

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Psicosis inducida por cannabis y su evolución a un trastorno del espectro de la esquizofrenia

Autor:

Iñigo Zubiaguirre Telleria

Directora:

Lucía Inchausti López de Larrucea

© 2018, Iñigo Zubiaguirre Telleria

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. PSIQUIATRÍA-TRASTORNOS MENTALES.....	1
1.2. TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA	1
1.2.1. Esquizofrenia	1
1.2.2. Otros trastornos del espectro de la esquizofrenia.....	2
1.2.3. Cannabis y su relación con la psicosis	4
1.3. PSICOSIS INDUCIDA POR SUSTANCIAS:.....	4
1.3.1. Dificultad en diferenciar una psicosis inducida por cannabis de una psicosis primaria en consumidores de cannabis	5
1.4. PSICOSIS TÓXICA Y SU EVOLUCIÓN POSTERIOR A UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA.....	6
1.4.1. Diferencias según la sustancia empleada	6
1.4.2. Análisis de posibles factores que jueguen un papel en el desarrollo posterior de un trastorno del espectro de la esquizofrenia.....	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3.1. ESTUDIO.....	8
3.1.1. Tipo de estudio.....	8
3.1.2. Población de estudio y criterios de inclusión y exclusión.....	8
3.1.3. Procedimiento del estudio	9
3.1.4. Variables	10
3.1.5. Análisis estadístico:.....	10
3.2. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:	10
3.2.1. Estrategia de búsqueda.....	10
3.2.2. Otras fuentes	11
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSIÓN.....	15
5.1. EVOLUCIÓN DE LA PSICOSIS INDUCIDA POR CANNABIS A UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA	15

5.2. EDAD DE INICIO DEL PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS TÓXICA.....	19
5.3. SEXO	20
5.4. DIAS DE HOSPITALIZACIÓN DEL PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS TÓXICA.....	21
5.5. ANTECEDENTES FAMILIARES.....	22
6. LIMITACIONES.....	24
7. CONCLUSIONES.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PSIQUIATRÍA-TRASTORNOS MENTALES

La psiquiatría es la ciencia médica que se encarga del origen, diagnóstico, tratamiento y prevención de los trastornos mentales (1). Los trastornos mentales vienen definidos por el DSM-V (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) como síndromes con una alteración del estado cognitivo, la regulación emocional o del comportamiento, que refleja una disfunción clínicamente significativa de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo (2).

Varios de estos trastornos pueden compartir características clínicas e incluirse dentro de una categoría diagnóstica propia como es el caso del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis (2).

1.2. TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

1.2.1. Esquizofrenia

La representante por excelencia es la esquizofrenia, una patología que incluye cambios en la percepción, la emoción, la cognición, el pensamiento y el comportamiento del individuo (3).

Según los criterios del DSM-V (2), debe manifestarse con al menos dos de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento motor desorganizado o catatónico y síntomas negativos como la expresión emotiva disminuida o abulia, siendo obligatoria la presencia de uno de los tres primeros síntomas. Para diagnosticarla, los signos deben persistir durante un mínimo de seis meses, en el que pueden incluirse periodos de síntomas prodrómicos y debe existir un deterioro del rendimiento social, ocupacional o interpersonal.

Se estima que más de 21 millones de personas están afectadas, las cuales suelen estar estigmatizadas y discriminadas por esta enfermedad (4). Suele empezar antes de los 25 años de edad y persiste durante toda la vida con un curso de exacerbaciones y remisiones. Su tratamiento consiste en la toma de antipsicóticos combinada con intervenciones psicosociales (3).

Es uno de los trastornos mentales graves más habituales, pero la esencia de su naturaleza sigue sin estar dilucidada. Mientras que es poco probable que se deba a una causa única, se ha identificado una mayor tasa de prevalencia entre los parientes biológicos de los afectados por este trastorno. En el caso de los gemelos monocigóticos, que tienen un legado genético idéntico, se presenta aproximadamente un 50% de tasa de concordancia para la esquizofrenia (3). Este hecho hace intuir la existencia de factores genéticos que potencien la predisposición a padecer esta enfermedad. No obstante, todavía no hay evidencias concluyentes de cuál es el gen o genes cuya alteración conduce al desarrollo de la esquizofrenia, pero empiezan a acumularse evidencias sobre la implicación de algunos de ellos. (5). Además, los datos obtenidos de gemelos monocigóticos demuestran claramente que las personas genéticamente vulnerables no tienen por qué desarrollar la esquizofrenia, debiendo ser necesaria la implicación de otros factores (3).

