

<http://dx.doi.org/10.17579/RevPatDual.02.4>

## Artículo original

1

# PSICOSIS Y DROGAS. ESTUDIO MADRID SOBRE PREVALENCIA DE PATOLOGÍA DUAL

## Psychosis and drugs. Madrid study on the prevalence of dual pathology

Arias F<sup>a</sup>, Szerman N<sup>b</sup>, Vega P<sup>c</sup>, Mesias B<sup>c</sup>, Basurte I<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>c</sup>Instituto de Adicciones. Madrid.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2014

Aceptado el 11 de noviembre de 2014

**Palabras clave:** Patología dual, prevalencia, psicosis, cannabis, opiáceos.

**Key words:** Dual pathology (or dual disorders), prevalence, psychosis, cannabis, opiates

### RESUMEN

La comorbilidad entre psicosis y trastorno por uso de sustancias (TUS) es de las más relevantes dentro del espectro de la patología dual por la gravedad clínica y sus repercusiones sociosanitarias. Nuestro objetivo fue estudiar las características de los pacientes con diagnóstico de psicosis y abuso o dependencia de drogas procedentes del estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. La muestra procede de pacientes en tratamiento en las redes públicas de salud mental y de tratamiento para las adicciones de la Comunidad de Madrid. Los sujetos fueron evaluados con la entrevista Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) para el diagnóstico de los trastornos mentales y con la escala Personality Disorder Questionnaire (PDQ) para el diagnóstico de los trastornos de personalidad. De los 837 pacientes incluidos, 96 tenían un diagnóstico a lo largo de la vida de psicosis. La mayoría de ellos tenían algún diagnóstico de TUS. Observamos que en el subgrupo de pacientes con psicosis había mayor presencia de adicción al cannabis que en el resto de los pacientes y con los adictos a opiáceos ocurría el proceso inverso. Esta relación no se observó con los adictos a cocaína o alcohol. Además sólo en el caso del cannabis se encontró que la edad de inicio en el consumo de cannabis era más precoz entre los adictos psicóticos que entre los adictos no psicóticos. Estos datos apoyan que el cannabis es la droga más relacionada con la psicosis y el hecho de que el consumo sea más precoz sugiere que dicha precocidad puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis. Por el contrario, los adictos a opiáceos en tratamiento tienen menor presencia de psicosis que otros adictos.

### ABSTRACT

The comorbidity between psychosis and disorders due to substance abuse (TUS) is one of the most relevant within the dual pathology spectrum due to its clinical severity and its negative social and health implications. Our target was to investigate the characteristics of the patients diagnosed of psychosis and abuse or dependence of drugs from within the Madrid research on prevalence in dual pathology. The sample comes from patients in treatment from within the Madrid public mental health and medical addiction treatment networks. The subjects were assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) for the diagnosis of mental disorders and by the Personality Disorder Questionnaire (PDQ) scale for the diagnosis of personality disorders. From the 837 patients included, 96 had a life long psychosis diagnosis. Most of them also had a TUS (substance Abuse) diagnosis. We noticed that in the patients with psychosis sub-group there was a greater addiction to cannabis than in the rest of the patients, and with those patients addicted to opiates the reverse process took place. This relationship was not seen in alcohol and cocaine addicts. What's more only in the case of cannabis addicts it was discovered that psychotic addicts had started consuming at an earlier age than non psychotic addicts. These data support cannabis as being the drug more related to psychosis and the fact that its consumption starts at an earlier stage, suggests that this early onset might be a risk factor in the development of psychosis. On the other hand opiate addicts in treatment show a lower psychosis presence in respect to other addicts.

**Correspondencia:**  
farias1012@gmail.com

## Introducción

La patología dual se define como la presencia de un trastorno adictivo y un trastorno mental a lo largo de la vida. Dicha comorbilidad es habitual como señalan importantes estudios epidemiológicos en población general<sup>1,2</sup>, e igualmente en muestras clínicas<sup>3</sup>. La comorbilidad es un problema de gran relevancia debido a sus implicaciones clínicas y pronósticas. La comorbilidad modifica la presentación clínica y el curso evolutivo, repercute en el abordaje terapéutico al existir menos evidencia científica sobre el tratamiento más adecuado, además de relacionarse con una menor adherencia al tratamiento, un mayor uso de servicios sanitarios y mayor discapacidad funcional.

