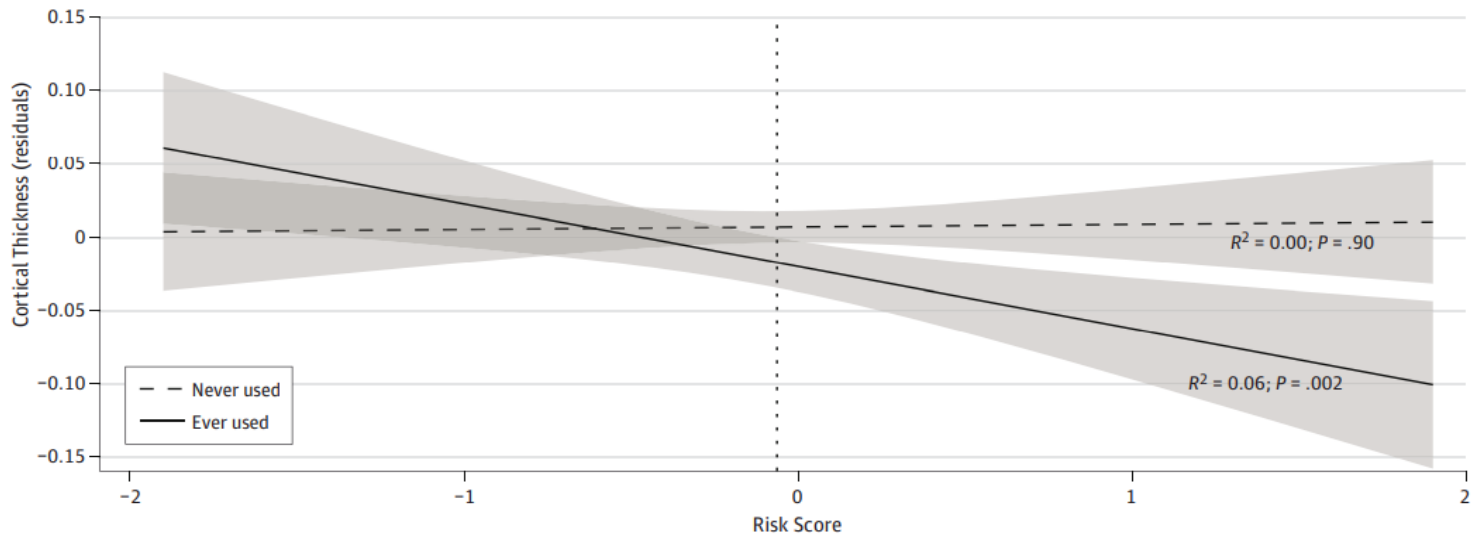
En la muestra SYS, clasificamos a los adolescentes según si alguna vez o nunca habían consumido cannabis; no se disponía de información sobre el número de ocasiones de consumo de cannabis a lo largo de su vida. En las muestras ALSPAC e IMAGEN, pudimos abordar esta pregunta utilizando datos sobre el número de ocasiones de consumo de cannabis a los 16 años de edad. Utilizaron el grosor cortical medio como principal variable dependiente y además de este grosor cortical medio se ha relacionado las variaciones regionales en las diferencias grupales (usuarios frente a no usuarios) en grosor de 34 regiones corticales con las de la expresión del gen receptor cannabinoide 1 (CNR1), este gen CNR1 se utilizó como un proxy de la densidad del receptor cannabinoide tipo 1 para evaluar si el grado de relación entre el consumo de cannabis y el grosor cortical varía en función de la densidad de este receptor en la corteza cerebral, probando así el nivel de especificidad en esta relación.

Finalmente, preguntamos si el riesgo genético de esquizofrenia modera la relación entre el consumo de cannabis y el grosor cortical. Para responder a esta pregunta, utilizamos imputaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de todo el genoma obtenidos en cada una de las 3 muestras para calcular una puntuación/perfil de riesgo poligénico de

108 loci identificados por el Consorcio de Genómica Psiquiátrica en una comparación de todo el genoma de 36 989 pacientes con esquizofrenia y 113 075 controles. Las puntuaciones de riesgo oscilaron entre -2,45 y 2,06 en las 3 muestras, y las puntuaciones más altas indicaron un mayor riesgo genético de esquizofrenia.

Los análisis estadísticos se realizaron con JMP. Los tamaños del efecto se calcularon utilizando el software R. La regresión lineal fue la principal prueba estadística utilizada. El cohen *D* estadístico, correlación de Pearson, correlación de Spearman y *t*. Entre los resultados se logró identificar que en adolescentes varones (459 con datos disponibles) en la muestra SYS, se observó una interacción entre el consumo de cannabis (nunca/alguna vez) y la puntuación de riesgo en el grosor cortical ajustado por edad, se observa como este grosor cortical disminuye con el aumento de la puntuación de riesgo en los consumidores de cannabis ($R^2 = 0,06$; $PAGS = .002$) pero no en los no usuarios ($R^2 = 8,4 \times 10^{-5}$, $PAGS = .87$).

Figura N° 27. Grosor cortical ajustado por edad y puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia en los participantes del Saguenay Youth Study (SYS), correlación en participantes masculinos



Nota. En la gráfica anterior se evidencia la disminución del grosor cortical en los participantes que consumieron cannabis.

Fuente: French *et al.*, 2015, p. E4.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

Analizar mediante la siguiente investigación de artículos científicos, el impacto del consumo crónico del cannabis desde edades tempranas en los adolescentes, de cómo puede tener repercusiones para el desarrollo y predisposición de enfermedades psiquiátricas y otros trastornos relacionados. Explicando la esquizofrenia y describiendo otras patologías vinculadas con este fenómeno, llevando a definir al cannabis y detallar sus características las cuales lo relacionan con los trastornos a largo plazo, de forma que se mencionan su función en el sistema endocannabinoide, sus receptores, en común por la activación del principio activo del THC, para poder especificar las variantes o factores que aumenta el riesgo de desarrollar trastornos por su consumo crónico, y mostrar cómo su consumo conjunto con otras sustancias ilícitas pueden estar asociadas desarrollo de enfermedades psiquiátricas más tempranamente.

Por ende, el enfoque de la investigación se va a hacer exclusivamente narrativo, el enfoque de la investigación es cualitativo, en el cual el enfoque o el diseño aplicado a la investigación es de teoría fundamentada que explica el fenómeno planteado en la pregunta de la investigación va a ejercer una acción sobre la comunidad costarricense por efectos narrativos de todos los antecedentes y el marco teórico.

Diseño del enfoque cualitativo

El diseño de la investigación cualitativa se divide en teoría fundamentada, teoría fenomenológica, teoría de investigación-acción y teoría narrativa.

