

¿Es realmente el consumo de cannabis un factor de riesgo para la esquizofrenia?

Amaia M. Erdozain^{1*}, Carolina Muguruza^{1*}, J. Javier Meana², Luis F. Callado².

¹Licenciada en Farmacia

²Doctor en Medicina

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Bizkaia.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Resumen: Diversos datos apuntan hacia la existencia de una posible relación entre el consumo de cannabis y la aparición de esquizofrenia. El objetivo del presente artículo es hacer una revisión de los datos científicos actualmente existentes sobre la asociación entre uso de cannabis y esquizofrenia. A partir de estas evidencias científicas se trata de discutir el posible papel del consumo de cannabis como factor de riesgo a tener en cuenta en poblaciones más vulnerables al desarrollo de trastornos psicóticos.

Abstract: Several data support the existence of a link between cannabis use and schizophrenia. The purpose of the present paper is to selectively review the scientific relevant data about the links between cannabis use and schizophrenia. Taking in account the scientific evidences we have tried to discuss about the role of cannabis use as a putative risk factor for the development of psychosis in some populations with a previous genetic vulnerability.

Palabras clave: Cannabinoides, cannabis, comorbilidad, patología dual, psicosis, esquizofrenia.

Agradecimientos:

Financiado en parte por la Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco (INV-200700/0011), el Plan Nacional Sobre Drogas (PI2006I045) y por el Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM. AM Erdozain y C Muguruza disfrutaban, respectivamente, de una beca predoctoral para la formación de investigadores del Gobierno Vasco y de la UPV/EHU.

La relación que se observa entre el consumo de cannabis y la psicosis es conocida desde hace más de cien años^{1,2}. Sin embargo, recientemente se ha profundizado más en el estudio de esta relación, principalmente debido al descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno³ y a la realización de numerosos estudios epidemiológicos centrados en valorar la aso-

ciación entre cannabis y psicosis. El objetivo de esta revisión es hacer un análisis de toda esta información, y aportar evidencias científicas que ofrezcan información fiable acerca de la controversia sobre si el consumo de cannabis es o no un factor de riesgo para la aparición de trastornos psicóticos en general y de esquizofrenia en particular.

* Estas coautoras han contribuido de igual manera al desarrollo del presente artículo.



1. Elevado consumo de cannabis entre esquizofrénicos

Se ha demostrado en diferentes estudios epidemiológicos que alrededor de la mitad de los pacientes esquizofrénicos presenta alguna drogodependencia^{4,5}. Dentro de este contexto, el 62% de los pacientes fuman tabaco⁶, un 20% ha tenido problemas de alcoholismo⁷ y un 42.9% consume cannabis habitualmente⁸.

Por otro lado, estudios centrados en primeros episodios psicóticos también observan cifras elevadas de consumo de cannabis en estos pacientes, lo que sugiere que el consumo de esta droga pudiera no ser exclusivamente secundario a la toma de medicación antipsicótica^{5,9,10}. De hecho, dos tercios de los esquizofrénicos empiezan el consumo de cannabis antes que el desarrollo de la enfermedad, mientras que un tercio comienza el consumo posteriormente al inicio de su cuadro¹¹.

2. El consumo de cannabis induce síntomas psicóticos (psicosis inducida por cannabis)

Numerosas evidencias indican que el consumo de cannabis produce una serie de síntomas psicóticos de carácter transitorio, como pueden ser ideas delirantes, paranoides, alucinaciones auditivas y visuales, ideas de persecución, etc.^{12,13}, que son síntomas cognitivos y perceptivos similares a los observados en la psicosis^{14,15}. La presencia de estos efectos del cannabis también se ha observado en pacientes que consumieron este producto como antiemético con una indicación exclusivamente terapéutica¹⁶. En el mismo sentido, el primer estudio a doble ciego controlado con placebo en el que se administró THC a sujetos sanos confirmó la aparición de estos síntomas¹⁷.

Algunos autores postulan que la psicosis aguda y transitoria inducida por el cannabis podría ser el antecedente de la propia esquizofrenia, o de los denominados síntomas prodró-

micos de esta enfermedad. Uno de los estudios más recientes al respecto ha señalado que la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento por psicosis inducida por cannabis desarrolló un trastorno esquizoforme en los siguientes nueve años, sugiriendo que esos primeros síntomas psicóticos producidos por el cannabis forman parte de los pródromos de la enfermedad¹⁸.

3. ¿El cannabis empeora los síntomas y el curso de la esquizofrenia?

3.1 Síntomas positivos de la esquizofrenia

La mayoría de trabajos indica que el cannabis produce un aumento de los delirios y alucinaciones en pacientes esquizofrénicos^{11,19,20}. Estudios centrados en primeros episodios psicóticos también observan esta correlación entre aumento de los síntomas positivos y el consumo de drogas, mayoritariamente cannabis^{21,22}.