El cuadro de mayor gravedad es la comorbilidad entre psicosis y adicciones por las limitaciones funcionales que conlleva. Además se trata de un diagnóstico dual altamente prevalente como señalan los estudios epidemiológicos comentados. Para explicar dicha comorbilidad se han propuesto diversas hipótesis: el modelo de vulnerabilidad común que sugiere que las mismas alteraciones neurobiológicas o adversidades psicosociales subyacen en la etiopatogenia de la psicosis y la adicción. La hipótesis de la automedicación sugiere que el consumo de drogas se realiza para el alivio de ciertas manifestaciones clínicas o para corregir ciertas disfunciones biológicas de la psicosis. La hipótesis etiológica apoya que el consumo de drogas es un factor de riesgo de la psicosis y desencadena la psicosis posiblemente en sujetos con alguna vulnerabilidad biológica o psicosocial y, sin dicho consumo, la psicosis no se hubiera presentado o al menos lo haría más tardíamente. Posiblemente no son modelos mutuamente excluyentes pues hay datos que apoyan a las distintas hipótesis y puede haber distintas vías para llegar a estas presentaciones dependiendo de cada paciente.

Actualmente la droga que mayor preocupación produce respecto a su relación con la psicosis es el cannabis, existiendo una amplia proliferación de estudios de cohortes y estudios experimentales que sugieren un papel etiológico del consumo de cannabis en el desarrollo de psicosis agudas y crónicas. Además la adicción al cannabis es la más prevalente entre pacientes con esquizofrenia si excluimos la de tabaco<sup>4-8</sup>.

En estudios experimentales, D'Souza et al.<sup>9-10</sup> encontraron que la administración de tetrahidrocannabinol (THC) a sujetos sanos reproducía los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la psicosis de forma dosis dependiente y cuando se administraba a pacientes con psicosis, los exacerbaba. Además induce déficit en la inhibición prepulso (PPI) similar al observado en psicosis.

Diversos modelos animales apoyan el posible papel del sistema cannabinoide en la psicosis, siendo el

modelo de la fenciclidina (PCP) el más interesante y demuestra cambios en el receptor CB1 y en los niveles de endocannabinoides<sup>11</sup>. En humanos, los mencionados estudios experimentales con la administración de THC, estudios genéticos que observan relación de la psicosis con polimorfismos genéticos del sistema cannabinoide, estudios de niveles de endocannabinoides y de la densidad de receptores CB1 en cerebro de pacientes con psicosis y estudios cognitivos y neurofisiológicos que observan similitudes entre la psicosis y las alteraciones inducidas por el cannabis sugieren un papel del sistema cannabinoide en la psicosis<sup>12</sup>.

En pacientes con esquizofrenia que no consumen cannabis se ha descrito la presencia de niveles elevados de anandamida (AEA) en sangre<sup>13</sup> y en líquido cefalorraquídeo de pacientes que no toman medicación o son tratados con antipsicóticos atípicos pero no es observado en aquellos tratados con antipsicóticos típicos<sup>14</sup>. Esto parece relacionar los niveles de AEA con el receptor D2, principal punto de acción de los antipsicóticos típicos. El bloqueo del receptor CB1 aumenta la actividad de receptores D1 y D2<sup>15</sup>. Así pues, el incremento de AEA puede indicar un mecanismo compensatorio para reducir la hiperactividad del receptor D2 e impedir la aparición de síntomas psicóticos. Por otro lado, el consumo de cannabis impide que se produzca dicho incremento, por lo que este mecanismo protector se perdería<sup>16</sup>. De esta forma, una alteración en la regulación de la AEA en la psicosis se ha sugerido<sup>11</sup>.

