

## Esquizofrenia y cannabis: una revisión no sistemática

Tom Stoelers<sup>1</sup>, Roy Nicolás Álvarez-Garrido<sup>1</sup>, Raúl Navas-Rutete<sup>1</sup>, Elena Rosado-Gutiérrez<sup>1</sup>, Cristina De-Luis-Pareja<sup>1</sup>, Natalia Astasio-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

### Resumen

**Introducción:** La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una posible relación con el consumo de cannabis.

**Relación patogénica entre cannabis y esquizofrenia:** Intervienen factores biológicos y ambientales. La fisiopatología de la esquizofrenia se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso central tanto fisiológicas como anatómicas. El cannabis provoca alteraciones en el sistema nervioso central, el sistema inmunitario y otros tejidos.

**Factores que intervienen en la relación entre cannabinoides y esquizofrenia:** La mutación en el gen que codifica la neuregulina 1 se podría relacionar con una mayor sensibilidad a la acción sedante de los cannabinoides y el desarrollo de mayores picos de ansiedad inducida por estrés, actuando así como un posible factor de riesgo. Otro posible factor de riesgo es la presencia de eventos vitales adversos, como puede ser desde una ruptura amorosa en la adolescencia, hasta pertenecer a una familia disfuncional. Pertenecer a un estatus socioeconómico de menor nivel podría estar relacionado con mayor frecuencia de consumo de drogas de abuso.

**Discusión:** Ante la evidencia que han demostrado algunos estudios de cohortes, se ha observado que el consumo de cannabis aumenta la probabilidad de experimentar síntomas psicóticos. Además, se ha observado que la población con enfermedad psiquiátrica no psicótica no es un buen referente para estudios de consumo de cannabis y su relación con el posible desarrollo de esquizofrenia. Una posible fuente de sesgo en este tipo de estudio es el uso de cuestionarios de consumo autorreferido no anónimo. Algunos factores de confusión que se deben tener en cuenta a la hora de analizar la posible relación causal entre esquizofrenia y el consumo de cannabis son los aspectos socioeconómicos, los aspectos psicológicos, el sexo, la edad y la etnia.

**Conclusión:** A pesar de que parece haber suficiente evidencia de que el cannabis puede tener relación causal con la aparición de esquizofrenia, se necesitaría intervenir a una muestra de 1300 individuos con riesgo de padecer esquizofrenia inducida por cannabis para evitar un caso de aparición de ésta. La conclusión que se extrae de la revisión es que existe relación causal entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia o la agudización de ésta.

**Palabras clave:** esquizofrenia, cannabis, neuregulina 1, estrés, factor de riesgo, adolescencia, eventos vitales adversos.

### 1. Introducción

La esquizofrenia según el DSM-V (1) es un trastorno en el cual tienen que aparecer 2 o más de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Estos síntomas son: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y/o síntomas negativos. Al menos uno de ellos tiene que ser de los 3 primeros. Para el diagnóstico de esquizofrenia, los signos han de persistir de forma continua durante un mínimo de 6 meses, y este periodo debe de contener el mes de síntomas (o menos, si se trató con éxito, ya mencionado anteriormente). Además, dicha enfermedad provoca una disminución del funcionamiento en uno o varios de los ámbitos vitales (trabajo, relaciones...). Actualmente se estima

una prevalencia del 0,3 al 0,7% a lo largo de la vida. No obstante, se han encontrado variaciones en la misma en función de diferentes factores, como por ejemplo el grupo étnico.

El otro tema que se va a tratar en esta revisión es el cannabis, debido al aumento de la posibilidad de sufrir un trastorno psicótico por consumo de esta sustancia. A lo largo de la historia, esta droga se ha ido haciendo cada vez más popular, convirtiéndose en la droga ilícita más usada en la Unión Europea. De hecho, se ha estimado que un 16% de la población entre los 15 y los 64 años de edad ha consumido cannabis alguna vez en su vida (2). Como se puede observar en la tabla 1, encontramos que desde el año 1994 ha habido un aumento de la prevalencia del consumo de cannabis en estudiantes de enseñanza secundaria españoles hasta el año 2004, donde alcanza su pico (indicado mediante los nú-

meros resaltados en rojo en la tabla), disminuyendo posteriormente. No obstante, fijándose en los datos de las últimas encuestas, se puede observar que esta prevalencia está volviendo a aumentar; mientras que la edad de inicio de consumo se mantiene bastante estable a lo largo de todas las encuestas.