Sin embargo, en algunos estudios no se ha observado este aumento de los síntomas positivos de la esquizofrenia en relación al consumo de cannabis²³ o sólo se muestra una tendencia hacia el incremento de los mismos en pacientes consumidores²⁴. Se postula que en estos estudios de primeros episodios este efecto del cannabis no sea tan visible.

3.2 Síntomas negativos de la esquizofrenia

Existe cierta controversia en cuanto al efecto del consumo de cannabis sobre los síntomas negativos de la enfermedad. Bastantes autores han observado un número significativamente menor de síntomas negativos entre los consumidores^{11,23,25}, o una tendencia hacia su reducción²¹. Sin embargo, en un estudio experimental a doble ciego y controlado con placebo, en el que se les administró THC a pacientes esquizofrénicos, se observó un aumento de los síntomas negativos tras la administración de la



sustancia cannabinoide¹⁹. En general, los meta-análisis confirman una menor presencia de estos síntomas en pacientes consumidores de drogas^{26,27}.

3.3 Síntomas cognitivos

Una revisión de estudios de neuroimagen describió que la red funcional que se ve afectada por el consumo de cannabis es similar a la implicada en la patogénesis de la esquizofrenia²⁸. En este sentido, se ha observado que los pacientes esquizofrénicos son más sensibles a los efectos negativos del THC sobre la memoria y el aprendizaje que sujetos control¹⁹.

3.4 Riesgo de ingresos y recaídas por psicosis

El riesgo de ingresos hospitalarios por psicosis en pacientes esquizofrénicos es mayor en aquellos que consumen alguna droga en general²¹ y cannabis en particular²⁹. Además, se observa un mayor incumplimiento terapéutico en pacientes consumidores de alguna droga²¹. Por otro lado, incluso en los pacientes que realizan un buen cumplimiento terapéutico, el efecto del cannabis sobre el aumento de recaídas es importante³⁰.

3.5 La edad de inicio de la esquizofrenia

Muchos estudios apoyan que el primer episodio psicótico puede adelantarse algunos años por el consumo de cannabis. Según la población estudiada, este adelanto ha resultado ser de 7 años³¹, 5 años²⁴ o 3 años³². Otro trabajo sugiere que el adelanto es diferente según el tipo de esquizofrenia que se vaya a desarrollar³³. Un trabajo reciente realizado en población española ha confirmado este adelanto en la edad del primer tratamiento psicótico, y observan, además, una correlación de este adelanto con la frecuencia de consumo del cannabis¹⁰.

Por otro lado, se observa una edad de inicio de esquizofrenia más temprana en hombres consumidores de cannabis que en mujeres consumidoras¹⁰. Algunos autores han sugerido que

esta diferencia se puede deber a un inicio más temprano del consumo del cannabis en los varones.

4. Estudios epidemiológicos realizados para evaluar la asociación entre consumo de cannabis y psicosis

En las últimas décadas se han realizado numerosos estudios epidemiológicos con el fin de profundizar en el conocimiento de la asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de padecer esquizofrenia. Se han completado tanto estudios de cohortes como de casos y controles, y prospectivos como retrospectivos. Los estudios más notorios están recogidos en las tablas I (prospectivos) y II (retrospectivos), en orden cronológico. También se han llevado a cabo diferentes meta-análisis, integrando la información obtenida en los diferentes estudios epidemiológicos, para ofrecer una estimación cuantitativa sintética de la posible asociación, a partir de todos los estudios disponibles.

Uno de los principales objetivos de los estudios epidemiológicos que evalúan la asociación entre cannabis y esquizofrenia, es establecer el riesgo que supone el consumo del primero para el desarrollo consecuente de dicha enfermedad.

En cuanto a la fuerza de asociación entre la exposición a cannabis y el desarrollo de esquizofrenia y/o síntomas psicóticos, numerosos estudios de cohortes coinciden en que el consumo de cannabis se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollo de estos eventos. Sin embargo, la fuerza de esta asociación varía de unos estudios a otros. Así, el primer estudio de cohortes, publicado por Andreasson y colaboradores hace ya más de 20 años³⁴, calculó un riesgo relativo (RR) de 2,4 de desarrollar esquizofrenia para cualquier consumo de cannabis. Sin embargo, cuando los resultados de este estudio fueron re-analizados en un trabajo



posterior³⁵ teniendo en cuenta factores de confusión como el consumo de otras drogas y los rasgos de personalidad previos, el OR ajustado para cualquier consumo se redujo a 1,5. Aunque la mayoría de estudios de cohortes posteriores han encontrado asociación entre cannabis y esquizofrenia o síntomas psicóticos³⁶⁻⁴² también se han publicado estudios de cohortes^{29,43,44} y de casos-control negativos^{45,46}.