Otros estudios muestran una reducción en la expresión del receptor CB1 en la corteza frontal dorsolateral<sup>17-18</sup>. Esta reducción se ha interpretado como una forma de compensar los niveles elevados de GABA. Así, una reducción en los niveles de CB1 y su acción inhibitoria podría producir un incremento de la transmisión dopaminérgica. De cualquier forma otros estudios han encontrado una densidad elevada de receptor CB1 en corteza cingulada anterior y posterior y en corteza prefrontal dorsolateral. Además hay estudios que señalan que en las psicosis inducidas por cannabis no se objetivan alteraciones dopaminérgicas o al menos no elevación de esta a diferencia de la esquizofrenia, sugiriendo mecanismos patogénicos diferentes<sup>19</sup>.

Los estudios genéticos igualmente no son consistentes entre ellos, algunos polimorfismos del gen del receptor CB1 se han asociado con la psicosis pero otros han sido negativos, igualmente se han descrito variantes genéticas del gen CB2 que pueden estar más relacionados con procesos neuroinflamatorios. En otros trabajos se han implicado variantes genéticas del sistema dopaminérgico (genes de la COMT y AKT1) implicados en el desarrollo de psicosis en consumidores de cannabis o genes relacionados con el neurodesarrollo, así como la interacción de estos genes con factores ambientales adversos como experiencias traumáticas infantiles<sup>20</sup>.

La hipótesis de la psicosis como una alteración del neurodesarrollo se va generalizando, considerándose que defectos en la plasticidad sináptica y la conectividad neuronal están implicados. Los trabajos recientes sugieren que el sistema cannabinoide está implicado en las alteraciones del neurodesarrollo en la psicosis<sup>21</sup>. Los receptores CB1 y CB2 están implicados en el desarrollo adecuado de los circuitos neurales y las conexiones interneuronales<sup>22</sup>. Además, el sistema cannabinoide es fundamental en la regulación de las respuestas inflamatorias. Así pues, el sistema cannabinoide puede estar implicado en el desarrollo de la esquizofrenia no sólo por su papel regulador de otros sistemas de neurotransmisión, fundamentalmente glutamato, GABA y dopamina, sino también por su papel en procesos de neurodesarrollo y neuroinflamación.

Por lo tanto, el consumo de cannabis, debido al THC, puede causar psicosis por modificar un sistema cannabinoide normal que modificaría la regulación de los procesos mencionados anteriormente, u otra posibilidad sería que el consumo de cannabis actuara sobre un sistema cannabinoide alterado. Así el consumo de THC en sujetos con una vulnerabilidad a la psicosis por esta alteración de este sistema contribuiría al desarrollo de la psicosis y podría explicar en parte que no todos los adictos al cannabis desarrollen psicosis.

Así mientras los agonistas cannabinoides tienen un efecto psicotomimético, el cannabidiol y antagonistas cannabinoides como el rimonabant presentan propiedades de antipsicóticos atípicos en modelos animales y algunos ensayos clínicos en humanos sugieren su posible utilidad clínica<sup>23</sup>.

El objetivo de este estudio fue valorar la relación entre dependencia de drogas y el diagnóstico de psicosis en una muestra de pacientes ambulatorios en tratamiento en la red de salud mental y de drogas de la Comunidad de Madrid, dentro del estudio sobre prevalencia de patología dual en dicha Comunidad descrita en otros artículos<sup>24</sup>.

## Metodología

### Muestra

La pacientes fueron seleccionados consecutivamente por sus propios terapeutas en los centros de tratamiento de drogas (CAID y CAD: Centros de atención a las drogodependencias de la Comunidad de Madrid y del Ayuntamiento de Madrid respectivamente) y en los centros de salud mental (CSM) de la Comunidad de Madrid. Por lo tanto, se podían incluir tanto pacientes que acudían por primera vez como pacientes en revisión. Participaron 81 entrevistadores (psiquiatras, psicólogos o médicos generales con amplia experiencia en adicciones) de 64 centros de drogas de la Comunidad de Madrid y de 17 centros de salud mental. Todos los entrevistadores

recibieron entrenamiento en la administración de la entrevista estructurada. Los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. El porcentaje de participación fue del 87.2%.