1.2.2. Otros trastornos del espectro de la esquizofrenia

Como ya se ha comentado previamente, la esquizofrenia se encuentra dentro de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis (TEE). Estos trastornos comparten la presencia de al menos uno de estos cuatro síntomas: alucinaciones, delirios, comportamiento desorganizado y síntomas negativos (2). Las enfermedades que están dentro de este grupo, además de la esquizofrenia, son los incluidos en la **Tabla 1**. Además, también existen otros dentro de este espectro menos prevalentes como son:

- Catatonía asociada a otro trastorno mental (especificador de catatonía)
- Trastorno catatónico debido a otra afección médica
- Catatonía no especificada
- Otros trastornos no especificados del espectro de la esquizofrenia.
- **Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos:** como se ha explicado previamente es la única que es debida al efecto agudo y transitorio de la sustancia empleada. En este trabajo se va a tomar como un diagnóstico fuera del espectro de la esquizofrenia para poder diferenciar esta patología de todas aquellas que no son debidas al efecto causal de la droga en cuestión.
- Trastorno psicótico debido a otra afección médica.

Tabla 1. Diagnóstico y evolución de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Sólo se incluyen aquellos trastornos más prevalentes, obviándose la esquizofrenia y la psicosis inducida por alguna sustancia, la primera, porque ha sido explicada anteriormente y, la segunda, porque en este trabajo se va a sacar del espectro de la esquizofrenia para poder diferenciarla ya que es la única que se atribuye al efecto fisiológico de una sustancia.

	DIAGNÓSTICO (2)	EVOLUCIÓN (3)
T. delirante	Uno o más delirios de al menos un mes de duración (no cumplen los criterios de la esquizofrenia).	Evolución crónica.
T. Esquizoafectivo	Episodio afectivo (bien depresivo o bien maníaco) que cursa simultáneamente con síntomas propios de la esquizofrenia. Debe haber un período mínimo de dos o más semanas con delirios o alucinaciones en ausencia de un episodio mayor del estado de ánimo.	Evolución incierta pero dada la definición del diagnóstico cabría esperar que evolucionarán a: <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno del ánimo episódico. - Esquizofrenia. - Desarrollo intermedio entre estos dos.
T. Esquizotípico	Patrón dominante de deficiencias sociales e interpersonales que se manifiesta por un malestar agudo y poca capacidad para las relaciones estrechas, así como por distorsiones cognitivas o perceptivas y comportamiento excéntrico, que comienza en las primeras etapas de la vida adulta.	La mayoría se mantiene con esta personalidad estable a lo largo de sus vidas.
T. esquizofreniforme	2 o más síntomas propios de la esquizofrenia que duran al menos 1 mes, pero menos de 6 meses.	Existe una progresión de la esquizofrenia entre el 60 y el 80% de estos.
T. psicótico breve	1 (o más) síntomas propios de la esquizofrenia que duran al menos un día, pero menos de un mes de duración y con retorno total al grado de funcionamiento previo a la enfermedad.	Es relativamente raro y tiende a aparecer en situaciones de estrés o cambios agudos del estado de ánimo.
T. no especificado de la esquizofrenia	Cuadros en los que predominan los síntomas característicos de un trastorno del espectro de la esquizofrenia que causan deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los anteriores trastornos citados.	

1.2.3. Cannabis y su relación con la psicosis

De acuerdo con la bibliografía encontrada (5-7), se ha observado que el consumo de ciertas drogas, especialmente el cannabis, se relacionan con el desarrollo de trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Sin embargo, la mayoría de los estudios se muestran de acuerdo en que el cannabis no constituye un factor necesario ni suficiente para producir un trastorno psicótico persistente, sino que actúa sobre otros factores (genéticos y/o psicosociales) para influir en el desarrollo de la psicosis (5,8). También demuestran que el consumo del cannabis puede aumentar en 2-3 veces el riesgo de aparición de esquizofrenia, siendo la explicación más plausible la interacción con dichas vulnerabilidades genéticas y ambientales (5). Lorenzo et al., 2009 (9) describe al cannabis como un posible factor desencadenante en donde al interactuar con la vulnerabilidad genética y/o psicosocial del individuo, da pie para que se produzca un primer episodio psicótico que persiste una vez eliminada la sustancia del organismo.

