

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA
2023-2024

**Relación entre el Consumo de Cannabis y el Desarrollo de
Psicosis: Una Revisión Sistemática**

**Relationship between Cannabis Use and the Development of
Psychosis: A Systematic Review**

Marta Crespo González

Oviedo, julio de 2024

Resumen

La presente revisión sistemática analiza la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, evaluando 13 revisiones sistemáticas seleccionadas mediante unos criterios específicos. La búsqueda ha sido realizada en PubMed, PsycInfo y Google Scholar, abarcando publicaciones de 2019 a 2024. Las revisiones sistemáticas estudiadas indican una relación significativa entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, con una posible causalidad bidireccional. Factores de riesgo como la relación dosis-respuesta, la edad temprana de consumo, la susceptibilidad genética, el trauma infantil, el consumo de tabaco y factores ambientales y sociales influyen en esta relación. A pesar de la evidencia, la causalidad y su dirección siguen siendo inciertas, por lo cual es necesario realizar más estudios para establecer una relación causal clara entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis.

Palabras clave: cannabis, psicosis, causalidad, factores de riesgo.

Abstract

This systematic review analyzes the relationship between cannabis use and the development of psychosis, evaluating 13 systematic reviews selected using specific criteria. The search was conducted in PubMed, PsycInfo and Google Scholar, covering publications from 2019 to 2024. The systematic reviews studied indicate a significant relationship between cannabis use and the development of psychosis, with a possible bidirectional causality. Risk factors such as dose-response relationship, early age of use, genetic susceptibility, childhood trauma, tobacco use and environmental and social factors influence this relationship. Despite the evidence, the causality and its direction remain uncertain, necessitating further studies to establish a clear causal relationship between cannabis use and the onset of psychosis.

Key Words: cannabis, psychosis, causality, risk factors.

Introducción

El cannabis está formado por un conjunto de moléculas conocidas como cannabinoides vegetales o fitocannabinoides. De todos ellos, la investigación se ha centrado en el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y en el cannabidiol (CBD) (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022). El principal componente activo psicoactivo del cannabis es el THC, y diversos estudios han demostrado que puede inducir experiencias psicóticas transitorias en individuos sanos, empeorar o exacerbar síntomas existentes en la población clínica, y, además, está relacionado con un funcionamiento social reducido (Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020).

El “cannabis medicinal” se considera un posible tratamiento para diferentes trastornos y síntomas clínicos (epilepsia, esclerosis múltiple, dolor crónico, depresión, ansiedad, náuseas y/o vómitos) (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022). Debido a la aceptación y el aumento del consumo a nivel mundial se han desarrollado políticas en diversos países (Da Silva Zunini et al., 2022) que incluyen cierta liberación del consumo (Robinson et al., 2023).

El cannabis es, después del alcohol y el tabaco, la sustancia psicoactiva más consumida en todo el mundo (Da Silva Zunini et al., 2022; Farris et al., 2020; Fischer et al., 2023; Groening et al., 2024; Kapler et al., 2023). Se estimó que el número de consumidores era de 192/200 millones, siendo la mayor prevalencia entre la adolescencia tardía (Amar, 2020). Según informa el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, en 2021, el 15,4% de los europeos de entre 15 y 34 años informaron haber consumido cannabis al menos una vez durante el último año (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

El consumo de cannabis se asocia con resultados adversos para la salud, como las alteraciones agudas y crónicas del funcionamiento neurocognitivo y el deterioro mental; el deterioro motor agudo y los efectos adversos en la salud física. También puede afectar a la salud mental, produciendo trastornos por consumo de cannabis mayor riesgo de suicidio, trastornos depresivos y de ansiedad; y trastornos del espectro de la psicosis (Cupo et al., 2021; Fischer et al., 2023; Kapler et al., 2023; Robinson et al., 2023).

Desde una perspectiva clínica, existe un consenso sobre cómo el cannabis puede conferir algunos beneficios terapéuticos, pero, también puede aumentar el riesgo de resultados adversos para la salud mental (Da Silva Zunini et al., 2022). Existen hallazgos consistentes que vinculan el consumo de cannabis con un mayor riesgo de desarrollar psicosis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Las experiencias psicóticas, las cuales incluyen síntomas como la desorganización del pensamiento, delirios, alucinaciones, miedo psicótico y trastornos del pensamiento; parecen estar distribuidas a lo largo de un continuo y pueden variar en su grado de gravedad y persistencia de los síntomas (Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020). Dicho continuo abarca desde manifestaciones subclínicas, como experiencias de tipo psicótico aisladas o rasgos de personalidad esquizotípicos, hasta trastornos psicóticos, pasando por síntomas psicóticos atenuados en el estado clínico de alto riesgo (CHR) (Groening et al., 2024).

Los trastornos psicóticos son eventos clínicos graves y, en muchas ocasiones, crónicos que se pueden categorizar dentro de los trastornos más incapacitantes e implican altos costes sociales y de salud (Groening et al., 2024; Robinson et al., 2023). Por esto, ha surgido un creciente interés por descubrir posibles moderadores del desarrollo de la psicosis (Groening et al., 2024).

La exposición aguda al cannabis se ha asociado con resultados negativos relacionados con la salud mental como un mayor riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas y alteraciones cognitivas, incluidos los síntomas psicóticos (Cupo et al., 2021). Se ha mostrado que puede funcionar como un fuerte predictor de psicosis y probablemente involucre vías causales complejas (Robinson et al., 2023).

Según una de las revisiones sistemáticas más recientes, varios estudios de casos de controles y de cohortes longitudinales han informado que el consumo de cannabis se asocia con mayor probabilidad de aparición de trastorno psicótico (Groening et al., 2024). Farris et al. (2020) afirman que “existe evidencia epidemiológica que sugiere que el consumo de cannabis en la población general puede aumentar el riesgo de psicosis”. Además, estos autores exponen cómo el consumo de cannabis es común entre los pacientes con esquizofrenia y está demostrado que “conduce a una aparición más temprana de la psicosis, una mayor gravedad de los síntomas, mortalidad prematura,

mayores tasas de recaída, hospitalizaciones más prolongadas, y peor pronóstico, cognición y calidad de vida”. El consumo de cannabis se asocia con una mayor incidencia de psicosis en personas sanas, exacerbaciones de síntomas crónicos, entre ellos los síntomas positivos de la psicosis que incluyen delirios, alucinaciones y desorganización cognitiva; y síntomas transitorios, como desconfianza, paranoia y alucinaciones; en personas ya diagnosticadas (Da Silva Zunini et al., 2022; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Kapler et al., 2023).

Sin embargo, los resultados no siempre son consistentes debido a la muestra, los niveles de vulnerabilidad interindividuales y la varianza de los resultados en el continuo de la psicosis. Además, existen factores adicionales que pueden influir en la vulnerabilidad individual para el desarrollo y mantenimiento de la psicosis: la relación dosis-respuesta, la edad de inicio del consumo, la susceptibilidad genética, el trauma infantil, el tabaquismo y factores sociales y ambientales (Farris et al., 2020; Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020; Robinson et al., 2023).

Actualmente, se sabe que los componentes del cannabis actúan sobre los receptores del Sistema Endocannabinoide (ECB), que tienen funciones que incluyen preservar los mecanismos de cognición y memoria, y controlar la función motora. En varios artículos se ha descrito que los efectos del THC están modulados a través del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), lo cual supone una desregularización en el sistema dopaminérgico que está implicado en la psicosis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Sin embargo, hay que considerar que el cannabis afecta de maneras diferentes y existe una vulnerabilidad interindividual. Spencer et al. (1971) describieron la situación como “la droga actúa como un factor precipitante en individuos predispuestos que por alguna razón tienen rasgos de personalidad mal comprendidos que los hacen susceptibles”.

Debido al creciente interés por la posible asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, se han elaborado múltiples estudios, revisiones sistemáticas y metaanálisis; por lo que hay una gran heterogeneidad en las definiciones y resultados que dificultan la aportación de declaraciones precisas. Además, un factor para tener en cuenta es el continuo de la psicosis, y en qué punto del continuo se centra cada artículo. La psicosis permanente puede no ser necesariamente esquizofrenia, y los

episodios psicóticos transitorios inducidos por el cannabis son un factor de riesgo para desarrollar un trastorno psicótico crónico (Hasan et al., 2020).