### Métodos

Para establecer la presencia de trastornos mentales se utilizó la entrevista estructurada Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) que permite diagnósticos según criterios DSM-IV y CIE-10 (Sheehan y Lecrubier, versión 5.0, Fernando L., Bobes J., Gubert J., Soto M., Soto O., 2000). Es una entrevista que permite explorar los principales trastornos psiquiátricos del eje I actuales y a lo largo de la vida. Se ha comparado con entrevistas más largas como el SCID-I y el CIDI con puntuaciones de validez y fiabilidad aceptablemente elevadas, pero requiere menos tiempo de aplicación y un breve entrenamiento para los entrevistadores clínicos<sup>15-18</sup>. Para aquellos trastornos mentales que dicho instrumento no valora a lo largo de la vida, estos se exploraron a través de la entrevista clínica.

Para establecer el diagnóstico de los trastornos de personalidad se utilizó la escala PDQ4+ (Personality Disorder Questionnaire) (Adaptación Española de Calvo et al.<sup>19</sup>). Este instrumento combina la rapidez y comodidad de uso de un cuestionario autoadministrado con el control del efecto de la sintomatología de estado de una entrevista. Es una buena herramienta diagnóstica siguiendo los criterios DSM-IV cuando se administra la escala de significación clínica.

### Análisis estadístico

Se calcularon en todas las variables los parámetros descriptivos: media y desviación estándar en las cuantitativas que se ajusten a una distribución normal (test de Shapiro-Wilk) y en las que no se ajustan, la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias relativas porcentuales. La comparación entre dos grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba exacta de Fischer si procedía para las variables categóricas y mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. La variable principal se calcula en el intervalo de confianza para un 95% de seguridad. Los test se consideran significativos si la  $p < 0,05$ .

Para evaluar los factores que puedan influir en las diferencias en la presencia de trastornos mentales entre grupos se aplica un modelo multivariante de regresión logística que incluye todos aquellos factores que pueden influir en la variable independiente. Como criterios de selección del modelo se incluyen los parámetros que alcancen una  $p < 0,1$  y como

4

criterio de salida se establece  $p < 0,05$ ; aunque se mantienen todos aquellos factores de confusión que modifiquen su  $\beta$  o el de los otros parámetros en más de un 20%. Además se testan las correspondientes interacciones, incluyéndose sólo las significativas. En caso de presencia de linealidad o colinealidad, se muestran los datos estratificados ajustados por las principales posibles variables de confusión. El análisis estadístico se genera mediante el programa SPSS v.17.

## Resultados

Se incluyeron 837 pacientes: 208 (24.9%) procedían de CSM y 629 (75.1%) de CAID y CAD. Del total de 837 pacientes evaluados, 710 tenían algún diagnóstico de trastorno por uso de sustancias (TUS) a lo largo de la vida (incluyendo el alcohol y excluyendo el tabaco). Había 127 sujetos (15.2%) sin TUS. Del total de la muestra 96 pacientes tenían un diagnóstico de psicosis a lo largo de la vida (11.5% del total de la muestra).

Características sociodemográficas (Tabla 1). Respecto al grupo de no psicóticos, había predominio de solteros ( $p=0.001$ ), predominio de convivencia en familia de origen ( $p=0.001$ ) y mayor presencia de incapacidad laboral permanente ( $p=0.001$ ). Este subgrupo tenía predominio de procedencia de Salud Mental respecto al grupo de no psicóticos ( $p=0.001$ ).