Elaboración de la fuente de investigación

Para el enfoque y diseño cuantitativo de las fuentes de información que se utilizaron fueron:

- Cambridge University Press: es la división editorial de la Universidad de Cambridge, una de las principales instituciones de investigación del mundo y ganadora de 81 premios Nobel. Cambridge University Press se compromete por su estatuto a difundir el conocimiento lo más ampliamente posible en todo el mundo. Publica más de 2.500 libros al año para su distribución en más de 200 países. Cambridge Journals publica más de 250 revistas académicas revisadas por pares en una amplia gama de áreas temáticas, en forma impresa y en línea. Muchas de estas revistas son las publicaciones académicas líderes en sus campos y juntas forman uno de los cuerpos de investigación más valiosos y completos disponibles en la actualidad.
- CICAD: La Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas, es el foro político del hemisferio occidental para tratar con el problema de las drogas. La Secretaría Ejecutiva de la CICAD apoya a la Comisión mediante el fortalecimiento de las capacidades humanas e institucionales y la canalización de los esfuerzos colectivos de sus Estados miembros para reducir la producción, tráfico y consumo de drogas ilegales.
- BINASSS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, unidad de Información científica de la Caja Costarricense de Seguro Social.
- Dialnet: es un proyecto de cooperación bibliotecaria que comenzó en la Universidad de La Rioja. Se constituye como un portal que recopila y proporciona acceso

fundamentalmente a documentos publicados en España en cualquier lengua, publicados en español en cualquier país o que traten sobre temas hispánicos. Los contenidos incluyen artículos de revistas, capítulos de monografías colectivas, tesis doctorales, libros, etc. Su amplia cobertura convierte a Dialnet en la mayor base de datos de artículos científicos hispanos accesible de modo gratuito en Internet.

- EBSCO: Es el proveedor líder de bases de datos de investigación, revistas electrónicas, suscripciones a revistas, libros electrónicos y servicio de descubrimiento para bibliotecas de todo tipo.
- Elsevier: Es una empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de la ciencia, cuidados avanzados en materia de salud, así como mejorar la ejecución de estos para el beneficio de la humanidad.
- El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM5®), 5ª edición: es la obra más completa y actualizada de la práctica clínica, a disposición de los médicos especializados en salud mental e investigadores. La información que ofrece este manual es también útil para otros profesionales de la especialidad, como psicólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeros, trabajadores sociales, médicos forenses y especialistas legales.
- Google Académico: es un buscador que te permite localizar documentos académicos como artículos, tesis, libros y resúmenes de fuentes diversas como editoriales universitarias, asociaciones profesionales, repositorios de preprints, universidades y otras organizaciones académicas.

- Kaplan & Sadock: Sinopsis de psiquiatría llega a su undécima edición con el objetivo de seguir fomentando la excelencia en la práctica de la especialidad y en la asistencia de calidad a los pacientes con enfermedades mentales. Todos los factores biológicos, psicológicos y sociológicos que concurren en las personas afectadas por una enfermedad mental se abordan y se presentan en el texto con igual ambición de exhaustividad, característica que ha contribuido a mantener la reputación de objetividad, independencia y exactitud durante los más de 40 años de vida de esta referencia definitiva en el campo de psiquiatría y las ciencias del comportamiento.
- Medigraphic.com: Somos una empresa editorial especializada en el ramo biomédico y científico. Nuestra amplia experiencia, de más de 30 años en el medio, nos posiciona como la empresa número uno en México.
- Neurología.com: es una revista fuente de citas del JCR, dentro de este círculo selecto donde sólo aparece un reducido número de revistas en español. Además, Revista de Neurología ha sido la promotora de la Federación de Revistas Neurológicas en español, que concentra y difunde buena parte de la producción científica iberoamericana en neurología.
- NIDA: El Programa Internacional del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, trabaja en conjunto con colegas de todo el mundo para encontrar soluciones con base científica para los problemas de salud pública relacionados con el consumo de drogas, la adicción y el contagio del VIH/SIDA como resultado del consumo de drogas. Creamos alianzas con países, organizaciones e investigadores individuales para promover nuevas iniciativas de investigación, crear capacidad de investigación

internacional y difundir los conocimientos adquiridos. El NIDA apoya la misión del Programa Internacional debido a que el Instituto reconoce que la adicción no conoce fronteras, y que ningún país puede resolver el problema por sí solo.

- **Psychiatric Times:** una de las principales publicaciones psiquiátricas de los Estados Unidos y el recurso de referencia para los médicos y profesionales de la salud mental, ha proporcionado información clínica, comentarios y práctica oportuna. Nuestro contenido de vanguardia escrito por psiquiatras para psiquiatras incluye cobertura en profundidad revisada por pares en nuestros informes especiales mensuales, CME no patrocinado por la industria, actualizaciones de investigación, cobertura de conferencias, perspectivas del campo e información sobre tratamientos. Como voz de la psiquiatría, todo el contenido está disponible de forma gratuita en línea.
- **PubMed:** es un proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), Genbak y Complete Genoma. Medline contiene subbases: AIDS, Bioethics, Cáncer, Complementary Medicine, Core Clinical Journals, Dental Journals, Nursing Journals, PubMed Central que podemos consultarlas individualmente pulsando la opción Limits y seleccionar Subsets. MEDLINE es la base de datos más importante de la NLM abarcando los campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas.

- Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (Rev Med IMSS): tiene como uno de sus objetivos fundamentales difundir información clínica y terapéutica obtenida de la práctica diaria que se genera en el área biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social y de otras instituciones. Publica artículos previamente aprobados por su Cuerpo Editorial, que se distribuyen en las secciones Editoriales, Aportaciones Clínicas, Medicina Social, Medicina Familiar, Práctica Diaria e Información General.
- La Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health (RPSP/PAJPH): es una revista mensual gratuita y revisada por pares, considerada una de las publicaciones científicas y técnicas emblemáticas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con sede en Washington, D.C. (Estados Unidos de América). Su misión es ser un medio importante de difusión de información científica en materia de salud pública con relevancia internacional, principalmente en los temas relacionados con la misión esencial de la OPS de fortalecer los sistemas de salud locales y nacionales, y de mejorar la salud de los pueblos de la Región de las Américas.
- SciELO: Scientific Electronic Library Online es un modelo para la publicación de revistas científicas en Internet. Su objetivo principal es aumentar la difusión y visibilidad de la ciencia generada en Latinoamérica, el Caribe, España y Portugal. Es un modelo cooperativo descentralizado que agrupa colecciones nacionales y temáticas de revistas científicas que cumplen unos ciertos criterios de calidad. Su filosofía es facilitar el acceso universal y gratuito a las publicaciones científicas del ámbito latinoamericano y de este modo aumentar su visibilidad.

- UNODC: La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, es un líder mundial en la lucha contra las drogas ilícitas y la delincuencia internacional, además de estar encargada de ejecutar el programa principal de las Naciones Unidas contra el terrorismo.

En el diseño de investigación de tipo cualitativo, se da a entender que las poblaciones utilizadas, para explicar el fenómeno en poblaciones jóvenes hasta edades adultas, la muestra de tipo narrativo y explicativo según las fuentes de los antecedentes encontrados, en la cual especifica que el consumo crónico de cannabis por el contenido de THC es un factor de riesgo en esta población para predisponer el desarrollo de enfermedades psiquiátricas.