La evidencia se ha centrado en esclarecer el vínculo causal entre estos dos factores. Si bien existen diversas posturas, la evidencia actual se inclina por la hipótesis de la existencia de una asociación significativa, de una relación causa-efecto (Da Silva Zunini et al., 2022; Robinson et al., 2023), pero la causalidad y una prueba mecanicista que la contraste siguen sin estar del todo claras (Amar, 2020). Se sabe con cierta certeza que el consumo de cannabis exacerba los síntomas psicóticos en individuos con CHR, pero su aportación al desarrollo del trastorno psicótico no está clara (Kapler et al., 2023).

Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática consiste en reunir toda la información existente sobre la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, con el fin de aportar una síntesis y actualización que esclarezca las diversas dudas que existen al respecto. Se tratará de analizar la existencia de un vínculo causal y su dirección, y describir los factores de riesgo relacionados con el consumo de cannabis que influyen en el desarrollo de experiencias psicóticas.

Método

Estrategia de búsqueda

Para esta revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, se eligió la declaración PRISMA (2020) como referencia metodológica. Se realizó la búsqueda sistemática en marzo de 2024, utilizando las bases de datos PubMed, PsycInfo y Google Scholar. Los resultados obtenidos en dichas bases de datos fueron acotados a publicaciones realizadas entre 2019 y 2024, publicaciones en inglés y español y, además, que fueran revisiones sistemáticas.

Se utilizó la siguiente sintaxis, ya que fue la que mejores resultados aportó: *(cannabis [title]) AND ((psychosis [title]) OR (“psychotic episode” [title])) AND (review [title])*.

Con esta combinación de términos se obtuvieron 17 resultados en Pubmed, 13 resultados en PsycInfo y 20 resultados en Google Scholar. En total, 50 registros. Para seleccionar los artículos de interés primero se depuraron aquellos duplicados. En total,

18 sets de duplicados, 12 de ellos hallados por Mendeley Reference Manager y 6 manualmente. Luego se descartó uno de los artículos por no tener el texto completo. Tras este proceso, el número de artículos seleccionado es 23. De esos 23 registros no se encontraron 4 de ellos, pero luego se pudo acceder a 2 de ellos, por lo tanto, el número de artículos evaluados para su elegibilidad ha sido de 21.

El siguiente paso en la selección de artículos de interés fue definir los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Relación entre el consumo de cannabis y la psicosis.
- Aparición de psicosis o de un episodio psicótico tras el consumo de cannabis.

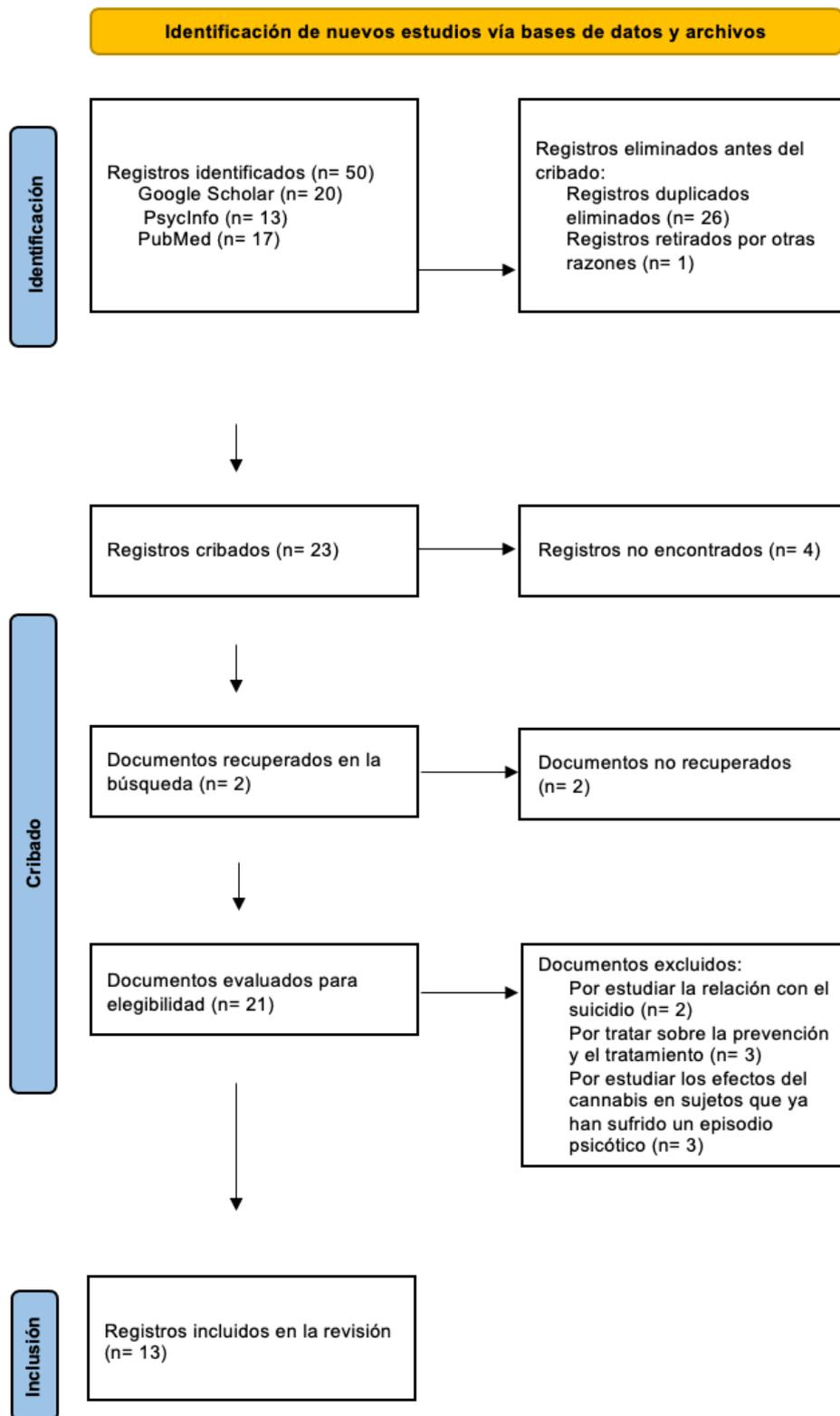
Criterios de exclusión

- Artículos que traten sobre la prevención.
- Artículos centrados en el tratamiento de la psicosis con cannabis.
- Artículos focalizados en el uso de cannabis en sujetos que ya han tenido un episodio psicótico o psicosis antes de consumir.
- Artículos centrados en la relación entre suicidio, psicosis y cannabis.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión el número de artículos incluidos en esta revisión sistemática es de 13. Los 8 restantes han sido descartados. 3 de ellos han sido descartados tras leer el título ya que cumplen los criterios de exclusión y son artículos centrados en la prevención y tratamiento de la psicosis, y el suicidio. Los 5 restantes han sido descartados tras leer el resumen por tratar la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis en sujetos que ya habían sufrido un episodio psicótico antes de consumir.

Finalmente, 13 son los artículos seleccionados para llevar a cabo esta revisión sistemática al cumplir con los criterios de inclusión, como se puede observar en la Figura 1. En todos ellos se trata la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (2020).



Resultados

Tabla 1. Revisiones sistemáticas analizadas.

Autor	Resultados
Da Silva Zunini et al. (2022)	<p>1) Estudios analizados: 19 estudios, población general y con psicosis, edad media entre 17 y 35 años.</p> <p>2) ¿Se establece relación de causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Directa.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad temprana de consumo
Amar (2020)	<p>1) Estudios analizados: 1653 estudios, población general y con psicosis, rango de edad no especificado.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Bidireccional e inversa.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil • Consumo de tabaco • Factores ambientales
Baeza et al. (2021)	<p>1) Estudios analizados: 32 estudios, en población general y con psicosis en edad adolescente.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? No hay datos.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Factores ambientales y sociales

<p>(Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).</p>	<p>1) Estudios analizados: 18 estudios, en población general y con psicosis, rango de edad no especificado. Evaluación de calidad propia.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? No hay datos.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil • Factores ambientales
<p>Cupo et al. (2021)</p>	<p>1) Estudios analizados: 44 estudios, en población general, CHR, con primer episodio de psicosis (FEP) y con esquizofrenia; rango de edad no especificado.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? No hay datos.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo
<p>Farris et al. (2020)</p>	<p>1) Estudios analizados: 36 estudios, en población general, CHR y con psicosis, edad media de 20,1 años. Evaluación de datos con Stata.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? No hay datos.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad temprana de consumo • Consumo de tabaco
<p>Fischer et al. (2023)</p>	<p>1) Estudios analizados: en población general, CHR y con psicosis; no especifica rango de edad ni número de estudios. Evaluación de calidad LRCUG.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Bidireccional.</p> <p>4) Factores de riesgo</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Consumo de tabaco
Gerlach et al. (2019)	<p>1) Estudios analizados: 5 casos de pacientes con FEP, edades entre 21 y 26 años.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de uso • Trauma infantil
Groening et al. (2024)	<p>1) Estudios analizados: 32 estudios, en población general, CHR y con psicosis; rango de edad no especificado. Evaluación de calidad AMSTAR-2.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Bidireccional e inversa.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil
Hasan et al. (2020)	<p>1) Estudios analizados: 26 estudios, en población general y con psicosis; rango de edad no especificado.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? No hay datos.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? No hay datos.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética

	<ul style="list-style-type: none"> • Factores ambientales y sociales
Kapler et al. (2023)	<p>1) Estudios analizados: 25 estudios, en población general, CHR y con psicosis; en edad adolescente.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Bidireccional e inversa.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil
Kiburi et al. (2021)	<p>1) Estudios analizados: 63 estudios, en población general y con psicosis, en edad adolescente. Evaluación de calidad ROBINS-I.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Directa, bidireccional, inversa.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil • Consumo de tabaco
Robinson et al. (2023)	<p>1) Estudios analizados: 10 estudios, en población sana y con psicosis, rango de edad de 12 a 65 años. Evaluación de calidad RoB.</p> <p>2) ¿Se establece relación causa-efecto? Sí.</p> <p>3) ¿Qué relaciones causa-efecto se establecen? Bidireccional.</p> <p>4) Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación dosis-respuesta • Edad temprana de consumo • Susceptibilidad genética • Trauma infantil

	<ul style="list-style-type: none">• Consumo de tabaco
--	---

Como se puede apreciar en la Tabla 1, en total 13 han sido las revisiones sistemáticas analizadas. Cada una de ellas se ha analizado según su aportación a los diferentes aspectos de interés para la revisión sistemática. Se han destacado los aspectos importantes de los estudios que analizan cada una de ellas, así como la causalidad y su dirección, y los factores de riesgo. De las 13 revisiones sistemáticas incluidas, 8 abordan el tema de la relación causa-efecto entre el consumo del cannabis y la psicosis y 7 establecen, además, la dirección de dichas relaciones. La totalidad de revisiones exponen la temática relacionada con los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de psicosis en consumidores de cannabis.

Causalidad

La causalidad hace referencia a la relación entre dos eventos, donde un evento particular es considerado la causa que provoca otro evento, considerado el efecto. Se tratará de analizar la existencia de una relación causa-efecto entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis y su dirección. Diversas investigaciones sugieren un papel causal del consumo de cannabis sobre el aumento de probabilidad de desarrollar trastornos psicóticos (Amar, 2020; Fischer et al., 2023; Gerlach et al., 2019; Groening et al., 2024; Kapler et al., 2023). En base a la información extraída de 7 revisiones sistemáticas se pueden determinar tres tipos de vulnerabilidad.

Algunos estudios informan de una relación directa por la cual el consumo de cannabis es un componente causal en el desarrollo de psicosis (Groening et al., 2024). Kapler et al. (2023), en su revisión sistemática sobre adolescentes con CHR, sugieren que una de las hipótesis es la contribución del THC a tener un riesgo elevado de desarrollar trastornos psicóticos.

El consumo de cannabis actúa como componente causal de los resultados psicóticos de manera compleja, ya que las causas son multifactoriales y están influenciadas por el ambiente y la genética. Según un estudio multicéntrico de Tosato et al. (2013), el cannabis puede tener un papel causal en la activación, en sujetos vulnerables, de la psicosis (Da Silva Zunini et al., 2022; Amar, 2020; Gerlach et al., 2019). Esto se ve apoyado por la evidencia que muestra que la mayoría de los

consumidores de cannabis no desarrollan psicosis, por tanto, el consumo de cannabis ha de ser una causa que interactúa con múltiples factores (Kiburi et al., 2021).

Un estudio analizado por Groening et al. (2024), concluyó que existía “evidencia convincente de que el cannabis puede ser un agente causante de los síntomas de enfermedades mentales en poblaciones por lo demás sanas” y “posiblemente un factor causante para promover la progresión de la psicosis a esquizofrenia en personas de alto riesgo”.

La segunda línea de investigación hace referencia al consumo de cannabis como forma de automedicación para aliviar los síntomas psicóticos, sobre todo en las experiencias psicóticas vividas en edades tempranas, una relación de causalidad inversa (Amar, 2020; Kapler et al., 2023). Kapler et al. (2023) encontraron una relación de causalidad directa, pero no obtuvieron los mismos resultados al predecir el consumo en sujetos que presentaban previamente las experiencias psicóticas. Estos autores tampoco encontraron resultados significativos que apoyen como motivo del consumo de cannabis el alivio sintomático y, de hecho, sugieren que la razón principal para abandonar el consumo fue el agravamiento de los síntomas psicóticos.

La última línea de investigación estudia una relación causal bidireccional. Una vulnerabilidad compartida según la cual el consumo de cannabis aumenta la vulnerabilidad a la psicosis y la vulnerabilidad a la psicosis aumenta la probabilidad de consumir cannabis (Da Silva Zunini et al., 2022; Amar, 2020; Fischer et al., 2023; Groening et al., 2024; Kapler et al., 2023; Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023). Han surgido un gran número de estudios que no pueden determinar si los rasgos psicóticos que posee un individuo pueden predisponerle a consumir cannabis o, al contrario, si el consumo de cannabis provoca un aumento de los rasgos psicóticos (Amar, 2020).

La causalidad bidireccional sugiere que hay genes de riesgo comunes para el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas, el gen *CADM2*, que se correlaciona con la esquizofrenia y con el consumo de cannabis durante la vida (Kapler et al., 2023). El cannabis, por tanto, es una causa parcial que se combina con otros factores de riesgo genéticos compartidos, y el riesgo genético para la psicosis aumenta la predisposición para el consumo de cannabis (Fischer et al., 2023; Kiburi et al., 2021).

Factores de riesgo señalados

Asociado al papel que desempeña el consumo de cannabis, varias revisiones sistemáticas han evidenciado la importancia de diversos factores de riesgo que pueden entrar en interacción con el consumo de cannabis y potenciar la probabilidad de desarrollar psicosis (Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023).

Relación dosis-respuesta

Diversas revisiones sistemáticas apuntan a la relación dosis-respuesta como uno de los factores de riesgo más importantes asociados al cannabis en la relación con el desarrollo de psicosis o experiencias psicóticas (Amar, 2020; Baeza et al., 2021; Cupo et al., 2021; Fischer et al., 2023; Gerlach et al., 2019; Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020; Kapler et al. 2023; Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023).

La frecuencia del consumo muestra una influencia moderadora significativa en la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis, pero se demostró que esta asociación se volvía insignificante cuando se controlaba por la frecuencia del consumo (Kiburi et al., 2021). La revisión de Ben Amar (2020) analiza varios estudios que demuestran que, a mayor cantidad, potencia, frecuencia y duración del consumo, mayor es el riesgo de psicosis.

En Francia (Verdoux et al., 2003) y Grecia (Stefanis et al., 2004) se realizó un estudio, con sujetos entre 18 y 51 años, en el cual se observó que el consumo frecuente estaba asociado con síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y paranoia; y un estudio en Irlanda (Skinner et al., 2010), de 1049 estudiantes, lo relacionó con una mayor intensidad de los síntomas. McGrath et al. (2010) llegaron a la misma conclusión sobre la población joven. El consumo, la cantidad, la frecuencia de administración y la duración desde el primer consumo se asocia con resultados psicóticos. Y Van Gastel et al. (2011) observaron estos mismos resultados en 4552 alumnos de secundaria, además, la correlación persistió después de controlar varios factores de confusión (Amar, 2020).

Van De Steur et al. (2020) encontraron que el estado de FEP estaba asociado con el uso actual de cannabis y el consumo durante más de cinco años, y un estudio de Di Forti et al. (2019) con pacientes FEP halló que el consumo diario de cannabis se asocia con un riesgo 3,2 veces mayor de desarrollar un trastorno psicótico (Fischer et al., 2023;

Kapler et al., 2023). Marconi et al. (2016) concluyeron que los patrones frecuentes de consumo predicen un riesgo significativamente elevado de experiencias y trastornos psicóticos, aumentando cuatro veces la probabilidad de psicosis para los consumidores más frecuentes el doble para los consumidores moderados en comparación con los no usuarios. Revisiones recientes afirman que el riesgo aumenta para el uso semanal y diario en comparación con ningún uso (Fischer et al., 2023; Kiburi et al., 2021). La revisión de Hasan et al. (2020) encontró una relación dosis dependiente entre el consumo y el riesgo de psicosis y Kiburi et al. (2021) mostraron que en consumidores frecuentes aumentaba 2,5 veces la probabilidad de desarrollar psicosis.