Tabla 1. Características de los pacientes con diagnóstico de psicosis a lo largo de la vida ( $n=96$ )

Edad (años)	37.6 (DE=9.5)
Varón	71 (74%)
Soltero	67 (71.3%)
Casado	13 (13.8%)
Otros	14 (14.9%)
Estudios primarios	46 (47.9%)
Secundarios	31 (32.3%)
Universitarios	14 (14.6%)
Otros	5 (5.2%)
Activo laboralmente	34 (35.4%)
Incapacidad Laboral Permanente	27 (28.1%)
Otros	35 (36.5%)
Convivencia con familia origen	54 (56.8%)
Convivencia con familia propia	12 (12.6%)
Solo	17 (17.9%)
Otros	12 (12.6%)
Procedencia:	
Salud Mental	37 (38.5%)
Centros de drogodependencias	59 (61.5%)
Patología médica	32 (33.7%)

DE= Desviación estándar

Prevalencia de trastornos por uso de sustancias actual (TUS) (Tabla 2). No había diferencias en la prevalencia de abuso o dependencia de alcohol o cocaína entre el grupo de psicóticos y de no psicóticos. Respecto a la dependencia de opiáceos había mayor prevalencia en el grupo de no psicóticos frente a los psicóticos (96, 13% vs 4, 4.2%,  $p=0.01$ ) y a la inversa respecto al abuso/dependencia de cannabis (111, 15% vs 22, 22.9%,  $p=0.05$ ).

Tabla 2. Abuso o dependencia de drogas en la muestra de psicóticos ( $n=96$ )

Droga	Prevalencia
Alcohol o TUS actual	62 (64.6%)
A lo largo de la vida	76 (79.2%)
Alcohol actual	37 (38.5%)
A lo largo de la vida	58 (60.4%)
TUS actual	48 (50%)
A lo largo de la vida	63 (65.6%)
Cocaína actual	37 (38.5%)
A lo largo de la vida	51 (53.1%)
Opiáceos actual	4 (4.2%)
A lo largo de la vida	27 (28.1%)
Cannabis actual	22 (22.9%)
A lo largo de la vida	43 (44.8%)
Sedantes actual	4 (4.2%)
A lo largo de la vida	15 (15.6%)
Tabaco a lo largo de la vida	57 (59.4%)
Diagnóstico de un solo TUS a lo largo de la vida	21 (27.6%)
Diagnóstico de mas de un TUS	55 (72.4%)

TUS= Trastorno por uso de sustancias.

Diagnósticos de trastornos de personalidad (TP): había predominio de diagnósticos de TP en el grupo de psicóticos respecto al grupo de no psicóticos ( $n=57$ , 59.4% vs  $n=357$ , 48.2%, respectivamente,  $p=0.04$ ), con diferencias significativas para los trastornos paranoide, esquizotípico, antisocial, límite, narcisista, evitativo y por dependencia. Igualmente al agruparse por los distintos cluster, había predominio del cluster A, B y C en el grupo de psicóticos.

Edad de inicio en el consumo de drogas: Sólo había diferencias en la edad de inicio en el consumo de cannabis, siendo más precoz en el grupo de psicóticos (14.7 años,  $d.e=3.6$ , vs 16.4 años,  $d.e=4.3$ ,  $p=0.01$ ).

Se realizó un modelo de regresión logística predictivo de la presencia de psicosis. Al ajustarlo por edad, sexo y otras drogas, en el modelo sólo permanecieron como variables predictivas la adicción a opiáceos como factor protector ( $OR=0.3$ ,  $p=0.01$ ) y la adicción a cannabis como factor de



riesgo (OR=1.8, p=0.03). Dado que el modelo de regresión presentaba problemas de colinealidad por la relación entre las distintas adicciones se realizó un análisis estratificado por la presencia o no de la adicción a otras drogas como el alcohol y la cocaína. La relación entre cannabis y psicosis se mantuvo significativa en presencia de la adicción a cocaína (14 pacientes, 37.8% de los pacientes con psicosis y adicción a cocaína eran adictos al cannabis frente a 58 pacientes, 17.7% de los adictos a cocaína no psicóticos, eran adictos al cannabis, p=0.003), pero no en los no adictos a cocaína. Similares resultados se presentaron con la adicción al alcohol, 12 pacientes (32.4%) de adictos al alcohol con psicosis eran adictos a cannabis frente a 53 pacientes (17.1%) de adictos al alcohol no psicóticos eran adictos al cannabis (p=0.02), pero no había diferencias significativas entre los no adictos al alcohol.