Muestra de análisis cualitativo

El muestreo del análisis cualitativo es información extraída por antecedentes científicos de expertos que narran los casos presentados en el desarrollo de esta investigación orientados a muestras: muestras diversas por las poblaciones obtenidas que abarca poblaciones de todas la edades, muestras de oportunidades ya que la información obtenida permite conocer los efectos que tiene *delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)* en la población consumidora de cannabis, principalmente en jóvenes, actuando como factor de riesgo en el desarrollo de distintas afecciones psiquiátricas, de muestra confirmativas ya que en los antecedentes encontrados la literatura explica que el cannabis en adolescentes está relacionado con un deterioro de la cognición, efectos retardados en el control inhibitorio, la memoria de trabajo, en lo recuerdos retardados de la memoria y el razonamiento perceptivo, entre muchos otros, afirmando también que su consumo crónico en población joven tiende a desarrollar síntomas psicóticos como alucinaciones y paranoia, de manera que brinda

información necesaria para que la población costarricense pueda conocer sobre los riesgos que pueden presentar los jóvenes al exponerse a este tipo de sustancias, demostrado que la cannabis como tal es una sustancia que debe cumplir con cierta regulación y reglamentación por parte del sistema de salud ya que hoy en día en muchos otros países se ha llegado a legalizar su uso medicinal y recreativo.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos en español e inglés
- Artículos nacionales o internacionales.
- Artículos del año 2015 en adelante
- Población tanto hombres como mujeres
- Revistas, artículos científicos, metaanálisis y libros.
- Enfermedades psiquiátricas desarrolladas por el consumo de cannabis
- Factores que predisponen el desarrollo de enfermedades psiquiátricas en relación con el cannabis
- Cannabis, receptores, THC

Criterios de exclusión

- Artículos desactualizados o inferiores al 2014

- Artículos en otros idiomas aparte de español e inglés
- Artículos sobre cannabinoides sintéticos

Unidad de análisis

Matriz de codificación de enfoque de la investigación cualitativo

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición	Instrumento	Ítem
Definir qué es el cannabis, el sistema endocannabinoide y su relación con trastornos psiquiátricos.	Cannabis, sistema endocannabinoide, receptores	Relación con el cannabis, sus compuestos y cómo influye psicológicamente.	El punto del objetivo radica en explicar que es el cannabis y sus compuestos, que actúan en el cuerpo y su relación con trastornos psiquiátricos.	CICAD Elsevier Neurología.com NIDA Pubmed	a
Exponer la relación entre el consumo de cannabis y su incidencia de trastornos psiquiátricos.	Cannabis y trastornos psiquiátricos	Relación con incidencia de trastornos psiquiátricos	El punto del objetivo radica en describir cómo el consumo de cannabis tiende a repercutir en	DSM 5 Kaplan & Sadock Pubmed	b

			el desarrollo de un trastorno psiquiátrico		
Mencionar cuales son las principales patologías psiquiátricas que se relacionan con el consumo de cannabis.	Patologías psiquiátricas y cannabis	Relación con trastornos psiquiátricos	El punto de este objetivo radica en conocer cómo se asocian los trastornos psiquiátricos con el consumo de cannabis	DSM 5 Kaplan & Sadock Pubmed	c
Resumir cuales son los factores que aumentan el riesgo a desarrollar trastornos psiquiátricos ante el consumo de cannabis.	Factores de riesgo	Desarrollo de trastornos psiquiátricos	El punto del objetivo es mencionar cómo existen factores que influyen en tras el consumo de cannabis para desarrollar un trastorno psiquiátrico	Elsevier Neurología.co m. Pubmed	d

Procedimiento de recolección y análisis de datos

La recolección de datos se obtuvo de sitios de mayor renombre y prestigio a nivel mundial como: Cambridge University Press, CICAD, BINASSS, Dialnet, EBSCO, Elsevier, El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM5®), Google Académico, Kaplan & Sadock Sinopsis de psiquiatría, Medigraphic.com, Neurología.com , NIDA, Psychiatric Times, PubMed, Revista Médica del instituto Mexicano del Seguro Social (Rev Med IMSS), La Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health (RPSP/PAJPH), SciELO, UNODC, de los años descritos del 2015-2021 en la que explica con detalle cada uno de los objetivos planteados en esta investigación, que describe de manera científica y puntual el fenómeno delimitado en el desarrollo de esta investigación. Los análisis de datos se harán de tipo descriptivos, narrativos ya que la investigación es de tipo cualitativo.

Número	Nombre de la revista	Título de la publicación	Autores	Año	Relación	Relación publicación	País de origen
1	UNODC	World drug report	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito	2021	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito	Incremento del número de consumidores en estado unidos entre el 2011-2020	América
2	PubMed	The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review	Patel, Khan, Saipavan kumar, Hamid	2020	El cannabis y la psicosis	Como la edad de consumo del cannabis tiene su riesgo relación con la psicosis y enfermedades psiquiátricas	Estados Unidos

						en los jóvenes	
3	PubMed	Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population	Fonseca Pedrero, E., Lucas Molina, B., Pérez Albéniz, A., Inchausti, F., & Ortuño Sierra, J.	2020	El cannabis y psicosis	como el consumo de cannabis puede predisponer a episodios nuevos de psicosis tras su consumo en adolescentes	España
4	Comisión interamericana para el control del abuso de drogas (CICAD)	Informe sobre el consumo de drogas en las Américas	Organización de los estados americanos (OEA)	2019	Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas	patrón de aumento del consumo de cannabis en población adolescente	América
5	PubMed	Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample	Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, C.	2019	sustancias y riesgo de desarrollo de enfermedades psiquiátricas	mediante un estudio se comprobó que el cannabis tiene un mayor riesgo de presentar psicosis y desarrollar esquizofrenia por su consumo	Estados Unidos
6	National institute on drug abuse (NIDA)	La marihuana reporte de investigación	Volkow	2020	informe de investigación de la marihuana	consumo de marihuana y actitud de los estudiantes de media y secundaria	Estados Unidos
7	PubMed	Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5	Pearson, N. T., & Berry, J. H.	2019	Cannabis y psicosis	Información de casos de pacientes con psicosis que consumían cannabis de alta potencia y su desarrollo y relación	Estados Unidos

						dosis respuesta	
8	Neurología.com	Breve historia sobre la marihuana en Occidente	Leal, Betancourt, González, Romo	2018	Historia del cannabis	Historia de la utilización de la planta del cannabis en la antigüedad	México
9	PubMed	Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis	Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C.	2018	psicosis, esquizofrenia y cannabis	desarrollo de esquizofrenia luego de un episodio de psicosis por consumo de cannabis	Dinamarca
10	PubMed	Cannabis use and risk of schizophrenia : a Mendelian randomization study	Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., Smith, D. J., Pell, J. P., Sattar, N., Paré, G., & Holmes, M. V.	2018	Cannabis y la esquizofrenia	Evidencia sobre los efectos que proporciona el cannabis y el riesgo de esquizofrenia en los consumidores	Suiza
11	Organización Panamericana de la Salud (OPS)	Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos	García, R., Valente, J., Falade, R., & Monteiro, M.	2018	Sobre el cannabis y su consumo	Preparados de la planta y sus compuestos químicos	OMS
12	Cambridge University Press	Adolescent cannabis use, baseline prodromal	Mustone, A., Niemelä, S.,	2018	La asociación entre el consumo	el riesgo que corren los adolescentes al poder	Reino Unido