Hasta la fecha se han publicado tres meta-análisis con objeto de evaluar el tamaño del efecto y la consistencia de la asociación entre cannabis y psicosis. El primero de ellos, publicado en marzo de 2005 por Semple y colaboradores⁴⁷, incluyó en el meta-análisis final tres estudios prospectivos y cuatro transversales, obteniendo un OR de 2,9 mediante un modelo de efectos fijos. En julio del mismo año, Henquet y colaboradores⁴⁸ publicaron una revisión que incluía un meta-análisis de siete estudios prospectivos de asociación entre cannabis y psicosis. El resultado de este meta-análisis fue un OR de 2,1 para el desarrollo de psicosis asociada con un uso previo de cannabis. Por último, en 2007, Moore y colaboradores⁴⁹ publicaron una revisión sistemática de 35 estudios longitudinales y elaboraron un meta-análisis de 11 estudios realizados en siete cohortes poblacionales, cuyo OR ajustado fue de 1,41 para el riesgo de cualquier psicosis en individuos con algún consumo de cannabis. Este estudio además mostró una relación dosis-efecto dentro de la asociación cannabis-psicosis ya que el OR calculado fue de 2,09 para el riesgo de psicosis en los individuos con consumo elevado de cannabis. La conclusión general que se extrae de estos meta-análisis es que la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia es leve-moderada.

La secuencia temporal que muestra la asociación cannabis-síntomas psicóticos parece estar bien caracterizada a través de estudios experimentales, en los que la exposición a la droga induce síntomas psicóticos en sujetos sanos¹⁷. Sin embargo, cuando buscamos eviden-

cias en estudios observacionales los resultados son más controvertidos. La mayoría de estudios observan direccionalidad de la exposición a cannabis hacia psicosis, pero en ocasiones ésta no está bien controlada por síntomas prodrómicos o rasgos de personalidad esquizotípica. Hambrecht y colaboradores⁵⁰ describieron, en un estudio de casos y controles, tres tipos de pacientes con esquizofrenia en función del inicio de consumo de cannabis. Así, el 27,5% iniciaron el consumo de cannabis al menos un año antes de la aparición del primer episodio de esquizofrenia, el 34,6% reportaron la aparición de ambos eventos durante el mismo mes, y 37,9% inició el consumo tras la aparición de los síntomas. Un estudio posterior que incluyó pacientes crónicos de esquizofrenia observó que entre los consumidores de cannabis, el inicio del consumo fue posterior a la aparición de la enfermedad en un tercio de los casos¹¹, resultados que se encuentran en la línea de los anteriores. El último estudio publicado que muestra una bidireccionalidad en la asociación cannabis-psicosis fue publicado en 2005. En este caso⁴⁰, se trata de un estudio de cohortes que obtuvo como resultado que el consumo de cannabis, en aquellos individuos que no presentaron síntomas psicóticos antes del inicio del consumo, predijo futuros síntomas psicóticos (RR=2,81). Sin embargo, los síntomas psicóticos, en aquellos que nunca habían consumido cannabis antes de la aparición de los síntomas, también predijeron el futuro consumo de cannabis (RR=1,70).

El estudio de Andreasson y colaboradores³⁴ también fue el primero en observar una relación dosis-efecto entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, en la que el RR ascendía hasta 6 cuando el consumo se había dado en más de 50 ocasiones. Sin embargo, este valor también se vio reducido tras el re-análisis ajustado por factores de confusión³⁵ (OR=3,1). Estudios más recientes muestran que la duración de la exposición al cannabis contribuye de manera dosis-dependiente al riesgo de aparición de psicosis³⁷ y que el consumo elevado de



cannabis predice un peor curso de la enfermedad psicótica⁵¹. Arseneault y colaboradores también observaron que el inicio del consumo de cannabis a edades tempranas (15 años) conferiría un mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia que el inicio más tardío³⁸ (18 años).

Una de las conclusiones que pueden extraerse de los estudios epidemiológicos, es que el consumo precoz de cannabis, durante la adolescencia, incrementa el riesgo de aparición de esquizofrenia y/o síntomas psicóticos. En un estudio prospectivo de 13 años de seguimiento⁵² se observó que el comienzo del consumo de cannabis a edades inferiores a los 16 años se asoció de manera mucho más significativa con la aparición de síntomas psicóticos, independientemente del tiempo y la frecuencia de consumo. Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes retrospectivo que asocia el consumo de cannabis con un aumento del riesgo de sufrir síntomas psicóticos y que este efecto está condicionado por la exposición temprana. De esta manera, la exposición antes, y no después, de los 14 años de edad predice la aparición de síntomas psicóticos⁵³.