Los pacientes con psicosis y algún tipo de adicción tenían mayor prevalencia de riesgo de suicidio valorado por la MINI que los pacientes con psicosis no adictos (p=0.01).

Al analizar el subgrupo de pacientes con psicosis y adicción al cannabis (n=22) existía un predominio de varones (16, 77.7%) y la mayoría procedían de centros de drogas (18, 81.8%). La mayoría presentaban otras adicciones, 12 (54.5%) al alcohol, 14 (63.6%) a la cocaína, 9 (40.9%) a opiáceos y 3 (13.6%) a sedantes.

## Discusión

En la muestra de pacientes en tratamiento se observa una asociación del diagnóstico de psicosis con el abuso/dependencia de cannabis y un menor riesgo con el de opiáceos, sin embargo no observamos la asociación con el alcohol o la cocaína. Esto apoyaría la idea de que el consumo de cannabis es la droga más asociada con la psicosis, mientras que los opiáceos la de menor riesgo. Así lo sugieren múltiples estudios de cohortes y experimentales. Esto sería válido en pacientes en tratamiento ambulatorio, pero los datos de población general también lo sugieren<sup>3-10</sup>. Como hemos señalado el cannabis se considera una droga psicotomimética, sin embargo se han descrito propiedades antipsicóticas para la metadona y otros opiáceos<sup>30</sup>. Una explicación alternativa es que los adictos a opiáceos y otras drogas acudan a tratamiento independientemente de si presentan o no psicosis mientras que los adictos a cannabis sean más proclives a la búsqueda de tratamiento sólo si han sufrido de episodios psicóticos.

De cualquier forma el posible papel causal del cannabis se apoya por el dato de que la edad de inicio en el consumo de cannabis es inferior en este subgrupo, algo que no ocurre con las otras drogas. En una revisión reciente se concluyó que sólo el cannabis y no otras drogas son capaces de adelantar la edad de inicio de la psicosis apoyando

dicho papel causal<sup>31</sup>. No se puede descartar que las disfunciones neurobiológicas subyacentes a la psicosis favorecieran un inicio más precoz del consumo de cannabis.

Al estratificarlos por otras drogas, se observa que el mayor riesgo de psicosis entre los adictos al cannabis se da entre los que son igualmente adictos a la cocaína o al alcohol, posiblemente sugiriendo que se potencian sus efectos psicotomiméticos. Así se ha observado que las psicosis inducidas por cocaína se favorecen en presencia de consumo de cannabis<sup>32</sup>. Dado que había muy pocos adictos sólo al cannabis, es difícil detectar la relación con la psicosis en estos adictos exclusivamente.

Nuestros datos sugieren que este subgrupo de psicóticos adictos tiene mayor comorbilidad con trastornos de personalidad y además presentan mayor riesgo de suicidio que otros pacientes con trastornos mentales o adictivos en tratamiento, apoyando la mayor gravedad clínica de este subgrupo de pacientes duales.

Otro aspecto relevante del presente estudio es la distinta utilización de recursos sanitarios entre los pacientes con psicosis y consumo de drogas. Nuestros datos sugieren que los adictos al cannabis con psicosis acuden principalmente a los centros de drogas. Es posible que en los Centros de Salud Mental predominen pacientes con esquizofrenia que presentan diversas adicciones o posiblemente dependencia al alcohol, mientras que en los centros de drogas estuvieran en tratamiento adictos al cannabis que desarrollan posteriormente cuadros psicóticos inducidos o esquizofrenia precipitada por dicho consumo.

El consumo de cannabis se ha asociado con diferentes manifestaciones psicóticas. Durante la intoxicación pueden aparecer síntomas psicóticos transitorios que desaparecen en pocas horas cuando el THC es eliminado del organismo. El consumo prolongado e intenso puede producir los denominados trastornos psicóticos inducidos que en general duran menos de 4 semanas.