		symptoms and the risk of psychosis	Nordström, T., Murray, G., Mäki, P., Jääskeläinen, E. y Miettunen, J		de cannabis y el riesgo de psicosis	desarrollar psicosis por el consumo de cannabis desde edades tempranas	
13	Revista Adicciones	Patología dual: una perspectiva europea	Torrens, M., Mestre-Pintó, J., Montanari, L., Vicente, J., & Domingo-Salvany, A.	2017	trastorno psiquiátrico y uso de sustancias	en relación con el consumo y dependencia de drogas en pacientes con trastornos psiquiátricos	España
14	EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES	Cannabinoideos y trastornos mentales	L. Urigüen, B. García Bueno, J.C: Leza y L.F. Callado	2017	Cannabinoideos y trastornos mentales	el riesgo en aumento a padecer patologías psiquiátricas en jóvenes consumidores de cannabis crónico	España
15	EISEVIER	The cannabis plant: botanical aspects	S. Farag O. Kayser	2017	Cannabis sativa L. (Cannabaceae)	Descripción de las características botánicas de la planta del cannabis	Alemania
16	Journal of Psychology & Psychotherapy	Mental Health and Cannabis Abusers of Kashmir Valley.	Ahmad Wani, I., & Singh, B.	2017	Salud mental y consumo de cannabis	La salud mental que presentan los consumidores de cannabis tras sus efectos	India
17	NCBI	Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia	Gage, S. H., Jones, H. J., Burgess, S., Bowden,	2016	cannabis y desarrollo de esquizofrenia	por medio del estudio en diferente población se comprobó que aquellos con factores	Reino Unido

		risk: a two-sample Mendelian randomization study	J., Davey Smith, G., Zammit, S., & Munafò, M. R.			de enfermedad psiquiátrica y consumo de cannabis tiene más riesgo de llegar a padecer esquizofrenia	
18	Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social	Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales	Rivera, Parra	2016	El consumo de marihuana extraída de Cannabis sativa	Historia del cannabis en el siglo XVI introducción y utilización en por otras culturas y su consumo, descripción botánica de la planta y su manipulación	México
19	PubMed	Cannabis-induced psychosis associated with high potency "wax dabs"	Pierre, J. M., Gandal, M., & Son, M.	2016	consumo de cera con altos niveles de THC y psicosis	se realizaron estudios con pacientes con y sin antecedentes, que presentaron episodios graves tras el consumo de sustancia en cera con alto contenido de THC	Estados Unidos
20	PubMed	Concurrent and Sustained Cumulative Effects of Adolescent Marijuana Use on Subclinical Psychotic Symptoms	Bechtold J, Hipwell A, Lewis DA, Loeber R, Pardini D	2016	Los adolescentes que consumen marihuana con regularidad pueden tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas psicóticos	los efectos que tiene en los adolescentes el consumo de cannabis y su relación con síntomas psicóticos	Estados Unidos

					subclínicos y clínicos		
21	PubMed	Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis	Murray, Quigley, Quattron, Englund, Di Forti	2016	Cannabis sintético.	Uso de cannabis en la adolescencia y problemas en el desarrollo a nivel cerebral.	Reino unido
22	Dialnet	ESTADO DE LA CUESTIÓN SOBRE EL CANNABIS, POR EL PROFESOR MALDONADO	Josep Solé	2016	El estado de la cuestión del cannabis y los avances en el conocimiento de sus efectos	identificación de la molécula y el principio activo del cannabis	España
23	PubMed	An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System.	Lu HC, Mackie K	2016	Receptores cannabinoides CB1 Y CB2	Receptores en los cuales actúa el cannabis y sus compuestos	Estados unidos
24	PubMed	Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis	Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E	2016	El consumo de cannabis induce trastornos psicóticos de larga duración y se ha observado una relación dosis-respuesta	Evidencia del aumento de riesgo a psicosis en los consumidores de cannabis en comparación con los no consumidores	Reino unido
25	PubMed	Marijuana use in the immediate 5-year premorbid	Kelley, M. E., Ramsay Wan, C., broussar	2016	consumo de cannabis, psicosis,	mediante el estudio se muestra el mayor riesgo que corren	Estados Unidos

		period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders	d, b., Crisafio, A., Cristofaro, S., Johnson, E., Reed, T. A., amar, p., Kaslow, N. J., Walker, E., & Compton, M. T.		esquizofrenia	los adolescentes tras el consumo de cannabis desde edades tempranas	
26	PubMed	Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence	French, Gray, Leonard, Perron, Pike, Richer, Séguin, Veillette, Evans, Artiges, Banaschewski, Bokde, Bromberg, Bruehl, Buchel, Cattrell, Conrod, Flor, Frouin, Gallinat, Garavan, Gowland, Heinz, Lemaitre, Martinot, Nees, Orfanos, Pangelinan, Poustka, Rietschel, Smolka,	2015	Uso temprano del cannabis	Relación que existe entre el consumo temprano del cannabis y primeros signos de psicosis	Canadá

			Walter, Whelan, Timpson, Schumann, Smith, Pausova, Paus,				
27	PubMed	Psychotic experiences are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors.	Shakoor, S., S Zavo, H. M., McGuire, P., Cardno, A. G., Freeman, D., & Ronald, A.	2015	Psicosis y cannabis	Experiencias que experimentan los adolescentes tras el consumo de cannabis y los efectos ambientales que influyen	Reino Unido
28	PubMed	Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study.	Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Bianconi, F., Gardner-Sood, P., O'Connor, J., Russo, M., Stilo, S., Reis Marques, T., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David,	2016	cannabis y psicosis	Se demuestra mediante el estudio como el consumo desde edades tempranas, diario y con cannabis de alta potencia, llega a ser un factor de riesgo para enfermedades psiquiátricas	Reino Unido, Londres

			A., Gaughra n, F., Atakan, Z., Iyegbe, C., ... Murray, R.				
29	PubMed	Interaction between DRD2 and AKT1 genetic variations on risk of psychosis in cannabis users: a case- control study.	Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J., blasi, g., Bertolino , A., murray, r. m., & di Forti, m.	2016	Genotipos DRD2 y AKT1	El portar con alguno de estos genes y el consumo de cannabis aumenta el riesgo de presentar psicosis	Reino Unido, Londres
30	Kaplan & Sadock, 11 edición. Sinopsis de Psiquiatría	Trastornos relacionados con el cannabis	Sadock	2015	Sinopsis de Psiquiatría	Descripción de trastornos psiquiátricos	Estados Unidos
31	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)	Trastorno por el consumo de sustancias	DSM-5	2014	Intoxicación por cannabis	Efectos del consumo de cannabis	Estados unidos

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al analizar la información bibliográfica obtenida se define que la planta de cannabis (*Cannabis sativa L.*), también conocida como marihuana, hierba o maría tiene 3 subespecies: *C. Sativa sativa*, *C. Sativa indica* y *C. ruderalis*. El *Delta-9tetrahidrocannabinol* (*Δ9-THC*) es el principal componente psicoactivo e intoxicante. La hierba de cannabis se compone mediante el secado de las flores y hojas (se pueden fumar mediante cigarrillos enrollados llamados porros, pipas o ingerirse como galletas y brownies principalmente) o usarlo o mediante la extracción de resina o de hachís de cualquier parte de la planta. Cuando se fuma o se inhala los efectos del *Δ9-THC* aparecen a los pocos minutos del consumo y sus efectos pueden perdurar entre 2 a 3 horas; mientras que, si se come, los efectos pueden tardar en aparecer hasta 2 horas, pero prolongarse más tiempo con un estimado de hasta 8 horas.