No obstante, el consumo de cannabis es capaz de producir síntomas psicóticos de manera directa o causal, dando un cuadro de corta duración y que cede con la abstinencia prolongada de la sustancia. Esta entidad se denomina psicosis tóxica por cannabis o psicosis inducida por cannabis, la cual difiere de los otros trastornos del espectro de la esquizofrenia ya que en estos el cannabis no es la causa de su desarrollo y porque el cuadro persiste una vez eliminada la droga (5,9).

1.3. PSICOSIS INDUCIDA POR SUSTANCIAS:

Como ya se ha descrito previamente, sustancias nocivas como el cannabis, las anfetaminas o el alcohol poseen la capacidad de producir de manera directa síntomas psicóticos pudiendo dar un cuadro denominado psicosis inducida por sustancias o psicosis tóxica (10-12). Un trastorno que de acuerdo al DSM-V se encuentra dentro de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Se trata de delirios o alucinaciones que aparecen durante o poco después de la exposición o abstinencia de una sustancia y que causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro socio-laboral del individuo que lo padece. Deben existir pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física y/o las pruebas de laboratorio que confirmen que estos síntomas se

desarrollan durante ese intervalo de tiempo. Además, la incapacidad que produce es autolimitada ya que se resuelve al retirar el agente implicado (2).

Este trastorno ha experimentado un aumento en su incidencia durante las últimas décadas (13), así como en el número de ingresos hospitalarios (14). Su tratamiento se basa en la toma de antipsicóticos para el control de la conducta psicótica o agresiva, aunque las benzodiacepinas también pueden ser útiles para controlar la ansiedad o la agitación. (3)

1.3.1. Dificultad en diferenciar una psicosis inducida por cannabis de una psicosis primaria en consumidores de cannabis

Es importante diferenciar si un primer episodio de psicosis en consumidores de drogas se debe a una psicosis tóxica o a una psicosis primaria (es decir, que los síntomas no se deben al efecto directo del tóxico) ya que puede complicar el diagnóstico y por consiguiente dificultar el uso del tratamiento más adecuado (15). El hecho de que el diagnóstico diferencial sea tan difícil se debe en parte a que los efectos de las sustancias producen cuadros psiquiátricos muy parecidos a los trastornos psicóticos primarios y porque los trastornos por consumo de sustancias han sido un campo poco tratado por la psiquiatría (5). Los resultados de El-Serafi et al., 2014 (16) respaldan la evidencia de que el análisis de las funciones cognitivas, de la personalidad y la evaluación clínica distinguen la esquizofrenia de la psicosis inducida por el cannabis, afirmando que esta última presenta mejor función cognitiva y menor sintomatología psicopatológica general con respecto a la esquizofrenia.

En el estudio de Fraser et al., 2012 (15) se realizó el método PRISM IV, un tipo de entrevista clínica estructurada del DMS-IV que facilitaba la diferenciación entre estas dos entidades, señalando que los pacientes con psicosis tóxica consumían mayores cantidades de drogas y tenían un mejor insight (esto es, grado de consciencia de la enfermedad) que aquellos que padecían una psicosis primaria. Por el contrario, la persistencia de los síntomas psicóticos durante un periodo de tiempo sustancial tras cesar la exposición a la droga, tener antecedentes de episodios previos no relacionados con sustancias y que los síntomas fueran anteriores al inicio del consumo de la droga eran indicativos de un trastorno psicótico primario (2).

1.4. PSICOSIS TÓXICA Y SU EVOLUCIÓN POSTERIOR A UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

Se ha descrito que los pacientes con psicosis tóxica tienen un riesgo aumentado de evolucionar a posteriori a un trastorno del espectro de la esquizofrenia (10, 17-19).

Algunos estudios calculan que alrededor del 44-46% de estas personas acaban desarrollando un TEE, siendo la mayoría de los cambios diagnósticos hacia la esquizofrenia (10,17). Otros (20) hablan de cifras inferiores, de alrededor de un 30%. La mayoría de estas conversiones se producían durante los tres años siguientes al primer episodio de psicosis tóxica (10, 17-18).

No obstante, el curso de las psicosis tóxicas y su implicación pronóstica es un área que requiere mayor investigación debido a la poca información existente (20-21).

1.4.1. Diferencias según la sustancia empleada.

El riesgo de conversión de esta patología a la esquizofrenia varía según la sustancia empleada, siendo el cannabis la droga que mayor tasa de conversión mostraba (probabilidad del 46%) respecto a otras como las anfetaminas (30%) o el alcohol (5%) (17). Sin embargo, existen estudios contradictorios que ofrecen tasas de conversión similares entre las diferentes sustancias (18,22), así como en pacientes politoxicómanos (18).