En distintos estudios de casos-control se ha observado que los pacientes con esquizofrenia que consumen cannabis son significativamente más jóvenes que los no consumidores^{31, 45, 54, 55} y que el inicio de la enfermedad se produce a una edad más temprana en aquellos que consumían cannabis^{10, 24, 32, 50, 56}. Estos datos apoyan la teoría propuesta de que el cannabis podría actuar como factor precipitante de psicosis en sujetos vulnerables, ya que se ha observado que el efecto del cannabis es más de dos veces superior en individuos predispuestos a psicosis que en los que no presentan predisposición⁴¹.

A pesar de que los estudios hasta ahora comentados difieren en numerosos aspectos de su diseño, la mayoría de ellos muestran elevada consistencia en cuanto a los ratios de asociación entre cannabis y psicosis se refiere. La

relación establecida entre cannabis y psicosis parece ser bastante específica, ya que en la mayoría de los estudios, aunque no en todos, los resultados observados para el consumo de cannabis mantienen su significación cuando son controlados por el consumo de otras sustancias. Por otro lado, la relación que se establece con trastornos psicóticos no se observa o es más débil para otros desórdenes psiquiátricos como la depresión o la ansiedad⁵⁷.

5. Estudios experimentales: el sistema cannabinoide endógeno, el dopaminérgico y el neurodesarrollo

Existen diferentes mecanismos neurobiológicos mediante los cuales el cannabis puede inducir síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia. En primer lugar, de acuerdo a la hipótesis dopaminérgica de esta enfermedad, el cannabis podría producir un aumento en la actividad del sistema dopaminérgico. En segundo lugar, también se ha sugerido que en pacientes esquizofrénicos el sistema cannabinoide endógeno presenta una función anómala, lo que favorecería que el consumo de cannabis en estas personas afectadas tuviera un efecto diferente al producido en condiciones fisiológicas normales. Y en último lugar, en relación a las alteraciones del neurodesarrollo propuestas para la esquizofrenia, el cannabis podría modular algunos mecanismos implicados en dicho neurodesarrollo.

5.1 Cannabis y sistema dopaminérgico

Existen numerosas evidencias de la modulación del sistema dopaminérgico por compuestos cannabinoides. Así, el THC incrementa tanto la actividad de las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica⁵⁸ como la liberación de dopamina en el estriado⁵⁹, tanto en animales de experimentación como en humanos. Más allá, en un estudio de neuroimagen mediante SPECT, se relacionó el aumento que produce el cannabis sobre la actividad dopaminérgica, con el empeoramiento de los síntomas psicóticos⁶⁰.



5.2 Sistema cannabinoide endógeno en la patología de la psicosis

La existencia de alteraciones en el sistema cannabinoide endógeno puede conducir a la situación hiperdopaminérgica e hiper glutamatergica que caracterizan a la esquizofrenia⁶¹. Esta posible implicación del sistema cannabinoide endógeno en la fisiopatología de la enfermedad es conocida como “hipótesis cannabinoide de la esquizofrenia”. En este sentido, un gran número de trabajos experimentales han descrito alteraciones en este sistema asociadas a la esquizofrenia.

Estudios genéticos realizados en diferentes poblaciones han señalado que el gen que codifica para el receptor cannabinoide CBI, cuya expresión es fundamentalmente cerebral, presenta diferentes polimorfismos asociados a esta enfermedad⁶²⁻⁶⁴. Sin embargo, hay otros estudios negativos en este sentido, en los que no se encuentra dicha asociación⁶⁵. Un estudio publicado recientemente describió que si bien no se observa asociación con la esquizofrenia, sí que encontraron asociación entre un polimorfismo del CBI y la respuesta a antipsicóticos, sugiriendo que podría tratarse de un factor farmacogenético⁶⁶.

Por otro lado, estudios realizados en cerebro humano postmortem de pacientes que habían padecido esquizofrenia han descrito una mayor densidad receptores CBI en diferentes regiones de la corteza cerebral: dorsolateral prefrontal⁶⁷, cingulada anterior⁶⁸ y cingulada posterior⁶⁹. No obstante, algunos autores no han observado este aumento en la densidad de los receptores^{70,71}.

En último lugar, trabajos neuroquímicos han descrito que los niveles del endocannabinoide anandamida se encuentran elevados en líquido cefalorraquídeo^{72,73} y en sangre⁷⁴ de pacientes esquizofrénicos. Además, dos estudios han observado que los niveles de anandamida en cerebro se correlacionan negativamente con los síntomas psicóticos^{73,75}, sugiriendo la parti-

cipación de este endocannabinoide en mecanismos adaptativos y compensatorios tras psicosis agudas.