Una encuesta realizada a 100.000 adultos en Estados Unidos por Livne et al. (2022), reveló que el consumo frecuente de cannabis está asociado con un mayor número de trastornos psicóticos auto informados. Además, las personas con antecedentes de consumo presentaron el primer episodio 2,7 años antes que aquellos que nunca habían consumido, lo cual se ve exacerbado por la concentración de THC, aunque hay pruebas contradictorias sobre si la frecuencia del uso modera este inicio más temprano (Kapler et al., 2023).

Sin embargo, el estudio de Hides et al. (2009), que incluyó a 880 jóvenes no encontró una relación significativa entre el consumo regular (semanal) y las experiencias psicóticas, pero sí con el consumo menos frecuente (mensual) (Amar, 2020). Los autores encontraron que el consumo menos frecuente de cannabis se asociaba más fuertemente con experiencias psicóticas que el consumo frecuente o la abstinencia (Kiburi et al., 2021).

En cuanto a la duración del consumo, un estudio de McGrath et al. (2010) realizado con 3801 sujetos de entre 18 y 23 años, encontró que un consumo prolongado de 6 años o más de cannabis estaba relacionado con un mayor riesgo de psicosis, alucinaciones y delirios (Amar, 2020).

Respecto a la cantidad, en Estados Unidos, un gran estudio epidemiológico reveló que la prevalencia de psicosis y trastorno esquizotípico de la personalidad aumentaba con el consumo de cannabis de forma dependiente de la cantidad, de la dosis (Davis et al., 2013; Amar, 2020).

En la revisión sistemática de Fischer et al. (2023) se analizan estudios referidos a la potencia que muestran que el uso de cannabis con alta concentración de THC, el cual ha incrementado en los últimos años, está asociado con mayores riesgos de psicosis en comparación con aquel de bajo contenido de THC. Estudios de Reino Unido muestran que el consumo de cannabis de alta potencia se asocia significativamente con FEP, en comparación con controles sin trastornos psicóticos y aquellos que nunca han consumido cannabis (Di Forti et al., 2009, 2015; Chan et al., 2017), con una aparición más temprana de psicosis (Di Forti et al., 2014) y con un riesgo 4,8 veces mayor de psicosis. Estos hallazgos no se encontraron para el cannabis de bajo contenido en THC (Fischer et al., 2023; Kapler et al., 2023).

Es importante destacar que la revisión sistemática de Robinson et al. (2023) se identificaron umbrales de riesgo: el consumo semanal de cannabis aumenta un 35% el riesgo, y el uso diario o casi diario aumenta un 76% en el riesgo de desarrollar psicosis en comparación con ningún consumo. No hubo aumentos significativos en el riesgo asociado con el uso mensual y anual.

El impacto del consumo de cannabis en la conversión a psicosis en individuos CHR es menos claro. Amar (2020) confirmó que el consumo de cannabis predice la transición a la psicosis en sujetos CHR principalmente en individuos con abuso de cannabis, reforzando la relación dosis-respuesta. Sin embargo, la revisión sistemática de Kapler et al. (2023) no encontró que el consumo de cannabis a lo largo de la vida predijera la conversión en individuos CHR, aunque se mostró una mayor conversión en aquellos con trastorno por consumo de cannabis, sugiriendo un posible efecto dosis-dependiente.

Groening et al. (2024) analizaron diversos estudios en individuos CHR para la psicosis. En un análisis, clasificado de calidad “baja” según AMSTAR-2 (Van de Steur et al., 2020), concluyeron que no solo el consumo frecuente y la dependencia del cannabis, sino también la duración y el consumo a lo largo de la vida aumentaban el riesgo de transición a la psicosis, sobre todo si se consume cannabis de alta potencia y grandes cantidades, aunque esto podría estar influido por el alcohol.

Edad temprana de consumo

En todas las revisiones sistemáticas, la edad de inicio del consumo de cannabis se plantea como un factor de riesgo crucial (Alves et al., 2022; Amar et al., 2020; Baeza et al., 2021; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Cupo et al., 2021; Farris et al., 2020; Fischer et al., 2023; Gerlach et al., 2019; Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020; Kapler et al., 2023; Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023). Es cada vez más aceptada la hipótesis sobre la influencia del inicio del consumo en la adolescencia sobre un mayor riesgo y aparición más temprana de la psicosis en población sana (Cupo et al., 2021), en sujetos con CHR (Farris et al., 2020) y sobre el desarrollo de FEP (Gerlach et al., 2019).

Fischer et al. (2023) han mostrado que el riesgo de desarrollar psicosis se duplica entre personas que comienzan a consumir cannabis antes de los 16 años. Una investigación australiana (Verdoux et al., 2003) incluida en la revisión de Amar (2020) demostró que aquellos que consumían antes de los 15 años tenían 4,5 veces más probabilidades de desarrollar psicosis y experiencias psicóticas a los 26 años, esto también lo expone Kiburi et al. (2021) y un estudio en adolescentes de Grecia (Stefanis et al., 2004) y Trinidad (Konings et al., 2008). Un estudio de 17.698 adultos jóvenes mostró que aquellos que comenzaron a consumir cannabis antes de los 12 años tenían un 10% más de puntuaciones en experiencias psicóticas en comparación con individuos que comenzaron entre los 15 y 18 años, y después de los 18 años no se encontró asociación (Van der Steur et al., 2020).

En una cohorte de 4552 adolescentes analizada por Van Gastel et al. (2011) se mostró que el consumo de cannabis antes de los 15 años se relaciona con síntomas positivos subclínicos (Amar, 2020; Kiburi et al., 2021). Kapler et al. (2023) confirma estos datos y agrega que el consumo antes de los 15 años se asocia con síntomas más graves a los 26 años. Y en un estudio europeo con 245 personas con CHR de Dragt et al. (2012), se asoció con la aparición temprana de síntomas psicóticos y de otro tipo como ansiedad, desrealización y debilidad del pensamiento (Amar, 2020).

Un estudio de investigadores españoles y británicos, que evaluó una cohorte de 241 personas, encontró que los consumidores diarios que comenzaron antes de los 17 años reportaron una mayor presencia de síntomas y experiencias de voces en comparación con los no diarios, pero no hubo diferencias si comenzaron después de los

16 años (Ruiz-Veguilla et al., 2013). Sugirieron que el consumo temprano de cannabis puede provocar una forma duradera de adaptación en las neuronas dopaminérgicas, modificando el desarrollo de sistemas de neurotransmisores y sensibilizando a los individuos al consumo de cannabis en la adultez (Amar, 2020).

Griffith-Lendering et al. (2012) en su estudio con 2120 adolescentes demostraron que “el consumo de cannabis a los 16 años predice la vulnerabilidad a la psicosis a los 19 años, y la vulnerabilidad a la psicosis a los 13 años predice el consumo de cannabis a los 16 y 19 años”, sugiriendo una asociación causal bidireccional. El papel causal del uso temprano de cannabis es biológicamente plausible, dado que la adolescencia es un periodo crítico para el desarrollo y maduración cerebral; y los endocannabinoides y los sistemas de dopamina actúan como reguladores esenciales. Se ha sugerido que la exposición al cannabis en la adolescencia, periodo en el que se es más vulnerable a sus efectos, puede alterar el desarrollo de estructuras y procesos cerebrales, sobre todo en el sistema glutamatérgico, de manera que aumenta la susceptibilidad a la psicosis durante la adolescencia (Amar, 2020; Fischer et al., 2023).

Setién-Suero et al. (2018) no encontraron diferencias en la edad de inicio de la psicosis entre los consumidores de inicio temprano y los de inicio tardío; y Kiburi et al. (2021), mostraron una diferencia mínima. En cuanto a la psicosis establecida, Stefanis et al. (2004) informaron que aquellos que comenzaron a consumir cannabis a los 12 años tuvieron una trayectoria temporal similar a la de otros consumidores y no se encontraron diferencias en la distribución de síntomas positivos según la edad de inicio del consumo.