Teniendo en cuenta la información expuesta, el objetivo de esta revisión es observar una posible relación causal entre el consumo de cannabis y el posterior diagnóstico de trastorno esquizofrénico mediante la revisión de la bibliografía existente.

## 2. Relación patogénica entre cannabis y esquizofrenia

### 2.1. Patogenia de la esquizofrenia

La patogenia de la esquizofrenia aún no está clara. Es una enfermedad compleja que resulta de la interacción entre factores genéticos y factores ambientales. Esto se determinó al observar la tasa de concordancia de esquizofrenia entre gemelos monocigóticos era del 40-50%, mientras que en gemelos dicigóticos era sólo del 10-15% (4). En base a los síntomas y signos de la esquizofrenia, se han elaborado las siguientes hipótesis neurofisiológicas sobre su fisiopatología:

- Hipótesis de la dopamina: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia hay una alteración en la liberación de dopamina, habiendo una hiperactividad dopaminérgica en el cuerpo estriado, e hipofunción dopaminérgica en vías extraestriales (5).
- Hipótesis del glutamato: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia hay una hipofunción de los receptores de glutamato (NMDA) (6).
- Hipótesis de la disfunción de interneuronas: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia está disminuida la actividad de interneuronas de la corteza prefrontal dorsolateral. En concreto, están afectadas las interneuronas GABAérgicas que expresan parvalbumina. Estas interneuronas inhiben las neuronas piramidales (7).

También se han encontrado anomalías morfológicas en pacientes con esquizofrenia: el volumen cerebral, y en concreto el volumen del hipocampo, está reducido, y el volumen de los ventrículos está aumentado (8).

### 2.2. Fisiología del cannabis

La principal sustancia psicoactiva del cannabis es  $\delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC). Esta sustancia es un agonista del receptor cannabinoide. El receptor

cannabinoide es un receptor acoplado a proteína G, que inhibe la adenilciclasa y estimula la conductancia de potasio. Hay dos tipos de receptores: CB1 y CB2.

- CB1: se encuentra en el sistema nervioso central (SNC). Inhibe la liberación de acetilcolina, L-glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina.
- CB2: se encuentra en tejidos del sistema inmunitario, terminaciones nerviosas periféricas y los conductos deferentes. Está involucrado en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

El THC tiene diversos efectos neuropsiquiátricos por su unión a CB1 en el SNC: produce un estado de euforia en el sujeto; reduce la ansiedad, alerta y tensión; disminuye el tiempo de reacción; y empeora la atención, concentración, memoria a corto plazo y la valoración de riesgo (9). También produce una reducción de la actividad colinérgica en el hipocampo y una reducción del flujo sanguíneo en el hipocampo (10).

### 2.3. Relación entre cannabis y esquizofrenia

Se han documentado casos de psicosis tras consumo de altas dosis de cannabis (11) y casos de pacientes con esquizofrenia controlada cuya psicosis se exacerbó tras el consumo de cannabis (12). Un estudio prospectivo de 45570 reclutas suecos encontró una relación dosis-dependiente entre la frecuencia del consumo de cannabis y el riesgo de diagnóstico de esquizofrenia en los siguientes 15 años (10). En la figura 1 y en la tabla 2 se observa cómo el aumento del consumo autorreferido de cannabis se asocia con el aumento de los casos de esquizofrenia entre los reclutas. En la esquizofrenia se encuentra alterada la actividad de la dopamina, del glutamato y del GABA; el THC altera la actividad de estos neurotransmisores por su acción agonista en CB1. Además, en la esquizofrenia el volumen del hipocampo está reducido, y el cannabis produce una reducción del flujo sanguíneo en el hipocampo. Visto estos puntos anteriores, parece haber mecanismos biológicos relacionando la exposición a THC con esquizofrenia.