5.3 Mecanismos relacionados con el neurodesarrollo

Diferentes elementos que participan en el desarrollo neuronal, y que podrían tener un papel importante en la etiopatogenia de la esquizofrenia, se ven alterados por el cannabis. El BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) es una neurotrofina que modula la plasticidad sináptica y procesos adaptativos ocurridos en la memoria y aprendizaje, regulando la génesis, diferenciación y supervivencia neuronal. En estudios preclínicos se ha observado que el THC altera la expresión de BDNF⁷⁶ y que ratas expuestas a cannabinoides en periodo prenatal a través de la madre, mostraban cantidades significativamente menores de BDNF⁷⁷. Recientemente, un estudio realizado en humanos ha confirmado esta modulación de la neurotrofina tras la administración de THC⁷⁸.

Otra proteína implicada en el neurodesarrollo, que promueve la migración neuronal, diferenciación y plasticidad sináptica es la neuroporregulina I (NRG1). Se ha observado que ratones modificados genéticamente para no expresar esta proteína (ratones Knock Out), son más sensibles a los efectos agudos del THC, incluidos los observados en modelos comportamentales específicos para la esquizofrenia (*prepulse inhibition o PPI*), señalando la relación entre el neurodesarrollo, la esquizofrenia y el cannabis⁷⁹. Ésta modulación de los niveles de factores neurotróficos podría ser uno de los mecanismos por los cuales los cannabinoides alteran la neuroplasticidad.

6. La teoría etiológica del consumo de cannabis como factor de riesgo para la esquizofrenia

Numerosos autores e instituciones apoyan la teoría del cannabis como factor de riesgo



para desarrollar esquizofrenia, sugiriendo que si el consumo se evitara, bastantes casos de esquizofrenia se podrían prevenir. Sin embargo, existen algunos datos que ponen en entredicho que la existencia de una asociación entre el consumo de cannabis y esquizofrenia sea generalizable a toda la población consumidora.

En primer lugar, datos estadísticos sostienen que la mayoría de consumidores de cannabis no desarrolla esquizofrenia posteriormente. Como ya describió Andreasson en 1987, del total de consumidores sólo el 1,2% desarrolló esquizofrenia³⁴. Además, esta relación también se observa en el sentido inverso, es decir, la mayoría de pacientes esquizofrénicos nunca ha consumido cannabis. En el mismo estudio epidemiológico, Andreasson constató que del total de casos de esquizofrenia sólo el 20% habían consumido cannabis en alguna ocasión y el 8% en más de 50 ocasiones.

En segundo lugar, la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas muy diferentes, con diferentes tasas y patrones de consumo de cannabis, como demostró un estudio realizado por la OMS en 10 países diferentes³⁰. Más aun, un estudio australiano que analizó diferentes cohortes desde 1940, pone de manifiesto que a pesar del gran aumento del consumo de cannabis en las últimas décadas, la incidencia de la esquizofrenia no ha sufrido ningún incremento significativo⁴⁴. Estos resultados podrían sugerir que la relación entre el consumo de cannabis y esta enfermedad psiquiátrica no sería de tipo causal.

Sin embargo, existen posibles explicaciones para justificar esta aparente contradicción. Algunos autores sugieren que el efecto del aumento del consumo de la droga sobre la incidencia de la esquizofrenia quizás se haya contrarrestado con la mejora de otros factores de riesgo (ej. cuidado perinatal), y que haya contribuido a frenar ese aumento de la incidencia debida al cannabis. Otros investigadores sugieren que para que el cannabis ejerza ese efecto cau-

sal directo sobre la enfermedad es necesaria la exposición a la droga durante la adolescencia, y debido a que el incremento del consumo de cannabis entre adolescentes es bastante reciente, todavía no se habría observado el aumento de incidencia, y que éste ocurriría en la próxima década⁸¹. Podría, incluso, apreciarse ya alguna evidencia al respecto en un estudio realizado en el sureste de la ciudad de Londres⁸².

Por otro lado, debemos tener en consideración las limitaciones que muestran los estudios epidemiológicos, de los cuales se ha obtenido mucha información en cuanto a la asociación entre el cannabis y esquizofrenia. En primer lugar, es importante detectar los posibles factores de confusión que puedan distorsionar la medida de asociación entre las variables, como podrían ser el consumo de otras drogas, la predisposición/vulnerabilidad a psicosis, el estatus socioeconómico/sociodemográfico, etc. En numerosos casos se ha observado una disminución relevante o pérdida de la significación al controlar determinadas variables que pueden contribuir al riesgo de aparición de psicosis^{34,35,38}. Igualmente, la distinta proporción de hombres y mujeres dentro de los grupos experimentales en los distintos estudios es relevante, a la vista de que los hombres por se pueden mostrar mayor vulnerabilidad a psicosis⁸³. Por otro lado, el método utilizado para la evaluación del consumo, abuso o dependencia a cannabis varía mucho de un estudio a otro, lo que introduce un sesgo adicional a los resultados obtenidos: escalas, entrevistas, auto-valoraciones, diferentes criterios de consumo. En este sentido, debería hacerse un esfuerzo en realizar registros y análisis toxicológicos para controlar el consumo real.

