

## REVISIÓN

# MARIHUANA, PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA

(Rev GPU 2016; 12; 4: 348-352)

Felipe Marín Bahamondes<sup>1</sup>

**La marihuana corresponde a la droga ilegal más ampliamente usada alrededor del mundo. Su consumo en población adolescente es un fenómeno creciente. La asociación entre el consumo de marihuana y distintos trastornos psiquiátricos es conocida. Especial interés han cobrado, durante las últimas décadas, hallazgos que demuestran que el consumo de cannabis constituye un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis crónicas, específicamente esquizofrenia, así como también su asociación a un debut más precoz de la enfermedad. Estudios epidemiológicos, así como hallazgos neuroanatómicos y funcionales dan cuenta de una estrecha relación entre cannabis y desarrollo de psicosis. Durante las últimas décadas la descripción y progresivo mayor conocimiento del sistema endocannabinoide han permitido comprender de mejor forma dicha relación desde una perspectiva del neurodesarrollo. A lo largo de este documento se detalla la distinta evidencia disponible al respecto. Parece este un tema de gran interés para los profesionales dedicados a la salud mental del niño y el adolescente, por ser esta una población especialmente susceptible.**

## INTRODUCCIÓN

La marihuana corresponde a la droga ilegal más ampliamente usada alrededor del mundo. Su consumo en población adolescente es un fenómeno creciente asociado, entre otros factores, a la idea extendida dentro de la población de que correspondería a una droga que produce bajo daño.

En nuestro país el Observatorio Chileno de Drogas, organismo dependiente del Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), reporta que la prevalencia año de consumo de marihuana en jóvenes que cursan

entre octavo básico y cuarto año de enseñanza media aumentó de 14,8% en 2001 a 30,6% en el año 2013. Estudios realizados por la misma entidad indican que la percepción de riesgo asociado al consumo de marihuana en esta misma población ha decrecido durante igual periodo (1).

La asociación entre el consumo de marihuana y distintos trastornos psiquiátricos es conocida. Dicha relación puede corresponder a comorbilidad, como ocurre con los trastornos de personalidad o en los trastornos afectivos monopolares y bipolares (2). Así también, el uso de cannabis puede actuar como inductor de cuadros definidos en sujetos susceptibles. Respecto

<sup>1</sup> Médico psiquiatra, Universidad de Chile. COSAM de Ñuñoa.

a este último punto, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición) de la Asociación Americana de Psiquiatría (3) reconoce las entidades de intoxicación, delirio por intoxicación, trastorno psicótico, trastorno de ansiedad y trastorno no especificado, inducidos por cannabis.

Especial interés ha cobrado durante las últimas décadas la posibilidad de que el consumo de cannabis pueda constituir un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis crónicas, específicamente esquizofrenia. En el presente artículo se intenta abordar y sistematizar la evidencia relevante y actualmente disponible respecto de este último punto.

## CANNABIS Y SÍNTOMAS PSICÓTICOS

Síntomas psicóticos asociados al uso de cannabis pueden presentarse de diversas formas. Un estudio que analizó el uso de cannabis como antiemético en pacientes que recibían quimioterapia reportó un 6% de alucinaciones y 5% de ideas paranoides en los pacientes que recibieron cannabis, frente al 0% en el grupo que recibió placebo (4). Por otro lado, el trastorno psicótico agudo inducido por cannabis puede presentarse en el contexto de la intoxicación o hasta un mes después de la misma. Este último, fenomenológicamente correspondería a episodios en que, además de la presencia de alucinaciones y/o ideas delirantes de tipo paranoide, predominarían la angustia, labilidad afectiva, despersonalización y amnesia posterior del mismo (5). Aunque se ha postulado la existencia de una *Psicosis cannabica* que tendría características clínicas distintivas que permitirían delimitarla como una entidad diferente de otros cuadros, investigaciones al respecto no han logrado confirmar este planteamiento (6). Las características más útiles al momento de diferenciar un episodio psicótico inducido por cannabis de un brote esquizofrénico serían los antecedentes familiares de drogodependencia y la personalidad previa (7, 8) mas no las características clínicas sintomáticas.