Susceptibilidad genética

Numerosas revisiones sistemáticas han identificado la susceptibilidad genética como un factor clave (Amar, 2020; Baeza et al., 2021; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Farris et al., 2020; Fischer et al., 2023; Groening et al., 2024; Hasan et al., 2020; Kapler et al., 2023; Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023). Bajo la hipótesis de una causalidad bidireccional, se sugiere la existencia de genes de riesgo compartidos para la psicosis y para el consumo de cannabis (Kapler et al., 2023) como COMT y AKT1, relacionados con las vías de dopamina, que aumentan la susceptibilidad a los efectos psicogenéticos del cannabis (Robinson et al., 2023; Kiburi et al., 2021).

Uno de los genes implicados es la catecol-O-metiltransferasa (COMT), una enzima que participa en la degradación de la dopamina en el cerebro, lo cual se asocia con experiencias psicóticas y deterioro cognitivo en asociación al consumo de cannabis (Amar, 2020; Kiburi et al., 2021). Este gen contiene un polimorfismo funcional COMT-Val158Met, cuyo papel es sustituir un aminoácido de valina por otro de metionina en el codón 158, descrito como posible factor modulador en el desarrollo de psicosis en consumidores de cannabis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Kiburi et al., 2021).

Este gen contribuye a la variabilidad interindividual debido a sus dos variantes: Val y Met. Caspi et al. (2005), describieron como las personas con el genotipo Val/Val tienen una actividad de la enzima COMT un 40% mayor que las personas con el genotipo Met/Met, y los heterocigotos presentan una actividad intermedia (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Fischer et al., 2023). Esto da lugar a una mayor concentración de dopamina en las regiones mesolímbicas y menor en la corteza prefrontal, imitando el estado neuroquímico observado en la esquizofrenia (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022). Kiburi et al., (2021) llegaron a la misma conclusión y Henquet et al. (2006) corroboraron que los portadores del alelo Val son, además, más sensibles al consumo de cannabis cuando ya han presentado psicosis, aumentando síntomas psicóticos como las alucinaciones (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Varios estudios han sugerido que la sensibilidad diferencial al estrés ambiental y al estado de ánimo producida por el polimorfismo Val o Met del gen COMT, en interacción con el consumo, podría ser responsable de aumentar el riesgo de psicosis (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Un análisis genético (Caspi et al., 2005) demostró que los consumidores de cannabis que empezaron antes de los 18 años y portaban el genotipo COMT Val/Val tenían 10,9 veces más probabilidades de desarrollar trastornos esquizofreniformes a los 26 años, mientras que los homocigotos Met/Met no presentaban tal riesgo (Amar, 2020).

Fischer et al. (2023) encontraron que el genotipo COMT está relacionado con la edad de inicio del consumo. Además, una investigación en España (Alemany et al., 2013) y otra en Países Bajos (Vinkers et al., 2013), analizaron la variabilidad en el gen COMT relacionada con otros factores ambientales, y encontraron que los portadores del

alelo COMT Val (Val/Met) son más vulnerables, especialmente si han sufrido abuso infantil (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Tunbridge et al. (2015), demostraron en su estudio (el cual obtuvo un 96% en la evaluación de calidad) que el genotipo COMT no altera los efectos psicóticos, sino los cognitivos, del cannabis. También se asoció el alelo COMT Val (Val/Met) a una mayor gravedad cuando la edad de inicio de consumo era temprana, debido a la importancia de la maduración cerebral, conclusión a la que también llegaron Estrada et al. (2011) (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Sin embargo, Groening et al. (2024) encontraron una asociación poco clara entre el Gen COMT, el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis. Morgan et al. (2016) encontraron resultados negativos entre la asociación del genotipo COMT y el consumo de cannabis en el desarrollo de psicosis. Hindocha et al. (2020) encontraron que la COMT no moderaba la respuesta psicótica relacionada con el cannabis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022). Y Kiburi et al. (2021) tampoco encontraron evidencia de la interacción entre el genotipo COMT y el consumo de cannabis en el desarrollo de experiencias psicóticas, ni sobre la edad temprana de inicio de consumo.

Adicionalmente, una variación genética en AKT1 (una serina/treonina quinasa que media procesos como el metabolismo y la proliferación celular), fundamental para el desempeño del sistema nervioso, puede mediar la expresión de la psicosis asociada con el consumo de cannabis (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Fischer et al., 2023; Hasan et al., 2020). Este gen ha sido asociado con la susceptibilidad a la esquizofrenia, ya que sus niveles eran un 68% inferiores en pacientes, y se hipotetiza que puede ser un modulador entre el cannabis y la psicosis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Groening et al., 2024).

El estudio de Van Winkel et al. (2011) demostró que aquellos consumidores de cannabis con el genotipo AKT1 rs2494732 CC tenían el doble de riesgo de padecer psicosis en comparación con los sujetos rs2494732 TT. El gen AKT1 desempeña un importante papel en el desarrollo de psicosis relacionada con el consumo de cannabis, seguramente mediante un mecanismo de señalización de AKT1/DSK-3 regulado por cannabinoides (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022). Un estudio de Di Forti et al. (2012), basado en la genotipación del polimorfismo rs2494732 en sujetos con FEP y

controles sanos, y otro de Bhattacharyya et al. (2012), llegaron a la misma conclusión. Morgan et al. (2016) también estudiaron el polimorfismo rs2494732 del gen AKT1, concluyendo que el alelo C se asocia a un aumento de los síntomas psicóticos tras consumir cannabis (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

A pesar de estos resultados, estudios como el de Lodhi et al. (2019) y el de Hindocha et al. (2020), investigaron la función de AKT1 en el desarrollo de psicosis y su edad de aparición asociado al consumo de cannabis y no encontraron los mismos resultados positivos. Según Carvalho y Vieira-Coelho (2022) estos estudios apenas obtuvieron un 90% de puntuación en calidad.

Trauma infantil

También ha sido analizado el papel del trauma infantil (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Gerlach et al., 2019; Groening et al., 2024; Kapler et al., 2023; Kiburi et al., 2021; Robinson et al., 2023). El trauma infantil puede ser provocado por experiencias de abuso físico y/o psicológico, y supone un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos y el consumo de cannabis. La relación causal entre estos factores es relevante para conocer si los abusos propician primero la psicosis o el consumo de cannabis; o si el consumo de cannabis se da para obtener un alivio sintomático de los sucesos traumáticos, de los síntomas psicóticos o de ambos (Amar, 2020).

Un estudio en sujetos de entre 15 a 54 años que habían sufrido trauma sexual tenían una probabilidad 12 veces mayor de desarrollar psicosis si consumieron cannabis antes de los 16. El consumo temprano de cannabis puede tener un papel mediador entre el trauma infantil y la psicosis, debido a la influencia conjunta en el sistema dopaminérgico, creando una sensibilización cruzada que incrementa el riesgo de psicosis (Houston et al., 2008) (Amar, 2020).

En un estudio con adolescentes, se observó que quienes sufrieron abuso infantil tenían casi cinco veces más probabilidades de consumir cannabis y desarrollar síntomas psicóticos. Y entre los consumidores, aquellos que habían sufrido abusos tenían más probabilidad de desarrollar psicosis. Sugiere un efecto sinérgico significativo entre el consumo de cannabis y el trauma infantil (Harley et al., 2010). El trauma infantil es un factor de riesgo para la psicosis y el consumo de cannabis puede amplificar esta

vulnerabilidad psicológica, física o emocional preexistente; y el consumo de cannabis posterior a la vivencia del trauma aumenta cuatro veces la probabilidad de desarrollar psicosis. La ansiedad social y el trauma actúan como potenciadores de los efectos del cannabis (Amar, 2020).

Konings et al. (2012) encontraron que los efectos psicóticos inducidos por el cannabis eran más pronunciados en individuos que habían sufrido abuso físico o sexual en la infancia y que los sujetos que habían sufrido abuso tenían más riesgo de consumir cannabis, sugiriendo de nuevo un efecto sinérgico.

Harley et al. (2010) determinaron que la combinación del consumo de cannabis en la adolescencia y el trauma infantil aumenta el riesgo de psicosis más de 20 veces en comparación con solo el consumo. Esta interacción sinérgica se mantiene si el consumo ocurre después del abuso, sugiriendo que ambos factores combinados elevan significativamente el riesgo de desarrollar psicosis (Kiburi et al., 2021).

Por último, en la revisión sistemática de Gerlach et al. (2019) se analizan 5 casos de psicosis, todos los sujetos habían consumido cannabis y la edad de inicio fue a los 16 años. 3 de ellos presentan experiencias de abuso físico y emocional durante la infancia. Estos datos encajan con la relación propuesta entre el consumo de cannabis y el trauma infantil y su efecto sinérgico para la inducción de psicosis.