Continuando con las diferencias entre estudios que dificultan obtener conclusiones generales, en algunos trabajos se realiza una medida de síntomas psicóticos en general, mientras que en otros se diagnostican diferentes trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia. A la hora de evaluar si una determinada asocia-



ción es específica, en este caso, la asociación entre cannabis y psicosis, es importante definir el tipo de trastorno psicótico que se está evaluando. Por último, no se deben olvidar las limitaciones inherentes a los estudios casos-control, que por su carácter retrospectivo presentan un riesgo de sesgos al valorar la exposición a cannabis, y una alta dificultad para definir un grupo control adecuado.

De manera general, la información disponible sugiere que el consumo de cannabis puede ser un factor de riesgo para la esquizofrenia en sujetos que muestren alguna vulnerabilidad para padecer psicosis.

7 ¿Por qué algunos individuos son más vulnerables a desarrollar una psicosis tras el consumo de cannabis?

Hoy en día un gran número de personas consume cannabis, pero de todas ellas solamente una minoría sufre psicosis inducida por esta droga. Y son todavía menos los que desarrollan algún tipo de trastorno psicótico. Por esta razón, debe existir una interacción de otros factores con el consumo de cannabis, que confiera una vulnerabilidad o susceptibilidad a desarrollar psicosis. Esta sería la llamada hipótesis de la vulnerabilidad⁸⁴.

En primer lugar, y como se ha comentado anteriormente, la edad de inicio en el consumo de cannabis sería uno de estos factores que aumentaría la vulnerabilidad del sujeto consumidor a la aparición de algún trastorno psicótico. Este hecho estaría relacionado con las alteraciones que el cannabis puede provocar sobre el desarrollo neuronal durante la adolescencia.

Por otra parte, un trabajo realizado por Verdoux y colaboradores⁸⁵ en 2003 puso de manifiesto que aquellos sujetos que previamente habían sufrido algún síntoma psicótico eran individuos con alta vulnerabilidad para sufrir efectos agudos del cannabis que cursaban con

hostilidad percibida y percepciones inusuales, comparándolos con aquellos de baja vulnerabilidad. Consideraron alta vulnerabilidad el haber padecido en el último mes al menos un síntoma psicótico “bizarro” o dos “no bizarros”. Mason y colaboradores confirman que los efectos psicomiméticos del cannabis son mayores en sujetos propensos a psicosis⁸⁶. Para explorar esta predisposición utilizaron el cuestionario de personalidad esquizotípica (SPQ; Raine, 1991). Igualmente, otros trabajos también señalan la asociación significativa entre abuso de cannabis y el desarrollo de trastornos psicóticos en población con riesgo de esquizofrenia^{41,87}.

Los antecedentes familiares de psicosis también contribuyen de manera importante a esta vulnerabilidad. Se ha observado que la existencia de tratamiento psiquiátrico previo en algún pariente de 1^{er} grado contribuye de manera similar al riesgo de desarrollar algún trastorno esquizoforme o psicosis inducida por cannabis, remarcando la importancia de la predisposición familiar¹⁸. Del mismo modo, otro estudio en el que se consideró alta predisposición genética a tener hermanos que padecieran esquizofrenia, observaron que los sujetos jóvenes y con alta predisposición eran particularmente vulnerables a sufrir problemas de salud mental asociados al cannabis⁸⁸. No obstante, en población con muy elevado riesgo (combinación de parientes de 1^{er} grado con trastornos psicóticos y un deterioro funcional reciente) el consumo de cannabis no parece contribuir al desarrollo de psicosis⁴³.

Todos los estudios mencionados hasta el momento muestran una modulación del riesgo a sufrir esquizofrenia asociada al cannabis en función de una predisposición o vulnerabilidad, que es, posiblemente, de origen genético. Recientemente se han realizado estudios de medidas más directas y específicas del riesgo genético y su interacción con factores ambientales. Así, Caspi y colaboradores, analizando una cohorte neozelandesa mostraron que un poli-



morfismo funcional del gen del enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) modulaba el riesgo de sufrir psicosis en la edad adulta para jóvenes consumidores de cannabis⁸⁹. Los sujetos homocigotos portadores del alelo valina-158, que daba lugar a una variante más activa de COMT, tenían más probabilidad de desarrollar esquizofrenia tras un consumo de cannabis durante la adolescencia. Sin embargo, el cannabis no produjo una influencia tan negativa en aquellos adolescentes homocigotos para el alelo metionina-158 y que también consumían la droga. En dos estudios posteriores se confirma, tanto de forma experimental⁹⁰ como retrospectiva⁹¹, que sujetos portadores del alelo Valina-158 y con evidencia psicométrica del predisposición a psicosis, mostraban más alucinaciones tras el consumo de cannabis. Sin embargo, en otro trabajo no se observa este efecto diferencial del cannabis sobre la esquizofrenia en relación al genotipo de la COMT⁶⁵.