Sin lugar a dudas, el efecto más nocivo es el riesgo de desarrollar psicosis crónicas. Después del estudio inicial de Andreasson et al.<sup>33</sup>, un elevado número de estudios de cohortes llevados a cabo en Europa y Nueva Zelanda principalmente, apoyan de forma consistente que el consumo de cannabis es un factor de riesgo de la esquizofrenia, posiblemente en sujetos con alguna vulnerabilidad biológica o psicosocial y en relación con el consumo de altas dosis o preparados potentes (con alto contenido de THC) e inicio precoz en el consumo. El consumo durante la adolescencia puede alterar los procesos de neurodesarrollo por interferencias sobre el sistema cannabinoide y contribuir a la aparición posterior de esquizofrenia. Por otro lado, estos pacientes con esquizofrenia, de los que más de una cuarta parte

son adictos al cannabis, presentan peor pronóstico, con más recaídas y menor adherencia al tratamiento. También se ha demostrado que el riesgo es mayor con el cannabis que otras drogas y que es la única droga capaz de adelantar la edad de inicio en la psicosis<sup>31</sup>.

Como hemos señalado no todos los autores están de acuerdo. Así se ha sugerido que aunque el consumo de cannabis preceda a la aparición de síntomas psicóticos, la vulnerabilidad a la psicosis puede favorecer el desarrollo de la dependencia a drogas. Las alteraciones neurofisiológicas o cognitivas que son consideradas endofenotipos de la psicosis pueden indicar una mayor propensión al consumo de cannabis.

En general, la mayoría de los autores consideran que el cannabis puede precipitar el desarrollo de esquizofrenia en sujetos vulnerables. Esta vulnerabilidad está determinada por factores genéticos o ambientales y más probablemente por la interacción de ambos. La vulnerabilidad genética se ha descrito con variantes del gen de la COMT, gen AKT1 y genes relacionados con el sistema cannabinoide, pero también se han descrito epistasias entre distintos genes relacionados con diferentes sistemas de neurotransmisión o implicados en el neurodesarrollo y la interacción entre genes y factores ambientales adversos como acontecimientos estresantes o experiencias infantiles traumáticas<sup>34</sup>.

Así pues la psicosis es uno de los efectos adversos más graves relacionados con el consumo de cannabis y de la que mayor evidencia científica existe. Un efecto influido por la edad de inicio en el consumo, posiblemente la cantidad y duración del consumo, la potencia de la droga y para la cuál se requiere una vulnerabilidad no establecida. Además es un efecto que se ha descrito con las cannabinoides sintéticos y los síntomas psicóticos han sido descritos como efectos adversos de estudios clínicos sobre la utilidad terapéutica de los cannabinoides.

Considerando que la esquizofrenia puede ser una enfermedad del neurodesarrollo y la amplia literatura que apoya el papel del sistema cannabinoide regulando dicho neurodesarrollo (neurogénesis, migración neuronal, proyecciones axonales), el consumo precoz de cannabis alterando dicho proceso es una explicación plausible de este efecto.

Como limitaciones del estudio señalar que se trata de un estudio transversal por lo que no se pueden inferir relaciones causales. La mayoría de los pacientes son poliadictos por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre el efecto de una droga en concreto. La muestra está compuesta de pacientes en tratamiento, por lo que no se puede extrapolar a la población general y el hecho de padecer ciertos trastornos comórbidos (por ejemplo psicosis y cannabis) pueden favorecer la búsqueda

de tratamiento.

### Financiación

Este trabajo fue financiado por la Obra Social Caja Madrid, el Instituto de Adicciones del Ayuntamiento de Madrid, la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid y la Oficina Regional de Salud Mental de la Comunidad de Madrid. El proyecto fue promovido por la Sociedad Española de Patología Dual.