En la última década los avances en cuanto al cultivo han desarrollado una producción de cannabis con un mayor contenido de *Δ9-THC* de hasta un 20% comparado con el 3% de contenido de *Δ9-THC* en la década de 1960. Este nuevo tipo de cannabis se conoce como “sin semilla”, “mofeta” o “zorrillo” por su fuerte olor. La resina puede contener hasta un 80% de contenido de *Δ9-THC*. El consumo diario de cannabis entre jóvenes estudiantes de secundaria ha aumentado de 1% en la década de los 90 a 4,1% entre el 2019 y 2020. La legalización en Estados Unidos, Canadá, Argentina y otros lugares han conducido a la juventud nacional e internacional a percibir el cannabis como menos dañino que antes.

En cuanto a los artículos científicos revisados podemos exponer que existen cannabinoides endógenos como la anandamida, que actúa como un neurotransmisor enviando mensajes químicos entre neuronas a través del sistema nervioso, influyendo en

regiones cerebrales encargadas de la memoria, concentración, autocontrol, pensamiento, placer, coordinación, percepción del tiempo y espacio, etc. La similitud entre las estructuras químicas $\Delta 9$ -THC y la anandamida, hace que el $\Delta 9$ -THC pueda adherirse a los receptores cannabinoides en el cerebro y activar las regiones cerebrales encargadas de las funciones antes descritas.

La red de comunicaciones neurales que utilizan estos cannabinoides se conoce como sistema endocannabinoide. Es por esta razón que el $\Delta 9$ -THC puede afectar el adecuado funcionamiento de la corteza orbitofrontal y del hipocampo llevando así a una reducción en la capacidad para aprender o realizar tareas complejas. También altera el desempeño del cerebelo y los ganglios basales, encargados de la coordinación, equilibrio, tiempo de reacción y postura. El $\Delta 9$ -THC actúa por medio de receptores cannabinoides impulsando el sistema de recompensa, liberando dopamina quien es el mensajero químico del estímulo gratificante. Estas repetidas liberaciones de dopamina tras la ingesta de $\Delta 9$ -THC favorece las propiedades adictivas del cannabis.

Al investigar la información bibliográfica se menciona que el sistema endocannabinoide o sistema endocannabinoide endógeno (SCE) es un sistema de red complejo ampliamente distribuido por todo el organismo de los mamíferos. Este sistema está compuesto por los receptores cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides, las enzimas responsables de la síntesis y degradación de estos, las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides y los sistemas de transporte.

Los primeros endocannabinoides descubiertos y mejor caracterizados son la anandamida (araquidonil etalonamida) y el glicerol 2 araquidonoil (2-AG), descubriéndose

después la N-araquidonildopamina (NADA), éter del 2-araquidonilglicerol (éter noladín) y la virodhamina. Sus precursores se encuentran en las membranas lipídicas y son liberados tras la demanda al espacio extracelular y son eliminados por un mecanismo de recaptación e hidrólisis enzimática.

Se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides donde puede actuar el Δ^9 -*THC*, los receptores CB1 y CB2, son miembros de la familia de los receptores ligados a la proteína G. Los tipo 1 principalmente se hallan en el encéfalo, en regiones como los ganglios basales, la neocorteza, el hipocampo donde interviene la memoria, en prosencéfalo actuando en la motivación y en el cerebelo ejerciendo efecto en motricidad y coordinación. Se hallan ubicados presinápticamente en las terminales de las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, ahí actúan homeostáticamente contrarrestando la actividad excesiva o insuficiente de estos sistemas mediante la liberación de neurotransmisores presinápticos. Por otra parte, los receptores tipo 2 se encuentran en el organismo donde parecen librar un papel moderador en el sistema inmunitario y distintos órganos vitales como corazón, hígado, tubo digestivo, músculos, piel y aparato reproductor.

Las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa del cerebro contienen ambos receptores. Estos receptores responden al Δ^9 -*THC* aumentando así la liberación de dopamina, provocando efectos euforizantes.

La anandamida tiene mayor afinidad por el receptor CB1, seguida de la NADA y el éter noladín. Por otro lado, la virodhamina tiene preferencia por los receptores CB2 con actividad agonista parcial en CB1 y por último y no menos importante el 2-AG no parece discriminar entre CB1 y CB2.

Entre personas con trastornos psiquiátricos es frecuente el abuso de sustancias, en donde el uso de estas a lo largo de la vida abarca más del 50%. Ellos suelen referir usar cannabis para afrontar alteraciones del estado de ánimo, mejorar el sueño etc. Este abuso se asocia con problemas en la funcionalidad de estas personas. Esto en gran medida ya que el abuso de sustancias se asocia con exacerbaciones de los síntomas, interferencia en los tratamientos farmacológicos y riesgo de recaídas.

Al analizar los resultados de los diversos estudios incluidos en el trabajo se logran determinar 3 patologías psiquiátricas asociadas principalmente al consumo de cannabis entre las cuales están: trastorno por consumo de cannabis (intoxicación por cannabis, abstinencia al cannabis), psicosis y esquizofrenia, en las cuales se centró el trabajo. Se mencionan otras patologías psiquiátricas como depresión por cannabis y trastorno afectivo bipolar por cannabis, pero no existe suficiente información de estudios científicos sobre ambas patologías por las cuales no se incluyen en la tesis.

El trastorno por consumo de cannabis es el más conocido, son un espectro de afecciones importantes que se manifiestan tras el consumo repetido de la droga que causan deterioro y malestar significativo en quienes lo consumen. Según la información recopilada se reconoce que aproximadamente un 30% de quienes consumen la droga pueden desarrollar el trastorno por cannabis en alguna medida y que consumirlo durante la adolescencia tienen un riesgo mucho mayor. Algunas personas con trastorno por consumo de cannabis consumen la droga durante todo el día durante meses o años y debido a esta razón pasan muchas horas del día bajo sus efectos, contribuyendo a una mayor dificultad en la escuela o trabajo. La función cognitiva, principalmente las funciones cognitivas superiores están comprometidas en los consumidores y existe una relación dosis-respuesta.