## ESQUIZOFRENIA Y CONSUMO DE CANNABIS

En cuanto a su relación con la esquizofrenia, se ha observado que los pacientes con dicho diagnóstico tendrían prevalencias más altas de consumo de cannabis que la población general, lo que redundaría en menor respuesta al tratamiento antipsicótico y menor adherencia a tratamiento. El subgrupo de pacientes esquizofrénicos consumidores de marihuana tiene mayor prevalencia de síntomas positivos. En este mismo grupo existen reportes que sugieren menor presencia de sintomatología

negativa, sin embargo no se ha podido establecer la dirección de dicha relación, es decir, si es que efectivamente el consumo de marihuana disminuye la presencia de sintomatología negativa o es que aquellos pacientes con menor presencia de síntomas negativos y, por tanto, mejor funcionamiento psicosocial presentan un mayor riesgo para el consumo de cannabis (9).

Así también, la evidencia acumulada durante los últimos años sugiere que el consumo de marihuana actuaría como factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia (10-12). Recientes investigaciones han demostrado que el consumo de marihuana se asocia a un inicio más precoz de la esquizofrenia (13). Dicha relación sería directamente proporcional con la intensidad del consumo (14).

## HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS

Dentro de las distintas aproximaciones a la relación cannabis y psicosis, una línea de investigación dice relación con las posibles alteraciones estructurales presentes en estos pacientes. Una revisión realizada al respecto analizó los estudios publicados sobre esta materia entre 2001 y 2011. Ellos reportaron que el consumo de cannabis en pacientes con psicosis se asocia a menor volumen cerebral global y disminución del tamaño de áreas particularmente densas en receptores para cannabinoides tipo 1 (CB1) como el cíngulo, la corteza prefrontal dorsolateral y cerebelo. Dicha relación no estuvo presente en consumidores sanos (15).

Otros estudios han reportado la reducción de la materia gris del hipocampo, amígdala y también del cerebelo (16).

## SISTEMA ENDOCANABINOIDE Y PSICOSIS

Varios modelos etiológicos han sido propuestos a través del tiempo para explicar las bases biológicas de la esquizofrenia, incluidas alteraciones en el neurodesarrollo y la alteración en la neurotransmisión de circuitos cortico-subcorticales. Durante mucho tiempo se ha considerado que el sistema dopaminérgico desempeña un papel importante en los trastornos psicóticos, sin embargo hoy disponemos de cada vez más indicios de que el sistema cannabinoide también puede estar implicado. Como se ha mencionado anteriormente en este artículo, la intoxicación por cannabis es capaz de producir cuadros psicóticos de características esquizomorfos. La administración de delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) de manera endovenosa a pacientes sanos provocaría la aparición de síntomas positivos (alucinaciones y delirio) y negativos (aplanamiento afectivo y

retramiento social), así como también alteraciones cognitivas. Se propone entonces que los efectos del consumo de cannabis constituirían un buen modelo de psicosis de tipo esquizofrénico (17).

El sistema cannabinoide incluye aquellas sustancias estructuralmente relacionadas con cannabis. Tras el descubrimiento del primer receptor de cannabis en la década de los años 1980, los científicos se abocaron a la búsqueda de algún ligando endógeno. En la actualidad son varios los denominados endocannabinoides y corresponden principalmente a moléculas derivadas del metabolismo de los ácidos grasos de la membrana celular.

Dos tipos de receptores de cannabinoides han sido caracterizados a la fecha: CB1 y CB2. El primero se localiza mayormente en el sistema nervioso central incluyendo corteza, hipocampo, ganglios basales, amígdala y cerebelo, con una densidad varias veces mayor a la de receptores de dopamina u opiodes. CB2 presenta una distribución periférica, principalmente en células del sistema inmune (17-19).