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis cuando se combina con cannabis (Amar, 2020; Farris et al., 2020; Fischer et al., 2023; Kiburi et al., 2021). Amar (2020) estima que el 70-80% de pacientes esquizofrénicos son fumadores, y Fischer et al. (2023), indican que el 60-90% de consumidores de cannabis también consumen tabaco.

Un estudio australiano halló que las experiencias delirantes eran más frecuentes entre los fumadores habituales y aquellos que comenzaron a fumar antes de los 15 años. Demostraron una interacción significativa entre el inicio temprano del consumo de tabaco y cannabis con experiencias delirantes, pero no fue posible determinar la causalidad (Saha et al., 2011).

Amar (2020) destaca un estudio de Van Gastel et al. (2013), el cual encontró que el tabaquismo estaba asociado con las experiencias psicóticas igual que el consumo de cannabis, y con la angustia causada por estas experiencias, proponiendo cuatro hipótesis:

1. El tabaquismo podría aumentar el riesgo de experiencias psicóticas mediante la liberación de dopamina y la neurotransmisión colinérgica nicotínica.
2. La nicotina podría utilizarse como automedicación de síntomas psicóticos.
3. Podría deberse a factores de confusión como el estrés psicosocial.
4. Los síntomas psicóticos podrían ser un efecto de la abstinencia de nicotina.

Robinson et al. (2022) no pudieron analizar efecto del tabaco por la falta de control de factores de confusión, y Fischer et al. (2023) sugirieron que el consumo de tabaco es un factor de riesgo no significativo.

Factores ambientales y sociales

Han sido señalados por 4 revisiones sistemáticas los factores ambientales y sociales (Amar, 2020; Baeza et al., 2021; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022; Hasan et al., 2020), como posibles factores asociados al consumo de cannabis que modulan el riesgo para la esquizofrenia.

Amar (2020) indica una asociación entre crecer en un entorno urbano y un aumento del riesgo de psicosis. Para estudiar la influencia de la urbanidad, un estudio de cohorte en Alemania, realizado por Kuepper et al. (2011) examinó a 1923 adolescentes en Múnich y áreas rurales. Los resultados mostraron una interacción significativa entre el consumo de cannabis y el entorno urbano en la aparición de síntomas psicóticos sobre los individuos de entornos urbanos en comparación con aquellos de zonas rurales. Los investigadores subrayaron que estos efectos eran independientes de factores de confusión. La mayoría de los sujetos expuestos a la urbanidad y al cannabis desarrollaron síntomas psicóticos debido a la combinación de ambos factores, podría deberse a un mecanismo de moderación (con efectos del

cannabis más pronunciados en áreas urbanas) o de mediación (donde vivir en la ciudad podría aumentar el consumo de cannabis).

Además, se asoció la exposición temprana, entre los 5 y 15 años, a una mayor fragmentación social en el entorno urbano, un estresor ambiental que podría inducir una sensibilización conductual progresiva que cause alteraciones permanentes en el neurodesarrollo. Estas alteraciones podrían aumentar la sensibilidad a los efectos psicóticos del cannabis (Amar, 2020; Baeza et al., 2021; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

Discusión

La relación causal entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, así como su dirección, ha sido un tema ampliamente debatido y estudiado. Los resultados expuestos muestran una asociación significativa entre ambos factores, aunque la dirección continúa sin ser clara. Da Silva Zunini et al. (2022) concluyen que existe una relación causa-efecto directa entre el consumo de cannabis y la psicosis. El consumo sería, por tanto, un factor que puede aumentar el riesgo de desarrollar psicosis en individuos vulnerables y al interaccionar con otros factores ambientales y genéticos. Groening et al. (2024) y Hasan et al. (2020) también respaldan esta perspectiva. Sin embargo, Amar (2020) y Kapler et al. (2023) exponen que esta causalidad directa es controvertida, debido al aumento de consumidores de cannabis y las estadísticas estables sobre la incidencia de psicosis.

También se planteó la existencia de una relación inversa, por la cual se consume cannabis como automedicación para aliviar los síntomas psicóticos. Kapler et al. (2023) no hallaron resultados significativos.

Por otro lado, diversos autores (Amar, 2020; Fischer et al., 2023; Kapler et al., 2023; Kiburi et al., 2021) proponen una relación bidireccional o vulnerabilidad compartida, indicando que no solo el consumo de cannabis puede llevar a la psicosis, sino que también las personas con predisposición a la psicosis pueden ser más propensas a consumir cannabis.

La relación dosis-respuesta es un aspecto crítico en la evaluación del riesgo asociado con el consumo de cannabis. Amar (2020) y Baeza et al. (2021) destacan que una mayor dosis de cannabis se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollar

psicosis. No solo el acto de consumir cannabis es relevante, sino también la cantidad, duración, potencia y frecuencia del consumo. Farris et al. (2020) encuentran que la prevalencia del consumo de cannabis es significativamente alta entre individuos CHR y aquellos con psicosis, lo que sugiere una posible relación dosis-respuesta; y otros autores (Fischer et al., 2023; Kapler et al., 2023) afirman esta misma relación en pacientes FEP. Sin embargo, Hides et al. (2009) no encontraron significativo el consumo frecuente, pero sí el consumo poco frecuente.

La edad de inicio temprana del consumo de cannabis es otro factor crucial. Fischer et al. (2023) y Gerlach et al. (2019) afirman que el riesgo se duplica si el consumo empieza antes de los 16 años, y se asocia a una aparición más temprana de psicosis, tanto en poblaciones sanas como en individuos CHR. Los adolescentes que consumen cannabis antes de los 15 años tienen 4,5 veces más probabilidades de desarrollar psicosis y experiencias psicóticas a los 26 años (Amar et al., 2020; Kiburi et al., 2021). La adolescencia es un periodo crítico para el desarrollo neuronal, y la exposición al cannabis puede alterarlo, aumentando la susceptibilidad a la psicosis (Amar, 2020; Fischer et al., 2023). A pesar del apoyo general a esta hipótesis, algunos estudios no encontraron diferencias significativas entre consumidores tempranos y tardíos (Kiburi et al., 2021).

También se evidencia una relación compleja entre la susceptibilidad genética y el desarrollo de psicosis en consumidores de cannabis, destacando los genes COMT y AKT1. El polimorfismo COMT-Val158Met ha sido ampliamente estudiado. Los individuos con el genotipo Val/Val muestran un riesgo mayor de psicosis. Caspi et al. (2005), Amar (2020) y Carvalho y Vieira-Coelho (2022) corroboran esta asociación. Además, investigaciones de Henquet et al. (2006), expuestas en la revisión de Carvalho y Vieira-Coelho (2022) y Kiburi et al. (2021) sugieren que portadores del alelo Val son más sensibles al cannabis, especialmente si han sufrido abuso infantil, aumentando el riesgo de psicosis. No obstante, Groening et al. (2024), Kiburi et al. (2021) y el estudio de Morgan et al. (2016) no encontraron una asociación significativa.

Respecto al gen AKT1, el polimorfismo rs2494732 ha sido vinculado a un mayor riesgo de psicosis en consumidores de cannabis, concretamente el genotipo AKT1 rs2494732C. Estudios de Winkel et al. (2011) y Di Forti et al. (2012) apoyan esta

asociación. Sin embargo, investigaciones como las de Lodhi et al. (2019) y Hindocha et al. (2020) no encontraron evidencias concluyentes (Amar, 2020; Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

También se estudia el trauma infantil como factor de riesgo significativo. Houston et al. (2008) encontraron que individuos que sufrieron trauma sexual y consumieron cannabis antes de los 16 años tienen 12 veces más probabilidades de desarrollar psicosis y Harlet et al. (2010) muestran que adolescentes con antecedentes de abuso tienen casi cinco veces más probabilidades de consumir cannabis y desarrollar síntomas psicóticos. Esto supone un efecto sinérgico entre el trauma y el consumo de cannabis. El trauma infantil es un factor de riesgo para la psicosis, y su combinación con el consumo de cannabis puede exacerbar esta vulnerabilidad preexistente (Amar, 2020).

Harley et al. (2010) encontraron que la combinación de consumo de cannabis en la adolescencia y trauma infantil incrementa el riesgo de psicosis más de 20 veces, manteniéndose este efecto incluso si el consumo ocurre después del abuso (Kiburi et al., 2021). Gerlach et al. (2019) refuerzan estos hallazgos, mostrando que individuos con antecedentes de abuso infantil y consumo prolongado de cannabis tienen un riesgo elevado de psicosis. Estos resultados subrayan la importancia del trauma infantil como un factor que amplifica la vulnerabilidad al consumo de cannabis y al desarrollo de psicosis.