Según la información recopilada el trastorno por consumo de cannabis puede aparecer en cualquier momento, pero el inicio es más común en la adolescencia con una media de los estudios analizados a los 16 años de edad. Según las revisiones de los estudios observados podemos concluir que en cuanto al sexo y rango de edad se encontró una mayor incidencia en los hombres, esto puede asociarse a que son los varones quienes según los estudios revisados son quienes consumen más cannabis. Puede ocurrir en la preadolescencia, pero no es lo más frecuente. Pueden aparecer durante esta etapa debido a la influencia o compañía de amistades consumidoras.

Generalmente, el trastorno ocurre tras un periodo de consumo prolongado, pero puede aparecer más rápidamente en adolescentes con traumas, antecedentes familiares y predisposición genética. La mayoría de las personas con trastorno por consumo de cannabis va aumentando gradualmente su frecuencia y su cantidad. El trastorno se convierte en adicción cuando la persona no es capaz de dejar su consumo a pesar de los obstáculos que le produce en muchos aspectos de su vida. con formas de ingesta y potencia de la planta muy variadas.

Los métodos principales de consumo son: pipas, pipas de agua (bongs), cigarrillos o porros y comestibles como brownies y galletas. Las personas que consumen cannabis regularmente pueden desarrollar el trastorno por consumo de cannabis y se reconoce que el consumo produce su efecto inmediato definido como intoxicación por cannabis y la producción de un síndrome de abstinencia de cannabis ante el consumo diario o casi diario de la droga.

Los síntomas de la intoxicación por cannabis comienzan con una sensación de “colocón” que se refiere al trastorno temporal de las capacidades físicas y mentales a causa de la droga. Esto seguido de síntomas como euforia grandiosidad, sedación, letargia, percepciones sensoriales distorsionadas, alteraciones psicomotoras entre otras. Entre los signos tenemos principalmente inyección conjuntival, aumento de apetito, taquicardia y sequedad bucal. Esta intoxicación aparece en minutos tras el consumo fumado pero su tiempo varía tras el consumo oral por lo cual este último es una vía más riesgosa de consumo ya que no se conoce el tiempo de inicio de efecto, su duración ni los gramos ingeridos, cuando es fumado sus efectos pueden durar entre 3 y 4 horas, pero como se menciona anteriormente sus efectos pueden alargarse tras la ingesta oral.

La intoxicación puede afectar negativamente el funcionamiento conductual y cognitivo, por lo tanto, interfiere con el rendimiento óptimo en la escuela o trabajo, o exponer al consumidor a riesgos al momento de realizar actividades que podrían resultar físicamente peligrosas como conducir un coche, realizar trabajos con maquinaria o practicar algún deporte.

En cuanto al trastorno de abstinencia al cannabis como se describe en la información adquirida los síntomas de este trastorno inician en las primeras 24 a 72 horas tras el cese con síntomas que incluyen irritabilidad, ansiedad, inquietud, dolor abdominal, cefalea, trastornos del sueño, escalofríos, cefalea, agresividad, etc. Esto provoca malestar importante lo cual contribuye a la recaída en quienes intentan abandonar el consumo. El pico del síndrome de abstinencia se presenta en la primera semana y tiene una duración de aproximadamente 1 a 2 semanas.

Según la información bibliográfica obtenida para el trabajo, en lo que respecta al trastorno psicótico inducido por sustancias el cannabis puede ser el desencadenante de este. Para esto deben encontrarse pruebas de consumo, intoxicación o abstinencia del cannabis en la historia, examen físico o pruebas de laboratorio. Refieren que este trastorno puede desarrollarse poco después de consumir altas dosis de cannabis y que habitualmente cursa con delirios persecutorios, labilidad emocional, despersonalización y marcada ansiedad.

De acuerdo con la información bibliográfica obtenida, los resultados de 6 estudios de cohorte afirman que el consumo de cannabis se asocia con experiencias psicóticas, además los hallazgos revelan que los adolescentes que consumen la droga regularmente tienen mayores probabilidades de presentar psicosis por cannabis. Los estudios resaltan que la juventud es la población más vulnerable debido a que durante esta etapa de la vida el desarrollo cerebral está todavía en proceso, lo cual significa un riesgo mayor. Existen importantes puntos de vista resaltados en varios estudios de cohorte como la relación dosis-respuesta, este fue uno de los factores más predictivos en el inicio de la psicosis, también se compartieron ciertos factores ambientales tales como los antecedentes heredofamiliares de trastornos psiquiátricos, traumas durante la infancia, estatus socioeconómico.

Según 2 estudios de casos y controles revisados manifiestan que el cannabis de alta potencia o la cera de cannabis confiere un mayor riesgo de psicosis si se compara con el consumo de cannabis tradicional. Además, revelan que el consumo diario de la droga aumentaba la predicción del desarrollo de psicosis.

Según un muestreo aleatorizado a jóvenes comparten que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de experiencias psicóticas.

En el trabajo se incluyó 1 metaanálisis que demuestra que los altos niveles de consumo de cannabis se asocian con mayor riesgo de psicosis, afirman la relación dosis-respuesta para el desarrollo de este trastorno con un riesgo 2 a 4 veces mayor para consumidores en comparación con no usuarios.

Se tomó un estudio comparativo entre consumidores vs no consumidores de cannabis donde quienes afirmaron consumir la droga tuvieron mayores niveles de síntomas psicóticos, ansiedad y depresión y que entre los factores de riesgo de consumo de cannabis estaban las amistades consumidoras de dicha droga y los conflictos familiares.

En un estudio experimental doble ciego aleatorizado se logra comprobar que tras la administración intravenosa de 5 mg de THC los participantes presentaron síntomas positivos, negativos y que un individuo tuvo que ser excluido del estudio por presentar una reacción paranoide tras la administración de la droga.

Según la información bibliográfica para el trabajo, en lo que respecta a esquizofrenia por consumo de cannabis actualmente no existen tantos estudios respecto a esta patología a pesar del incremento de consumidores de cannabis.

Se analizaron 4 estudios de cohorte que afirman que el cannabis consumido en altas dosis (relación dosis-respuesta) desde edades tempranas tiene una alta tasa de conversión a esquizofrenia. Esto debido a que hay una relación entre el inicio de consumo de cannabis en la adolescencia y afectación en el desarrollo cerebral (espesor cortical). Se manifiesta que existen factores asociados al desarrollo de la esquizofrenia debido en parte a antecedentes heredofamiliares, genética y abuso de dicha droga. La conversión de la psicosis inducida por sustancias a la esquizofrenia es observable en algunos estudios citados anteriormente y

principalmente por cannabis. Esto sugiere que el consumo de cannabis puede predisponer a un subgrupo vulnerable de la población a esquizofrenia, por lo tanto, la psicosis inducida por cannabis debe considerarse un factor de riesgo importante para el desarrollo de esquizofrenia.

A partir de los datos obtenidos de 2 metaanálisis podemos expresar que los altos niveles de consumo de cannabis se asociaron con un mayor riesgo de esquizofrenia entre los consumidores frecuentes, estos hallazgos están respaldados por estudios que muestran expresión de los receptores cannabinoides cerebrales asociados con la esquizofrenia se modifican tras el consumo de cannabis.