A la vista de la información obtenida de todos estos trabajos, disponemos de numerosas evidencias para afirmar la existencia de una asociación entre el consumo de cannabis y esquizofrenia. Esta asociación se puede resumir de la siguiente forma: algún factor estresante medioambiental (entre otros, el cannabis)

interaccionaría con factores genéticos varios para predisponer un individuo a una futura enfermedad psiquiátrica. Por lo tanto, se sugiere que el consumo de cannabis no es causa ni suficiente ni necesaria para la esquizofrenia⁸¹, a la vista de que la mayoría de consumidores no desarrollan la enfermedad, y que la mayoría de pacientes esquizofrénicos no consumen cannabis.

Como conclusión, se debería evitar una alarma social que atribuya al cannabis la responsabilidad única de desencadenar esquizofrenia, sin obviar la influencia que este factor de riesgo puede ejercer en una población vulnerable. Por tanto, el consumo de cannabis es un factor a tener en cuenta y a vigilar especialmente en sujetos vulnerables y adolescentes.

Contacto:

Luis F. Callado.

Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina y Odontología.

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea.

C/ Barrio Sarriena s/n 48940 Leioa, Bizkaia.

Correo electrónico: lf.callado@ehu.es.

Teléfono: 94 601 57 04 • Fax: 94 601 32 20.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Warnock J. Insanity from hasheesh. *Journal of Mental Science* 1903;49: 96-110.
- (2) Moreau de Tours J. *Du hachisch et de l'aliénation mentale*. Études psychologiques; Fortin et Masson; Paris: 1845.
- (3) Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci* 2006 March;27(3):134-40.
- (4) Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990 November 21;264(19):2511-8.
- (5) Van Mastrigt S., Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 January;39(1):69-72.
- (6) De Leon J., Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005 July 15;76(2-3):135-57.
- (7) Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2009 April 3.
- (8) Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2005 October;187:306-13.
- (9) Green AI, Tohen MF, Hamer RM et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2004 February 1;66(2-3):125-35.
- (10) Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E et al. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009 March 24.
- (11) Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002 April;252(2):86-92.
- (12) Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996 November;42(3):201-7.
- (13) Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry* 2009 April;21(2):152-62.
- (14) Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997 April;56(4):803-7.



- (15) Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res* 2001 March 1;48(1):83-92.
- (16) Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001 July 7;323(7303):16-21.
- (17) D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004 August;29(8):1558-72.
- (18) Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008 November;65(11):1269-74.
- (19) D'Souza DC, bi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005 March 15;57(6):594-608.
- (20) Margolese HC, Carlos NJ, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res* 2006 March;83(1):65-75.
- (21) Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, an der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002 April 1;54(3):243-51.
- (22) Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005 June;20(4):349-53.
- (23) Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res* 2004 November 1;71(1):61-4.
- (24) Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006 March;188:237-42.
- (25) Compton MT, Whicker NE, Hochman KM. Alcohol and cannabis use in Urban, African American, first-episode schizophrenia-spectrum patients: associations with positive and negative symptoms. *J Clin Psychiatry* 2007 December;68(12):1939-45.
- (26) Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 2006 September;86(1-3):251-5.
- (27) Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med* 2006 April;36(4):431-40.
- (28) Loeber R, Yurgelun-Todd D. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: Implications for frontocerebellar dysfunction. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 1999;14(5):291-304.
- (29) Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(1):45-9.
- (30) Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002 April 1;54(3):253-64.
- (31) Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004 March;161(3):501-6.
- (32) Ongur D, Lin L, Cohen BM. Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 2009 January;50(1):13-9.
- (33) Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005 December;187:510-5.
- (34) Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987 December 26;2(8574):1483-6.
- (35) 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 November 23;325(7374):1199.
- (36) Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989 May;79(5):505-10.
- (37) Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002 August 15;156(4):319-27.
- (38) 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 November 23;325(7374):1212-3.
- (39) Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003 January;33(1):15-21.
- (40) Ferdinand RF, Sondejker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005 May;100(5):612-8.
- (41) Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005 January 1;330(7481):11.
- (42) Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005 March;100(3):354-66.
- (43) Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 December;36(6):800-6.
- (44) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003 July 20;71(1):37-48.
- (45) Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 February;39(2):97-105.
- (46) Boydell J, Dean K, Dutta R, Giouroukou E, Fearon P, Murray R. A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophr Res* 2007 July;93(1-3):203-10.
- (47) Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005 March;19(2):187-94.
- (48) Henquet C, Murray R, Linszen D, Van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005 July;31(3):608-12.
- (49) Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007 July 28;370(9584):319-28.
- (50) Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996 December 1;40(11):155-63.
- (51) Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2008 December;106(2-3):286-93.
- (52) Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004 October;99(10):1333-41.
- (53) Konings M, Henquet C, Maharajah HD, Hutchinson G, Van Os J. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr Scand* 2008 September;118(3):209-13.
- (54) Dervaux A, Laquille X, Bourdel MC et al. [Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates]. *Encephale* 2003 January;29(1):11-7.
- (55) Larsen TK, Melle I, Auestad B et al. Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res* 2006 December;88(1-3):55-62.
- (56) Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, Colasanti A, Brambilla MA, Cerruti L. Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:4.
- (57) Chen CY, Lin KM. Health consequences of illegal drug use. *Curr Opin Psychiatry* 2009 May;22(3):287-92.
- (58) Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997 June 27;276(5321):2048-50.
- (59) Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009 February;34(3):759-66.
- (60) Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001 October 1;107(3):173-7.
- (61) Laviolette SR, Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell Mol Life Sci* 2006 July;63(14):1597-613.