En cuanto al tabaco, Saha et al. (2011) y Van Gastel et al. (2013) muestran que el consumo de tabaco y cannabis está asociado con experiencias psicóticas posteriores, sugiriendo una posible interacción sinérgica. Sin embargo, no se ha establecido una causalidad definitiva. Amar (2020) propone que el tabaquismo podría aumentar el riesgo de psicosis mediante la liberación de dopamina, el uso de nicotina como automedicación, el estrés psicosocial, o los efectos de la abstinencia de nicotina. No obstante, Fischer et al. (2023) y Robinson et al. (2022) no encuentran una asociación significativa, por lo que es necesario realizar más investigaciones.

Finalmente, Amar (2020), Baeza et al. (2021), Carvalho y Vieira-Coelho (2022) y Hasan et al. (2020), subrayan la urbanicidad como un factor de riesgo significativo. Kuepper et al. (2011) exponen una interacción significativa entre el consumo de cannabis y el entorno urbano. La hipótesis sugiere que los efectos del cannabis son más

pronunciados en áreas urbanas debido al estrés y la fragmentación social, aumentando la vulnerabilidad a los efectos psicóticos del cannabis.

Conclusión

La revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis ha permitido identificar y sintetizar la evidencia disponible en la literatura científica. A través del análisis de múltiples revisiones y estudios, se pueden extraer varias conclusiones clave que abordan la causalidad y los factores de riesgo.

Existe evidencia que sugiere una relación significativa entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis. La mayoría de los estudios revisados indican una asociación causal, aunque la naturaleza de esta relación varía. Algunos autores como Amar (2020) y Fischer et al. (2023) proponen una relación bidireccional, donde el consumo de cannabis no solo puede precipitar episodios psicóticos, sino que las personas con predisposición a la psicosis pueden ser más propensas a consumir cannabis. Esta bidireccionalidad resalta la complejidad del vínculo causal y sugiere la necesidad de más estudios longitudinales que puedan aclarar esta interacción. Otros autores defienden una causalidad directa o inversa.

La relación dosis-respuesta también juegan un papel crucial. Un consumo elevado y frecuente de cannabis se correlaciona con un mayor riesgo de síntomas psicóticos, lo que sugiere una relación dosis-respuesta significativa. Un inicio temprano en el consumo de cannabis se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar psicosis. Este factor es destacado en múltiples estudios, incluyendo los de Da Silva Zunini et al. (2022) y Groening et al. (2024).

La susceptibilidad genética es otro factor importante. Estudios como los de Fischer et al. (2023) y Carvalho y Vieira-Coelho (2022) indican que las personas portadoras del polimorfismo genético COMT Val (Val/Met) y del polimorfismo genético AKT1 rs2494732 CC tienen un mayor riesgo al consumir cannabis.

La exposición a traumas en la infancia se ha identificado como factor de riesgo significativo. Este hallazgo es respaldado por investigaciones de autores como Gerlach et al. (2019) y Groening et al. (2024).

Por último, el consumo concurrente de tabaco y la exposición a ciertos factores sociales y ambientales también pueden aumentar la vulnerabilidad a la psicosis inducida por el cannabis, aunque la asociación del primero presenta evidencia contradictoria.

Referencias

- Alemanya, S., Arias, B., Fatjó-Vilas, M., Villa, H., Moya, J., Ibáñez, M. I., Ortet, G., Gastó, C., y Fañanás, L. (2013). Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 54-62. <https://doi.org/10.1111/acps.12108>
- Amar, M. B. (2020). Cannabis and Psychosis: A Review of the Risk Factors Involved. *American Journal of Plant Sciences*, 11(12), 1949-1990. <https://doi.org/10.4236/ajps.2020.1112139>
- Baeza, M. B., Durães, R. S. D. S., y De Pádua Serafim, A. (2021). Cannabis sativa use in adolescence and risk of psychosis: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4981-5005. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-079>
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Kambeitz, J., Prata, D., Williams, S., Brammer, M., Collier, D. A., y McGuire, P. K. (2012). Preliminary report of biological basis of sensitivity to the effects of cannabis on psychosis: AKT1 and DAT1 genotype modulates the effects of δ -9-tetrahydrocannabinol on midbrain and striatal function. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1152-1155. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.187>
- Carvalho, C., y Vieira-Coelho, M. A. (2022). Cannabis induced psychosis: A systematic review on the role of genetic polymorphisms. *Pharmacological Research*, 181, 106258. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106258>
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., y Craig, I. W. (2005). 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. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>

- Chan, G. C. K., Hall, W., Freeman, T. P., Ferris, J., Kelly, A. B., y Winstock, A. (2017). User characteristics and effect profile of butane hash oil: An extremely high-potency cannabis concentrate. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.04.014>
- Cupo, L., Plitman, E., Guma, E., y Chakravarty, M. M. (2021). A systematic review of neuroimaging and acute cannabis exposure in age-of-risk for psychosis. *Translational Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01295-w>
- Da Silva Zunini, P. A. A., Borges, G. P., Tonon, J. H. A., Nishimura, R., Barrios, I., O'Higgins, M., Ruíz-Díaz, N., Almirón-Santacruz, J., Navarro, R., Ventrigliio, A., Torales, J., Martins-Da-Silva, A. S., y Castaldelli-Maia, J. M. (2022). Consumo de cannabis y desarrollo de psicosis o esquizofrenia, análisis de la legislación actual y mapeo regional: una revisión sistemática. *Medicina Clínica y Social*, 6(2), 65-79. <https://doi.org/10.52379/mcs.v6i2.249>
- Davis, G. P., Compton, M. T., Wang, S., Levin, F. R., y Blanco, C. (2013). Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research*, 151(1-3), 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.018>
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., Sirianni, M., La Cascia, C., Stilo, S. A., Marques, T. R., Handley, R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A. S., Morgan, C., Powell, J., y Murray, R. M. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) Genotype Influences the Risk of Psychosis in Cannabis Users. *Biological Psychiatry*, 72(10), 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020>
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraitetta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Bianconi, F., Gardner-Sood, P., O'Connor, J., Russo, M., Stilo, S. A., Marques, T. R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A. S., Gaughran, F., Atakan, Z., Iyegbe, C., ... Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *The Lancet. Psychiatry*, 2(3), 233–238. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00117-5)

- Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R., Handley, R., Luzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S. A., Wiffen, B., Powell, J. y Murray, R. M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal Of Psychiatry*, 195(6), 488-491.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064220>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H. E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Velthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C. M., . . . Van Der Ven, E. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet. Psychiatry*, 6(5), 427-436. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30048-3)
- Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., Marconi, A., La Cascia, C., Marques, T. R., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Kolliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, A. S., Morgan, C., Stahl, D., . . . Murray, R. M. (2014). Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1509-1517. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt181>
- Dragt, S., Nieman, D. H., Schultze-Lutter, F., Van Der Meer, F., Becker, H., De Haan, L., Dingemans, P. M., Birchwood, M., Patterson, R., Salokangas, R. K., Heini-maa, M., Heinz, A., Juckel, G., Graf Von Reventlow, H., French, P., Stevens, H., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Linszen, D. H. y on behalf of the EPOS Group. (2012). Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(1), 45-53.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01763.x>
- Estrada, G., Fatjó-Vilas, M., Muñoz, M. J., Pulido, G., Miñano, M. J., Toledo, E., Illa, J. M., Martín, M., Miralles, M. L., Miret, S., Campanera, S., Bernabeu, C., Navarro, M. E. y Fañanás, L. (2011). Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(6), 485-492.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01665.x>