## 3. Factores que intervienen en la relación entre cannabinoides y esquizofrenia

### 3.1. Factores genéticos

La neuregulina 1 (NRG1) tipo IV es una proteína relacionada con el desarrollo del sistema nervioso central y la embriogénesis. Esta proteína promueve la migración y diferenciación neuronal y se expresa en las vesículas sinápticas glutamatérgicas, actuando por la vía de los receptores NMDA en la expre-

sión y activación del glutamato y otros receptores como los del neurotransmisor GABA. El gen que la codifica es el gen de la NRG1 del cromosoma 8p. La NRG1 tipo IV ha sido solamente detectada en el cerebro y su alteración se ha relacionado con disminución de la materia gris y blanca, defectos de estructura en la materia blanca y aumento del volumen ventricular. En un estudio realizado en ratones se observó que aquellos que tenían la proteína NRG1 mutada presentaban mayor sensibilidad a la acción sedante de los cannabinoides y desarrollaban mayores picos de ansiedad inducida por estrés. Estudios de regiones extensas del genoma en población afroamericana determinaron que el NRG1 era similar a un gen de sensibilidad frente a cannabinoides. Los estudios en humanos no fueron uniformes en sus resultados respecto a la relación de una mutación en NRG1 con la esquizofrenia. Sin embargo, los datos obtenidos respecto a la asociación de mutaciones en NRG1 con una menor tolerancia al estrés y una mayor sensibilidad a cannabinoides hacen pensar que pueda estar influyendo como un factor de riesgo. Esto se debe a que los sujetos con esquizofrenia presentaron una mayor tasa de eventos vitales adversos y mayor consumo de drogas (tabaco, alcohol, cannabis, otros), tanto en ellos mismos como sus parientes (13).

### 3.2. Edad y género

Se ha observado asociación entre aquellas personas que comenzaron a tomar cannabis a edades más tempranas y el desarrollo posterior de trastornos mentales como la esquizofrenia. Sin embargo, en cohortes de pacientes que comenzaron su consumo con mayor edad, esa asociación no se ha observado (13). Respecto a la diferencia entre mujeres y hombres, en estudios sobre cohortes de adolescentes con vivencias estresantes, se determinó que las mujeres de la muestra se vieron más afectadas que los hombres por el estrés. Este hallazgo podría estar actuando como confusor al observar la relación entre vivencias estresantes y consumo de sustancias como el tabaco o drogas de abuso, donde no se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos (14,15).

### 3.3. Eventos vitales adversos

Aquellas personas que han vivido una mayor cantidad de eventos vitales adversos presentaron mayor tendencia al consumo de drogas, de inicio a menor edad y con mayor presencia de esquizofrenia en la edad adulta (13). El artículo publicado por Low et al. (16), que pretendía relacionar estrés de la vida diaria, estados de salud mental y consumo de sustancias en adolescentes, concluyó que existía significación estadística para la asociación entre estrés producido por rupturas románticas y el binomio

salud mental general y toma de sustancias (excepto para drogas ilícitas). También había significación al relacionar el estrés causado por pertenecer a una familia disfuncional con la presencia de síntomas depresivos y consumo de marihuana y tabaco.

### 3.4. Situación socioeconómica

En el artículo original de los autores Mariliis Vaht et al. (13) se observó que la asociación entre consumo de cannabis y el desarrollo posterior de esquizofrenia sólo aparecía en la cohorte de sujetos más jóvenes. Frente a estos resultados, los autores propusieron que la situación socioeconómica del país durante los años de desarrollo del estudio son un elemento a tener en cuenta a la hora de interpretar esta asociación. En la mayoría de países latinoamericanos, de forma similar que en países de ingresos más altos, los estudios existentes sobre la relación entre el estrato socioeconómico individual y la presencia de trastornos mentales mostraron resultados divergentes. No obstante, respecto a la toma de drogas ilegales como cocaína y marihuana, sí se ha observado una mayor frecuencia de consumo entre personas de menor nivel socioeconómico (17).

## 4. Discusión

### 4.1. Validez de los artículos

Se ha trabajado en su mayoría con estudios de cohortes y revisiones de estudios de cohortes. Varios de los trabajos usados en esta revisión informan de que sus resultados estarían limitados por el uso de información correspondiente solo al momento de reclutamiento (10,18) o se habrían visto obligados a trabajar con una información incierta y poco estandarizada (19). Esto supondría un sesgo de información.