- (62) Ujike H, Takaki M, Nakata K et al. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7(5):15-8.
- (63) Martinez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G et al. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 October;256(7):437-41.
- (64) Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type I (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 2001 December 8;105(8):749-52.
- (65) Zammit S, Spurlock G, Williams H et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007 November;191:402-7.
- (66) Hamdani N, Tabez JP, Ramoz N et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008 January;18(1):34-40.
- (67) Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001;103(1):9-15.
- (68) Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 March;28(2):355-60.
- (69) Newell KA, Deng C, Huang XF. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res* 2006 July;172(4):556-60.
- (70) Koethe D, Llenos IC, Dulay JR et al. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm* 2007;114(8):1055-63.
- (71) Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008 July;65(7):772-84.
- (72) Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999 June 3;10(8):1665-9.
- (73) Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004 November;29(11):2108-14.
- (74) 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 August 19;2:5.
- (75) Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D et al. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res* 2007 August;94(1-3):29-36.
- (76) Butovsky E, Juknat A, Goncharov I et al. In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to Delta-tetrahydrocannabinol. *J Neurochem* 2005 May;93(4):802-11.
- (77) Maj PF, Collu M, Fadda P, Cattaneo A, Racagni G, Riva MA. Long-term reduction of brain-derived neurotrophic factor levels and signaling impairment following prenatal treatment with the cannabinoid receptor 1 receptor agonist (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinyl-methyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanone. *Eur J Neurosci* 2007 June;25(11):3305-11.
- (78) D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2009 March;202(4):569-78.
- (79) Boucher AA, Arnold JC, Duffy L, Schofield PR, Micheau J, Karl T. Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 June;192(3):325-36.
- (80) Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.
- (81) Arseneault L, Cannon M, Wittton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004 February;184:110-7.
- (82) Boydell J, Van Os J, Lambri M et al. Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br J Psychiatry* 2003 January;182:45-9.
- (83) Selten JP, Veen ND, Hoek HW et al. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res* 2007 December;97(1-3):79-87.
- (84) Potvin S, Stip E, Roy JY. [Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis]. *Encephale* 2003 May;29(3 Pt 1):193-203.
- (85) Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003 January;33(1):23-32.
- (86) Mason O, Morgan CJ, Dhiman SK et al. Acute cannabis use causes increased psychotomimetic experiences in individuals prone to psychosis. *Psychol Med* 2009 June;39(6):951-6.
- (87) Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res* 2007 May 30;151(1-2):151-4.
- (88) Hollis C, Groom MJ, Das D et al. Different psychological effects of cannabis use in adolescents at genetic high risk for schizophrenia and with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Schizophr Res* 2008 October;105(1-3):216-23.
- (89) Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005 May 15;57(10):1117-27.
- (90) Henquet C, Rosa A, Krabbendam L et al. An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006 December;31(12):2748-57.
- (91) Henquet C, Rosa A, Delepaule P et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2009 February;119(2):156-60.
- (92) Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis--psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res* 2005 November 15;79(2-3):289-95.
- (93) Rais M, Cahn W, Van Haren N et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008 April;165(4):490-6.
- (94) Miettunen J, Tormanen S, Murray GK et al. Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *Br J Psychiatry* 2008 June;192(6):470-1.
- (95) McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995 May;15(3):277-81.
- (96) Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001 July;36(7):338-42.
- (97) Dubertret C, Bidard I, Ades J, Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res* 2006 September;86(1-3):284-90.
- (98) Veling W, Mackenbach JP, Van Os J, Hoek HW. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med* 2008 September;38(9):1251-6.
- (99) Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008 April;192(4):306-7.