Según los datos de 1 estudio mendeliano se afirma que existe evidencia que apoya esta hipótesis de que el consumo de cannabis en edades tempranas aumenta el riesgo de esquizofrenia, aunque esta estimación sea pequeña.

En cuanto a la información recopilada se analiza el hecho de que la esquizofrenia tiene su origen en la actividad dopaminérgica excesiva. La liberación demasiado elevada de dopamina en pacientes con esquizofrenia se ha asociado a la gravedad de los síntomas psicóticos positivos. Las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa del cerebro contienen receptores CB1 y CB2. Estos receptores responden al *Δ9-THC* aumentando así la liberación de dopamina, provocando efectos euforizantes. Por esta razón es importante seguir avanzando en cuanto a estudios sobre esta relación causal.

En cuanto a los estudios revisados se pueden resumir que entre los factores que aumentan el riesgo a desarrollar trastornos psiquiátricos se consideran la edad temprana de inicio de consumo de cannabis, en la mayoría de los estudios analizados la media estuvo en

los 16 años, a esta edad empieza la población adolescente a consumir y debido a que aún su cerebro está en formación yacen los riesgos y el peligro del consumo. También se considera otro factor que aumenta la susceptibilidad los antecedentes heredofamiliares de trastornos psiquiátricos, experiencias traumáticas y las amistades consumidoras de cannabis.

Se tomó especial importancia a las variantes genéticas como factores predisponentes del desarrollo de trastornos psiquiátricos tras el consumo de cannabis.

Según un estudio de casos y controles se observó que quienes consumen cannabis de forma diaria y poseen una variante genética específica del gen AKT1 del genotipo C/C tienen mayores riesgos de sufrir psicosis en comparación con los portadores del genotipo T/T.

Según otro estudio longitudinal mediante la toma de muestras de ADN se demostró que existe mayor riesgo de psicosis tras el consumo de cannabis en la adolescencia en portadores de una variante específica del gen catecol-O-metiltransferasa (COMT). El gen está ubicado en el cromosoma 22q11, una región implicada con la esquizofrenia. La microdelección 22q11 está asociada con una alta tasa de psicosis y el gen COMT participa en el metabolismo de la dopamina. El ser portador del gen COMT Val/Val y consumir cannabis en la adolescencia aumenta el riesgo de desarrollar trastorno esquizofreniforme o psicosis.

De acuerdo con un estudio de casos y controles se logra afirmar que personas con genotipos DRD2 rs1076560 y AKT1 rs2494732 tienen un mayor riesgo de psicosis en contexto del consumo de cannabis; sin embargo, el riesgo es mucho mayor en sujetos que portan alelos de riesgo en ambos genes. En relación con los hallazgos anteriores el riesgo de psicosis en consumidores de cannabis depende también de la frecuencia de uso con mayor

probabilidad de trastorno psicótico entre los consumidores diarios con ambas variantes de riesgo.

Debido a que el cannabis es la droga de mayor uso indebido, los descubrimientos expuestos son oportunos para llamar la atención de la población sobre las consecuencias del consumo de cannabis para la salud mental y además permite suministrar un conjunto de evidencia científica más clara, puntual y sólida ante la legalización del cannabis en varios países del mundo,

Al analizar la información bibliográfica obtenida queda claro que los trastornos psiquiátricos asociados al consumo de cannabis siguen siendo un tema controversial y al agregar esquizofrenia se convierte en un tema mucho más complejo. Los resultados en los diversos estudios informan resultados con sesgos que no permiten aún probar de manera completa la asociación exacta. Por otro lado, los ensayos controlados considerados Gold estándar para probar una hipótesis no son permisibles por razones éticas debido a que implica exponer a los participantes a una sustancia potencialmente dañina.

Es innegable que el consumo de cannabis en nuestro país se mantiene en constancia en la juventud y que el desarrollo de patología psicótica y trastorno por consumo de cannabis es más frecuente tanto en usuarios con predisposición genética como en consumidores frecuentes de cannabis de alta potencia.

Los episodios psicóticos por cannabis se pueden diferenciar de un episodio de psicosis primaria y en los múltiples estudios la incidencia de estos episodios por cannabis está relacionada con el tiempo de consumo y la relación dosis-respuesta.

Lograr estandarizar un grupo de estudio presenta múltiples dificultades primeramente porque se realizaron diferentes pruebas cognitivas, la vía de consumo, la cantidad de gramos consumidos al día y el tiempo de consumo, todo esto plantea complicaciones a la hora de aislar resultados que permitan establecer el nivel de riesgo a desarrollar esquizofrenia.

Este tema es de vital importancia para la salud pública y por ende requiere de mayores esfuerzos por la comunidad científica en esclarecer los resultados contradictorios que existen. Por otra parte, en nuestro país necesitamos empezar a obtener información basal de los usuarios que refieren consumir cannabis, esto puede implementarse a nivel del primer nivel de atención, gracias al expediente digital podría estar al alcance de los médicos y así realizar un tamizaje de la población que se encuentra en un rango de edad más vulnerable en relación con el consumo de cannabis y trastornos psiquiátricos y a partir de esto empezar a analizar en Costa Rica los efectos cognitivos que traen consigo el consumo de dicha droga.

CAPÍTULO V

Conclusiones

La búsqueda bibliográfica que implica al cannabis como predictor de trastornos psiquiátricos arroja resultados muy diversos, estos van desde deterioro cognitivo asociado a su consumo, consumo como patología dual y desarrollo o aumento del riesgo de enfermedades mentales tras su consumo; con todos estos resultados es evidente la importancia que conlleva ampliar los estudios sobre este tema; se necesitan utilizar herramientas más estandarizadas para comparar los diferentes estudios y así poder obtener resultados aún más claros para toda la población interesada.

La presente tesis permite extraer la importancia de crear programas de intervención temprana para jóvenes consumidores de cannabis o población en riesgo. Se debe promover el apoyo socioemocional en contexto de escolaridad, aportándole a las jóvenes herramientas para gestionar de mejor manera sus emociones y construir una imagen personal positiva. La prevención siempre será la acción más indispensable ante esta problemática que va en aumento en la población joven a nivel mundial. Se necesitan además factores protectores como las relaciones positivas con los padres, terapias psicológicas, evaluación motivacional, meditación, terapia familiar, cognitiva conductual brindados por parte de profesionales de la salud mental.

Es de trascendental importancia realizar captaciones tempranas a la población con consumo activo de cannabis, para de esta forma poder determinar su nivel de neuro disfunción asociada al consumo y así su potencial riesgo de desarrollar trastorno por consumo de cannabis, psicosis o esquizofrenia, por esta razón es valioso contar con pruebas

de tamizaje de desempeño cognitivo y síntomas asociados a las patologías antes descritas, en servicios de atención primaria para poder determinar tempranamente el riesgo de los consumidores a desarrollar dichos trastornos.