Por otro lado, aunque el diagnóstico se hizo con cuestionarios estandarizados y oficiales, los de consumo de cannabis no lo eran. El uso de cuestionarios de consumo autorreferido no anónimo podría ser otra fuente de sesgo, siendo mayor en aquellos cuestionarios que presentan anonimato y habiendo un sesgo de información (10, 20). Además podría introducir un sesgo anamnésico, infraestimando el consumo en la población de pacientes no psicóticos.

En el estudio *Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999* (21), el grupo control estaba compuesto por individuos que también presentaban una enfermedad psiquiátrica no psicótica, por lo que la muestra podría no haber sido representativa de la población general con respecto al consumo de cannabis. Se especula que este consumo podría haber estado infraestimado. Las revisiones usadas se basaron en grandes estudios de cohortes con un buen diseño de sus modelos (22-24).

## 4.2. Relación causa-efecto

La hipótesis de que el cannabis sea un factor causal de la esquizofrenia está actualmente cuestionada. A favor de esta hipótesis se ha encontrado gran cantidad de evidencia científica que señala la existencia de relación. No obstante, muchos autores indican que esta asociación estadística podría deberse a factores de confusión. Los grandes estudios de cohortes señalan que el cannabis podría tener un doble efecto, siendo la relación, en parte, de causalidad directa y que existan vulnerabilidades compartidas.

Con respecto a los factores de confusión, por un lado existen trabajos centrados en aspectos socioeconómicos y psicológicos de la población; mientras que otros se centran en variables propias del individuo como sexo, etnia y edad. En ambas situaciones, aunque variables como el sexo varón o la edad joven predisponían a un mayor abuso de drogas, la variable que más confusión introducía era, en varios trabajos, el diagnóstico de esquizofrenia en el reclutamiento. Aunque, una vez corregido su efecto, la relación entre cannabis y esquizofrenia seguía siendo significativa.

Los mecanismos biológicos del cannabis y la dopamina (22), así como los hallazgos que relacionan polimorfismo del gen NRG1 y abuso de drogas (13), indican un mecanismo biológico plausible que reforzaría la hipótesis. Además, en varios estudios se ha observado una relación dosis-efecto entre el cannabis y los efectos psicóticos de éste, y una secuencia temporal entre el previo consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia (23). Es posible que la esquizofrenia precoz suponga un aumento del consumo de cannabis (25), pero se ha visto que precisamente se da el fenómeno contrario (19).

Según el estudio *"What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?"* (23) el consumo regular de cannabis multiplicaba por 2 la probabilidad de experimentar síntomas psicóticos, especialmente en aquellas personas con antecedentes personales y familiares, y en aquellos que comenzaron el consumo en la adolescencia. Sin embargo, es importante destacar que, a pesar del aumento de consumo de cannabis en las últimas décadas, los casos de esquizofrenia se han mantenido estables (19).

## 5. Conclusión

Actualmente la cuestión del papel del cannabis en el trastorno de esquizofrenia se ha explorado extensamente, principalmente por estudios de cohortes, o por estudios longitudinales, como se observa en la tabla 3 (26). Ante la vigencia del debate sobre la legalización del cannabis, es relevante señalar su papel en la patología de la esquizofrenia. Aunque

parece que hay suficiente evidencia para afirmar que el cannabis forma parte de algún mecanismo causal de la esquizofrenia, según el comentario de Grant S. (22), se ha estimado que para evitar un caso de psicosis inducida por cannabis se deberían intervenir a más de 1300 hombres de entre 20 a 24 años con riesgo de convertirse en consumidores habituales. En conclusión, podemos afirmar que existe una relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia o la agudización de los episodios de dicha enfermedad.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés para la elaboración del mismo.

## Referencias

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. Adicciones 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES\\_2018\\_Estadisticas.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf)
4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [sede web]. Feb, 2019, Mar 13, 2019. Uptodate. <https://www.uptodate.com/>
5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. Biol. Psychiatry. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry. 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [sede web]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.
11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. Addict Behav. 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. Schizophr Res. 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. Psychopharmacol. 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. Subst Use Misuse. 2008;43(3):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.