A nivel del sistema nervioso central, el sistema endocannabinoide interactúa directa o indirectamente con distintas vías de neurotransmisión implicadas en el desarrollo de síntomas psicóticos, tales como las vías dopaminérgicas, gabaérgicas y glutamatérgicas. En estas, el sistema endocannabinoide actuaría como mediador de la neurotransmisión a nivel local, de manera similar que el sistema de prostaglandinas. Los ligandos endógenos (endocannabinoides) se producirían en la membrana post sináptica como respuesta a la liberación de neurotransmisores. Así, al ser liberados los endocannabinoides al espacio sináptico estos se unirían a CB1 ubicado a nivel presináptico y se produciría una modulación en la liberación del neurotransmisor correspondiente.

Existe variada evidencia que muestra la relación entre la alteración del sistema endocannabinoide y la esquizofrenia. Se ha reportado, por ejemplo, una regulación al alza (*up regulation*) de CB1 en corteza prefrontal dorsolateral y corteza cingulada anterior y posterior en pacientes esquizofrénicos. Estudios posmortem han sido consistentes, mostrando un incremento en la densidad de CB1 en la corteza prefrontal dorsolateral (17). Un estudio que utilizó PET (Positron emission tomography) y radioligando mostró también una unión aumentada a CB1 a nivel global en pacientes con esquizofrenia comparado con controles sanos.

Desde el punto de vista genético, algunos polimorfismos en el gen que codifica para CB1 se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia de tipo hebefrénica en una población japonesa (17, 19).

A nivel funcional, existen datos que muestran que la estimulación de CB1 asociada a neuronas gabaérgi-

cas se traduciría en una disminución de la actividad inhibitoria GABA a nivel de la corteza cerebral. La pérdida de dicha inhibición asociada al consumo de cannabis daría como resultado una hiperactivación de regiones sensoriales y límbicas, lo que se traduce en mayor distractibilidad y, teóricamente, en la disminución de la capacidad para distinguir entre estímulos internos y externos. En el largo plazo, esta alteración neurobiológica podría estar en la base de la aparición de las alucinaciones y otras alteraciones del pensamiento (5)(20). Dado que los pacientes esquizofrénicos tienen un déficit basal en la neurotransmisión gabaérgica, serían más sensibles a los efectos inhibitorios del sistema cannabinoide, lo que explicaría la mayor sensibilidad de estos pacientes a los efectos de cannabinoides exógenos.

Varios estudios han demostrado que los cannabinoides reducen la neurotransmisión glutamatérgica en distintas áreas del cerebro. Es conocido que el antagonista del receptor NMDA, phencyclidina (PCP) es capaz de producir síntomas similares a la esquizofrenia en humanos. En este sentido, la disminución en la liberación de glutamato, mediada por la activación del sistema endocannabinoide, representa una vía por la cual los cannabinoides exógenos pudieran producir psicosis (20).

Alteraciones a nivel del funcionamiento del sistema endocannabinoide propiamente tal también se han reportado. Al respecto, se ha observado niveles periféricos disminuidos de anandamida (cannabinoide endógeno) en pacientes con síntomas positivos de esquizofrenia. Se postula que el sistema cannabinoide endógeno tendría un rol regulador y compensador sobre la hiperactividad de los sistemas de neurotransmisión implicados en la psicosis, de modo que la falencia en este sistema posibilitaría la aparición de los síntomas psicóticos. En este sentido, existe evidencia que demuestra niveles aumentados de anandamida en pacientes en periodo prodromico para esquizofrenia. Este mismo estudio relacionó niveles más bajos de anandamina con la transición más precoz al episodio psicótico agudo. Los datos mencionados anteriormente contrastan con la evidencia que demuestra la inducción de síntomas psicóticos secundarios a la administración de cannabinoides exógenos como  $\Delta^9$ -THC. (17), lo que da luces sobre la complejidad del funcionamiento del sistema.

## SISTEMA ENDOCCANNABINOIDE, NEURODESARROLLO Y ESQUIZOFRENIA

Hasta aquí hemos revisado cómo la interacción del sistema endocannabinoide con la neurotransmisión dopaminérgica, gabaérgica y glutamatérgica podría generar

síntomas psicóticos, sin embargo es difícil explicar cómo la exposición repetida a cannabis podría generar cuadros psicóticos persistentes como la esquizofrenia. Una posible aproximación surge si se considera a la esquizofrenia como una enfermedad principalmente del neurodesarrollo.