En la tesis se analizaron estudios variados, por lo tanto, se esperaba heterogeneidad en las muestras, características y resultados medidos. Sin embargo, los estudios dieron estimaciones similares en cuanto al riesgo de desarrollar enfermedades mentales tras consumo de cannabis asociado principalmente a la edad temprana de inicio de consumo, la frecuencia del consumo y la potencia de la droga, pero se necesitan mayores investigaciones que permitan obtener datos del desempeño cognitivo entre los sujetos antes del inicio del consumo, durante el mismo y después de la cesación. Y así desarrollar intervenciones dirigidas a la reducción del consumo en usuarios con consumo activo para reducir los síntomas y duración de estos.

No se conoce aún una “dosis segura” de cannabis por lo tanto se debe educar a los jóvenes sobre los riesgos que conlleva su consumo, esto con el fin de reducir las dosis de consumo o retrasar el inicio de este, se necesitan mayores estudios que permitan comprender las vías biológicas que vinculan el cannabis con dichos trastornos para establecer más patrones particulares de consumo en especial en jóvenes vulnerables.

Referencias bibliográficas

Ahmad Wani, I., & Singh, B. (2017). *Mental Health and Cannabis Abusers of Kashmir Valley*.

Longdom Publishing SL. Recuperado de: <https://www.longdom.org/open-access/mental-health-and-cannabis-abusers-of-kashmir-valley-2161-0487-1000297.pdf>

Bechtold, J., Hipwell, A., Lewis, D., Loeber, R., & Pardini, D. (03-05-2016). *Concurrent and Sustained Cumulative Effects of Adolescent Marijuana Use on Subclinical Psychotic Symptoms*. NCBI.

Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390686/>

Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J., blasi, g., Bertolino, A., murray, r. m., & di Forti, m. (01-07-2015).

Interaction between DRD2 and AKT1 genetic variations on risk of psychosis in cannabis users: a case-control study. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27336035/>

Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Bianconi, F., Gardner-Sood, P., O'Connor, J., Russo, M., Stilo, S., Reis Marques, T., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C.,

David, A., Gaughran, F., Atakan, Z., Iyegbe, C., ... Murray, R. (25-02-2015). *Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359901/>

Editorial Médica Panamericana. (2014). *TDAAH: DSM-5*. Fundación CADAH. Recuperado de:

<https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/diagnosticar-el-tdah-dsm-5.html>

- Farag, S., & Kayser, O. (2017). Capítulo 1 - La Planta de Cannabis: Aspectos Botánicos. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007563000016>
- Fonseca Pedrero, E., Lucas Molina, B., Pérez Albéniz, A., Inchausti, F., & Ortuño Sierra, J. (01-01-2020,). *Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017998/>
- French, Gray, Leonard, Perron, Pike, Richer, Séguin, Veillette, Evans, Artiges, Banaschews, Ki, Bokde, & et al. (2015). *Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308966/>
- Gage, S. H., Jones, H. J., Burgess, S., Bowden, J., Davey Smith, G., Zammit, S., & Munafò, M. R. (08-12-2016,). *Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study*. NCBI. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341491/>
- García, R., Valente, J., Falade, R., & Monteiro, M. (2018). *Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos*. IRIS PAHO Home. Recuperado de: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34944>
- Kejser Starzer, M. S., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (01-04-2018). *Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179576/>
- Kelley, M. E., Ramsay Wan, C., broussard, b., Crisafio, A., Cristofaro, S., Johnson, E., Reed, T. A., amar, p., Kaslow, N. J., Walker, E., & Compton, M. T. (17-01-2016). *Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of*

schizophrenia and related psychotic disorders. PubMed. Recuperado de:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785806/>

Kendler, K. S., ohlsson, h., Sundquist, J., & Sundquist, C. (01-09-2019). *Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055966/>

Leal, P., Betancourt, González-González, A., & Romo Parra, H. (16-08-2018). *Breve historia sobre la marihuana en Occidente: Neurología.com*. Neurologia.com. Recuperado de:
<https://www.neurologia.com/articulo/2017522>

Lu, H., & Mackie, K. (01-04-2016). *An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698193/>

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C., Murray, R., & Vassos, E. (2016). *Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis*. PubMed. Recuperado de:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884547/>

Murray, Quigley, Quattron, Englund, & Di Forti. (22-09-2016). *Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis*. NCBI. Recuperado de:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5032490/>

Mustonen, A., Niemelä, S., Nordström, T., Murray, G., Mäki, P., Jääskläinen, E., & Miettunen, J. (2018). *Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557758/>

Oficina de Drogas y Crimen de las Naciones Unidas. (2021). *DRUG MARKET TRENDS: CANNABIS OPIOIDS*. United Nations Office on Drugs and Crime. Recuperado de:
https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf

- Organización de los estados americanos (OEA). (2019). *INFORME SOBRE EL CONSUMO DE DROGAS EN LAS AMÉRICAS 2019*. CICAD/OAS. Recuperado de: <http://www.cicad.oas.org/main/pubs/Informe%20sobre%20el%20consumo%20de%20drogas%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%202019.pdf>
- Patel, S., Khan, S., Saipavankumar, M., & Hamid, P. (21-07-2020). *The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic*. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839678/>
- Pearson, N. T., & Berry, J. H. (28-10-2019). *Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5*. NCBI. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861931/>
- Pierre, J. M., Gandal, M., & Son, M. (11-02-2016). *Cannabis-induced psychosis associated with high potency "wax dabs"*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876313/>
- Rivera, & Parra. (2016). *Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales*. Medigraphic. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67887>
- Sadock. (12-08-2015). *Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría*. Wolters Kluwer. Recuperado de: <https://shop.lww.com/Kaplan---Sadock--Sinopsis-de-psiquiatr-a/p/9788416004805>
- Shakoor, S., Zavos, H., McGuire, P., Cardno, A., Freeman, D., & Ronald, A. (30-06-2015). *Psychotic experiences are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912376/>
- Solé, J. (2016). *ESTADO DE LA CUESTIÓN SOBRE EL CANNABIS, POR EL PROFESOR MALDONADO*.

Torrens, M., Mestre-Pintó, J., Montanari, L., Vicente, J., & Domingo-Salvany, A. (2017). *Patología dual: una perspectiva europea | Torrens | Adicciones*. Revista Adicciones. Recuperado de: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/933>

Uribe, L. L., Montealegre, O. I., & Díaz, M. J. (2017). *Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en hospital nacional psiquiátrico de costa rica, durante el año 2016*. Medigraphic. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101806>

Urigüen, L., García, B., Leza, J., & Callado, L. (2017). *Cannabis y esquizofrenia: ¿factor de riesgo o alternativa terapéutica?* Recuperado de: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>

Vaucher, J., Keating, B., Lasserre, A., Gan, W., Lyall, D., Ward, J., Smith, D., Pell, J., Sattar, N., Parè, G., & Holmes, M. (2018). *Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study*. PubMed. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115737/>

Volkow, N. (02-07-2020). *Carta de la directora*. National Institute on Drug Abuse. Recuperado de: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/carta-de-la-directora>