### Agradecimientos

A todos los investigadores del Instituto de Adicciones de Madrid, de la Agencia Antidroga de Madrid y del Servicio Regional de Salud Mental que participaron en el proyecto.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of cooccurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatr.* 1996; 66: 17–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/h0080151>
2. Regier DA, Farmer ME, Rae DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Result from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990; 264: 2511–2518. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1990.03450190043026>.
3. Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, et al. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br J Psychiatr.* 2003; 183: 304–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.183.4.304>
4. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2007; 32: 113–119. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2006.07.005>
5. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med.* 2006; 36: 1447–1460. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706008361>
6. Wittchen HU, Fröhlich C, Behrendt S, Günther A, Rehman J, Zimmermann P, et al. Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug Alc Depend.* 2007; 88S: S60–S70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.013>
7. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 2002; 325: 1212–1213. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1212>
8. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self

- reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002; 325: 1199. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1199>
9. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol*. 2004; 29: 1558-1572. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>
10. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry*. 2005; 57: 594-608. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>
11. Parolaro D, Realini N, Vigano D, Guidali C, Rubino T. The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp. Neurol*. 2010; 224: 3-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.018>
12. Arias F. Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Adicciones*. 2007; 19: 191-203.
13. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003; 2: 5. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-2-5>
14. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999; 10: 1665-1669. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199906030-00008>
15. Ferrer B, Gorriti MA, Palomino A, Gornemann I, de Diego Y, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Fernandez-Espejo E, Moratalla R, Navarro M, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid CB1 receptor antagonism markedly increases dopamine receptor-mediated stereotypies. *Eur. J. Pharmacol*. 2007; 559: 180-183. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.01.009>
16. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr. Res*. 2007; 94: 29-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.108.053843>
17. Eggan SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr*. 2008; 65: 772-784. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.772>
18. Urigüen L, García-Fuster MJ, Callado LF, Morentin B, La Harpe R, Casadó V, Lluís C, Franco R, García-Sevilla JA, Meana JJ. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2009; 206: 313-324. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-009-1608-2>
19. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 2014; 75: 470-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.027>
20. Decoster J, van Os J, Myin-Germeys I, De Hert M, van Winkel R. Genetic Variation Underlying Psychosis-inducing Effects of Cannabis: Critical Review and Future Directions. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 5015-5023. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802884591>
21. Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M. The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci*. 2009; 259: 371-382. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-009-0028-y>
22. Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Moll. Cell. Endocrinol*. 2008; 286(Suppl 1): S84-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.011>
23. Roser P, Haussleiter IS. Antipsychotic-like effects of cannabidiol and rimonabant: systematic review of animal and human studies. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 5141-5155. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802884690>
24. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, Ochoa E, Poyo F, Babin F. Abuso o dependencia al cannabis y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. *Actas Esp. Psiquiatr*. 2013; 41: 123-130.
25. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonora LI, et al. Reliability and validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): According to the SCID-P. *Eur. Psychiatry*. 1997; 12: 232-241. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(97\)83297-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(97)83297-x)
26. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Suppl 20: 22-33.
27. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1998; 13: 26-34. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)86748-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(97)86748-X)
28. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora LI, Sheehan K, et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224-231. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(97\)83296-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(97)83296-8)
29. Calvo N, Caseras X, Gutierrez F, Torrubia, R. Spanish version of the personality diagnostic questionnaire-4+ (PDQ-4+). *Actas Esp. Psiquiatr*. 2002; 30: 7-13.
30. Gold MS, Pottash AC, Sweeney D, Martin D, Extein I. Antimanic, antidepressant, and antipanic effects of opiates: clinical, neuroanatomical, and biochemical evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 1982; 398: 140-150. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb39488.x>
31. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68: 555-561. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>
32. Trape S, Charles-Nicolas A, Jehel L, Lacoste J. Early cannabis use is associated with severity of Cocaine-Induced Psychosis among cocaine smokers in Martinique, French West Indies. *J. Addict. Med*. 2014; 8: 33-39. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/ADM.000000000000003>
33. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987; 2: 1483-1486. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92620-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92620-1)
34. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A, Frissa S; SELCoH study team, Hotopf M, Hatch SL. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry*. 2014; 204: 346-353. doi: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134452>