Se ha descrito que el sistema endocannabinoide jugaría un rol importante en varios procesos del neurodesarrollo, incluidos neurogénesis, maduración y especificación neuronal, migración, elongación axonal y formación de la glía.

Aunque por largo tiempo subestimadas, hoy sabemos que la adolescencia y juventud temprana constituyen un periodo crítico para el neurodesarrollo. Es durante este periodo que estructuras límbicas como el hipocampo y principalmente la corteza prefrontal presentan notables cambios madurativos. En concordancia, la adolescencia representa un periodo “ventana” en que el sistema nervioso central está particularmente vulnerable a los efectos de estímulos o noxas ambientales.

Estudios experimentales en ratas expuestas a un agonista cannabinoide muestran como resultado una alteración persistente de la capacidad motora, actividad exploratoria, mayores niveles de ansiedad y fallas en la memoria de trabajo. Dichos efectos fueron observados en ratas adolescentes mas no en las ratas adultas expuestas al mismo agonista (21, 22).

En humanos, el patrón en la expresión de CB1 se incrementa dramáticamente desde la infancia a la adultez en regiones como la corteza frontal, cuerpo estriado e hipocampo. Durante la adolescencia la variación en la expresión de CB1 sería también específica en ciertas regiones; por ejemplo, se incrementa en la corteza y decrece en el centro del núcleo acumbens (22).

Hallazgos epidemiológicos en este sentido muestran que aquellos pacientes que iniciaron consumo de cannabis más precozmente se relacionaron con mayor riesgo de presentar síntomas psicóticos y desarrollar esquizofrenia (22), aunque otros estudios no han encontrado dicha diferencia (23). Así también, el inicio precoz se relaciona con mayor probabilidad de desarrollar dependencia y mayor prevalencia de alteraciones cognitivas.

A nivel neuroanatómico, aunque los hallazgos no son consistentes, varios estudios han mostrado que los pacientes que inician consumo antes de los 17 años presentarían mayores alteraciones a nivel de la sustancia blanca que los esquizofrénicos que inician consumo posteriormente. Lo anterior, sumado a la conocida presencia del receptor CB1 en células gliales, permite postular probables alteraciones en la migración de conexiones a través de la sustancia blanca (22)

Se propone que, a nivel funcional, el sistema endocannabinoide jugaría un rol crucial en la maduración de las sinapsis glutamatérgicas, principalmente a nivel de la corteza prefrontal durante la adolescencia. La exposición sostenida a cannabinoides exógenos como  $\Delta^9$ -THC durante este periodo produciría alteraciones a nivel del funcionamiento del receptor CB1, ya sea por regulación a la baja (*down regulation*) o por desacoplamiento de este a proteína G. De este modo se vería entorpecido el normal proceso de eliminación selectiva o “poda” de sinapsis exitatorias (24), fenómeno también propuesto como subyacente a la esquizofrenia.

## DISCUSIÓN

Aunque el uso de marihuana y sus distintos derivados ha acompañado el desarrollo del hombre durante cientos de años, los datos epidemiológicos disponibles actualmente nos advierten sobre un consumo cada vez más extendido y precoz. Por otro lado, las psicosis crónicas, especialmente esquizofrenia, constituyen patologías psiquiátricas asociadas a altos niveles de discapacidad.

Aunque los factores ambientales que han demostrado influir en el desarrollo de la esquizofrenia son varios y diversos, los datos que apuntan al consumo de marihuana, sobre todo aquel de inicio precoz, como un factor de riesgo para esquizofrenia son cada vez más consistentes y parecen de especial interés pues se trataría del único factor ambiental susceptible de ser controlado.

En contraste, se encuentra cada vez más extendida dentro de la población general la idea de que el consumo de marihuana sería inocuo o estaría asociado mínimamente a efectos negativos sobre la salud. En concordancia con lo anterior, cada día cobran más fuerza los movimientos ciudadanos que abogan por mayores libertades para su consumo recreacional.

A juicio del autor, esta temática no solo es contingente, sino que reviste la máxima importancia para los profesionales dedicados al área de la salud mental, sobre todo para aquellos que trabajan con adolescentes.