15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012; 8:161-87. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry.* 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325(23):1195-1212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 2007;102(4):597-606. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;71(1):9-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.
21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1441-6. doi: 10.1017/S0033291706008440.
22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence.* 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

## Anexo I: Tablas

Año	vez en	Últimos 12 meses	Últimos 30 meses	media de inicio del consumo
1994	20,9	18,2	12,4	15,1
1996	26,4	23,4	15,7	15,1
1998	29,5	25,7	17,2	15
2000	33,2	28,8	20,8	14,9
2002	37,5	36,6	25,1	14,7
2004	42,7	36,6	25,1	14,7
2006	36,2	29,8	20,1	14,6
2008	35,2	30,5	20,1	14,6
2010	33	26,4	17,2	14,7
2012	33,6	26,6	16,1	14,9
2014	29,1	25,4	18,6	14,8
2016	31,1	26,3	18,3	14,8

**Tabla 1:** Estudio del progreso de la prevalencia del consumo de cannabis entre estudiantes en España entre 1994 y 2016 así como su edad de inicio de consumo.

Fuente: Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES\\_2018\\_Estadisticas.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf)

Consumo no ocasional	Número	%	Casos de esquizofrenia	Riesgo relativo	95% Intervalo de confianza (IC)
0	41280	(90,6)	197	10	-
1-10	2836	(6,2)	18	13	0,8-2,2
11-50	702	(1,5)	10	30	1,6-5,5
>50	752	(1,7)	21	60	4,0-8,9

**Tabla 2:** Consumo de cannabis y esquizofrenia

Fuente: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

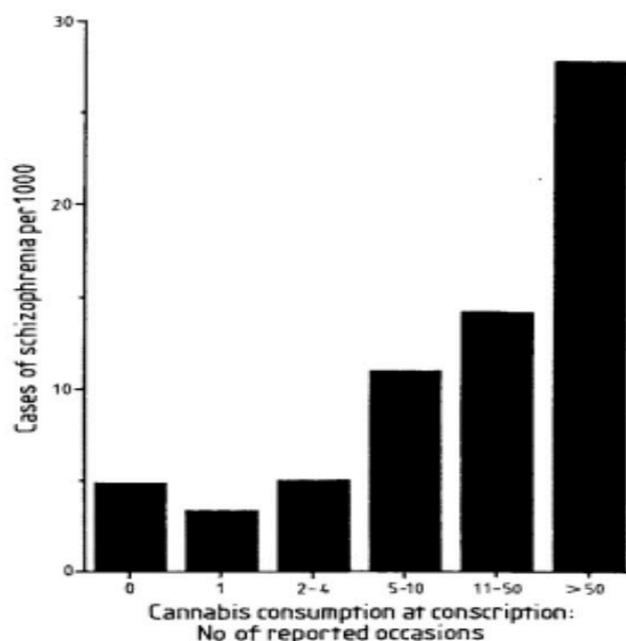
Autores	País	Año de publicación	Número de participantes	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo	Duración del seguimiento
Phillips et al.	Australia	2002		100	N.A	4 a 1051 días
Weiser et al.	Israel	2002		9724	2.0 (1.3-3.1)	4 a 15 años
Verdoux et al.	Francia	2003		685	N.A	N.A.
Degenhardt et al.	Australia	2003		N.A.	N.A	N.A.
Buchy et al.	Norte America	2014		170	N.A	4 años
Valmaggia et al.	Inglaterra	2014		182	N.A	2 años
Camchong et al.	-	2016		55	N.A	18 meses

\*N.A. No disponible

**Tabla 3:** Estudios longitudinales acerca del papel del cannabis como factor de riesgo de desarrollo de enfermedad de esquizofrenia en poblaciones específicas.

Fuente: Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

## Anexo II: Figuras



**Figura 1:** Tasas de esquizofrenia tras diferentes niveles de consumo de cannabis en el servicio militar obligatorio sueco. Cuando el número de ocasiones en las que se consumió cannabis superó cincuenta, los casos de esquizofrenia entre los reclutas sobrepasaron el 25%.

Fuente: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.