- Farris, M. S., Shakeel, M. K. y Addington, J. (2020). Cannabis use in individuals at clinical high-risk for psychosis: A comprehensive review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(4), 527-537. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01810-x>
- Fischer, B., Hall, W., Fidalgo, T. M., Hoch, E., Le Foll, B., Medina-Mora, M.-E., Reimer, J., Tibbo, P. G. y Jutras-Asward, D. (2023). Recommendations for reducing the risk of cannabis use-related adverse psychosis outcomes: A public mental health-oriented evidence review. *Journal of Dual Diagnosis*, 19(2-3), 71-96. <https://doi.org/10.1080/15504263.2023.2226588>
- Gerlach, J., Koret, B., Gereš, N., Matić, K., Prskalo-Šućur, D., Zadravec Vrbanc, T., Lovretić, V., Skopljak, K., Matoš, T., Šimunović Filipčić, I. y Filipčić, I. (2019). Clinical challenges in patients with first episode psychosis and cannabis use: Mini-review and a case study. *Psychiatria Danubina*, 31(2), 162-170.
- Griffith-Lendering, M. F. H., Wigman, J. T. W., Van Leeuwen, A. P., Huijbregts, S. C. J., Huizink, A. C., Ormel, J., Verhust, F. C., Van Os, J., Swaab, H. y Vollebergh, W. A. M. (2012). Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence—A Trails study. *Addiction*, 108(4), 733-740. <https://doi.org/10.1111/add.12050>
- Groening, J. M., Denton, E., Parvaiz, R., Losada Brunet, D., Von Daniken, A., Shi, Y. y Bhattacharyya, S. (2024). A systematic evidence map of the association between cannabis use and psychosis-related outcomes across the psychosis continuum: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research*, 331, 115626. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115626>
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., Fitzpatrick, C. y Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40(10), 1627–1634. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991966>
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F. M., Strube, W. y Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: A review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403-412. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>

- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fañanás, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G. y Van Os, L. (2006). An Experimental Study of Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Moderation of Δ -9-Tetrahydrocannabinol-Induced Effects on Psychosis and Cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2748-2757. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301197>
- Hides, L., Lubman, D. I., Buckby, J., Yuen, H. P., Cosgrave, E., Baker, K. y Yung, A. R. (2009). The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.001>
- Houston, J. E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M. y Shevlin, M. (2008). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 580–585. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm127>
- Hindocha, C., Quattrone, D., Freeman, T. P., Murray, R. M., Mondelli, V., Breen, G., Curtis, C., Morgan, C. J. A., Valerie Curran, H. y Di Forti, M. (2020). Do AKT1, COMT and FAAH influence reports of acute cannabis intoxication experiences in patients with first episode psychosis, controls and young adult cannabis users? *Translational Psychiatry*, 10(1), 143. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0837-x>
- Kapler, S., Adery, L., Hoftman, G. D., Amir, C. M., Grigoryan, V., Cooper, Z. D. y Bearden, C. E. (2023). Assessing evidence supporting cannabis harm reduction practices for adolescents at clinical high-risk for psychosis: A review and clinical implementation tool. *Psychological Medicine*, 54(2), 245-255. <https://doi.org/10.1017/S0033291723002994>
- Kiburi, S. K., Molebatsi, K., Ntlantsana, V. y Lynshey, M. T. (2021). Cannabis use in adolescence and risk of psychosis: Are there factors that moderate this relationship? A systematic review and meta-analysis. *Substance Abuse*, 42(4), 527-542. <https://doi.org/10.1080/08897077.2021.1876200>
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G. y Van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(3), 209-213.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x>

Konings, M., Stefanis, N., Kuepper, R., De Graaf, R., Ten Have, M., Van Os, J., Bakoula, C. y Henquet, C. (2012). Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological Medicine*, 42(1), 149-159.

<https://doi.org/10.1017/S0033291711000973>

Kuepper, R., Van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U. y Henquet, C. (2011). Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychological Medicine*, 41(10), 2121-2129.

<https://doi.org/10.1017/S0033291711000511>

Livne, O., Shmulewitz, D., Sarvet, A. L., Wall, M. M. y Hasin, D. S. (2022). Association of Cannabis Use-Related Predictor Variables and Self-Reported Psychotic Disorders: U.S. Adults, 2001-2002 and 2012-2013. *The American Journal Of Psychiatry*, 179(1), 36-45.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010073>

Lodhi, R. J., Wang, Y., Macintyre, G., Crocker, C., Loverock, A., Henriques, B. C., Heywood, B., Sivapalan, S., Bowker, A., Majeau, B., Bolt, C., Bugbee, D., Newton, V., Tibbo, P., Purdon, S. E. y Aitchison, K. J. (2019). Trend level gene-gender interaction effect for the BDNF rs6265 variant on age of onset of psychosis. *Psychiatry Research*, 280, 112500.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112500>

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262-1269.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>

McGrath, J., Welham, J., Scott, J., Varghese, D., Degenhardt, L., Hayatbakhsh, M. R., Alati, R., Williams, G. M., Bor, W. y Najman, J. M. (2010). Association Between Cannabis Use and Psychosis-Related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults. *Archives Of General Psychiatry*, 67(5), 440. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.6>

- Morgan, C. J. A., Freeman, T. P., Powell, J. y Curran, H. V. (2016). AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational Psychiatry*, 6(2), e738. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.219>
- Robinson, T., Ali, M. U., Easterbrook, B., Hall, W., Jutras-Aswad, D. y Fischer, B. (2023). Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 53(9), 3858-3868. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000502>
- Ruiz-Veguilla, M., Barrigón, M. L., Hernández, L., Rubio, J. L., Gurpegui, M., Sarra-
mea, F., Cervilla, J., Gutiérrez, B., James, A. y Ferrin, M. (2013). Dose-
response in a non-clinical population: Evidence from a snowball sample. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1036-1043. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.003>
- Saha, S., Scott, J. G., Varghese, D., Degenhardt, L., Slade, T. y McGrath, J. J. (2011). The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: A nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry*, 11, 202-209. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-202>
- Setién-Suero, E., Martínez-García, O., de la Foz, V. O.-G., Vázquez-Bourgon, J.,
Correa-Ghisays, P., Ferro, A., Crespo-Facorro, B. y Ayesa-Arriola, R. (2018). Age of onset of cannabis use and cognitive function in first-episode non-
affective psychosis patients: Outcome at three-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 201, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.036>
- Skinner, R., Conlon, L., Gibbons, D. y McDonald, C. (2010). Cannabis use and non-
clinical dimensions of psychosis in university students presenting to primary
care. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01546.x>
- Spencer, D. J. (1971). Cannabis-Induced Psychosis. *International Journal of the Addictions*, 6(2), 323–326. <https://doi.org/10.3109/10826087109057790>

- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N. y Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, *99*(10), 1333-1341. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x>
- Tosato, S., Lasalvia, A., Bonetto, C., Mazzoncini, R., Cristofalo, D., De Santi, K., Bertani, M., Bissoli, S., Lazzarotto, L., Marrella, G., Lamonaca, D., Riolo, R., Gardellin, F., Urbani, A., Tansella, M. y Ruggeri, M. (2013). The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *Journal Of Psychiatric Research*, *47*(4), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.009>
- Tunbridge, E. M., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lester, R., Stumpfenhorst, K., Harrison, P. J., Morrison, P. D. y Freeman, D. (2015). Genetic moderation of the effects of cannabis: Catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(11), 1146-1151. <https://doi.org/10.1177/0269881115609073>
- Van Der Steur, S. J., Batalla, A. y Bossong, M. G. (2020). Factors Moderating the Association between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review. *Brain Sciences*, *10*(2), 97. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020097>
- Van Gastel, W. A., MacCabe, J. H., Schubart, C. D., Vreeker, A., Tempelaar, W., Kahn, R. S. y Boks, M. P. M. (2013). Cigarette smoking and cannabis use are equally strongly associated with psychotic-like experiences: A cross-sectional study in 1929 young adults. *Psychological Medicine*, *43*(11), 2393-2401. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000202>
- Van Gastel, W. A., Wigman, J. T. W., Monshouwer, K., Kahn, R. S., Van Os, J., Boks, M. P. M. y Vollebergh, W. A. M. (2011). Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction*, *107*(2), 381-387. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03626.x>
- Van Winkel, R. (2011). Family-Based Analysis of Genetic Variation Underlying Psychosis-Inducing Effects of Cannabis: Sibling Analysis and Proband Follow-

up. *Archives Of General Psychiatry*, 68(2), 148-157.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.152>

Verdoux, H., Gindre, C., Sorbara, F., Tournier, M. y Swendsen, J. D. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological Medicine*, 33(1), 23-32.

<https://doi.org/10.1017/s0033291702006384>

Vinkers, C. H., Van Gastel, W. A., Schubart, C. D., Van Ejik, K. R., Luykx, J. J., Van Winkel, R., Joëls, M., Ophoff, R. A., Boks, M. P., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, Bruggeman, R., Cahn, W., De Haan, L., Kahn, R. S., Meijer, C. J., Myin-Germeys, I., Van Os, J. y Wiersma, D. (2013). The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val 158Met polymorphism. *Schizophrenia Research*, 150(1), 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.020>