A la luz de las distintas evidencias expuestas a lo largo de este texto, y a modo de resumen, podemos decir que la adolescencia corresponde a un periodo crítico y especialmente vulnerable dentro del neurodesarrollo humano. Importantes procesos madurativos parecen estar mediados por el sistema endocannabinoide durante esta etapa. El normal funcionamiento de este sistema puede verse alterado de manera secundaria a la exposición sostenida a cannabinoides exógenos como  $\Delta^9$ -THC presente en la marihuana de uso recreacional.

Es así que tanto áreas específicas del sistema nervioso central como sistemas de neurotransmisión conocidamente relacionados con el desarrollo de la esquizofrenia pueden verse afectados por el consumo de cannabis al punto de gatillar la emergencia de un cuadro procesal, con las conocidas repercusiones en la funcionalidad y calidad de vida del individuo.

El mayor conocimiento del sistema endocannabinoide ha abierto un nuevo flanco para el entendimiento de los cuadros psicóticos agudos y crónicos. Parece necesaria mayor investigación en esta área que, sin duda, seguirá dando nuevas luces sobre los sustratos neurobiológicos de una de las patologías más ampliamente descritas en la historia de la psiquiatría moderna.

## REFERENCIAS

1. Observatorio nacional de Drogas, Noveno estudio nacional de drogas en población escolar en Chile, Santiago, Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile, 2012
2. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Psychopathology among cannabisdependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment*, 2007, 32: 113-119
3. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author
4. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, 2001, 323, 16-21
5. Tziraki S. Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis, *Revista de Neurología*, 2012, 54: 750-760
6. McGuire PK, Jones P, Harvey I, Bebbington P, Toone B, Lewis S, *et al.* Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 1994, 13, 161-167
7. Caton CL, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, *et al.* Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62: 137-145
8. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2002, 105: 173-178
9. Arias F. Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia, *Adicciones*, 2007; 19: 191-203
10. Andreasson S, Engstrom A, Allebeck P, *et al.* Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-6
11. Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes T, Jones P, Burke M, *et al.* Consumo de cannabis y riesgo de efectos psicóticos o sobre la salud mental afectiva: una revisión sistemática, *Revista de Toxicomanías*, 2008, 54: 3-17
12. Schlosser DA, Pearson R, Perez VB, Loewy RL, Environmental Risk and Protective Factors and Their Influence on the Emergence of Psychosis, *Adolescent Psychiatry*, 2012, 2: 163-171
13. 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: 555-61
14. Sungranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernández-Egea E, *et al.* Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia, *European Psychiatry*, 2009, 24: 282-286
15. Rapp C, Bugra H, Riecher-Rössler A, Tamagni C, Borgwardt S. Effects of Cannabis Use on Human Brain Structure in Psychosis: A Systematic Review Combining In Vivo Structural Neuroimaging and Post Mortem Studies, *Current Pharmaceutical Desing*, 2012; 18: 5070-80
16. Gururajan A, Manning EE, Klug M, Van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development, *The Australian and New Zealand journal of Psychiatry*, 2012; 46: 1120-35
17. Desfossés J, Stip EL, Ait Bentaleb L, Potvin S. Endocannabinoids and Schizophrenia, *Pharmaceuticals*, 2010; 3: 3101-26
18. Martinotti G, Di Iorio G, Sepede G, De Berardis D, De Risio L, Di Giannantonio M. Cannabis Use and Psychosis: Theme Introduction, *Current Pharmaceutical Desing*, 2012; 18: 4991-98
19. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, Moreira FA, Guimaraes F, Manzanares J, *et al.* Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2011; 5: 63
20. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 413-31
21. Fernández-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbrek BA, Rodríguez de Fonca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the génesis of schizophrenia, *Psychopharmacology*, 2009; 206: 531-49
22. Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models, *Britisho journal of Pharmacology*, 2010; 160: 511-22
23. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castel D, Morgan VA. Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend, *Schizophrenia Bulletin*, 2013; 39: 251-54
24. Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia, *Progress in Neurobiology*, 2012; 92: 370-385