1.4.2. Análisis de posibles factores que jueguen un papel en el desarrollo posterior de un trastorno del espectro de la esquizofrenia.

Varias investigaciones han analizado diferentes variables como los días de hospitalización, el género, antecedentes familiares, la edad... para determinar si son factores que influyen a que una psicosis tóxica evolucione a un TEE no inducido por sustancias.

Se han encontrado resultados dispares. Por ejemplo, algunos estudios comentan que el sexo masculino (10,18), una edad más temprana (10,18,23) y un mayor número de días de hospitalización en un primer episodio de psicosis tóxica (18,23) presentan un riesgo aumentado de transición a la esquizofrenia. Sin embargo, un estudio finlandés afirma que el género no influye de manera significativa, pero sí que el paciente tenga

menor edad. Además, observa que los ingresos de entre 1-4 semanas estaban más relacionados con la evolución a un trastorno psicótico crónico que aquellos que tuvieron estancias más cortas o más largas (17). También, hay otros estudios que señalan que tener antecedentes familiares de enfermedad mental hace más probable que los pacientes con psicosis inducida por sustancias evolucionen posteriormente a un TEE (24-25). Todos estos factores pueden ser predictores de esta conversión, sin embargo todavía hay pocos estudios que hayan analizado estas variables.

2. OBJETIVOS

En este trabajo se ha realizado un seguimiento de los pacientes que han padecido un cuadro de psicosis tóxica donde el cannabis haya sido una de las drogas consumidas y se ha estudiado su relación con el desarrollo a largo plazo de un trastorno del espectro de la esquizofrenia.

Para ello, se han marcado una serie de objetivos específicos. Por un lado, investigar el porcentaje de conversiones a un trastorno del espectro de la esquizofrenia en los pacientes que han padecido previamente un episodio de psicosis tóxica, donde el cannabis sea una de las drogas de consumo. También, determinar cuál es el trastorno del espectro de la esquizofrenia que más frecuentemente se diagnostica en estos pacientes y definir el periodo del seguimiento en el que mayor proporción de cambios diagnósticos se producen. Por último, analizar las variables: género, edad de inicio de la psicosis tóxica y número de días hospitalizados durante el episodio de psicosis tóxica así como de los antecedentes familiares psiquiátricos de estos pacientes y discutir su implicación en esta conversión.

Este trabajo estudia especialmente el cannabis en lugar de otras sustancias como las anfetaminas o la cocaína puesto que se trata de la droga ilegal más consumida en Europa, siendo España uno de los países en los que mayor prevalencia existe (26) (**Figura 1**). Además, algunos estudios (10,17) indican que es la droga que posee mayor probabilidad de conversión a un TEE en pacientes que hayan sufrido un cuadro de psicosis tóxica.

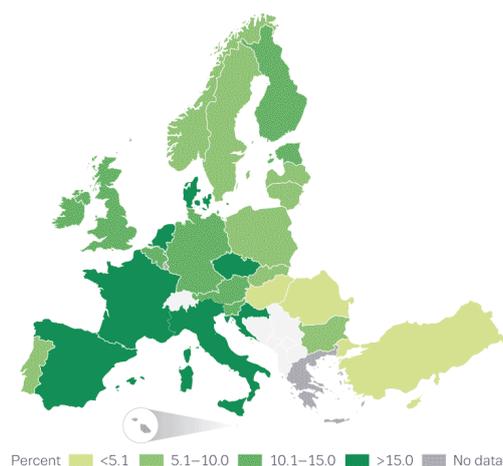


Figura 1. Prevalencia del consumo de cannabis en adultos jóvenes de 15-34 años en Europa en el año 2017. Datos extraídos del informe europeo sobre drogas y toxicomanías (26).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología empleada en este trabajo ha sido la realización de un estudio en el Hospital Universitario de Basurto de pacientes diagnosticados de psicosis tóxica donde el cannabis sea una de las drogas consumidas y la realización de una búsqueda bibliográfica para responder a las cuestiones que se han planteado en los objetivos y poder compararlos con los resultados obtenidos del estudio.

3.1. ESTUDIO

3.1.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo y analítico de carácter retrospectivo de seguimiento de una cohorte.

3.1.2. Población de estudio y criterios de inclusión y exclusión

Se estudiaron todos los pacientes que fueron ingresados en la Unidad de agudos del Servicio de Psiquiatría durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2015 y se recogieron aquellos que fueron diagnosticados en el informe de alta de psicosis inducida por cannabis o por policonsumo donde el cannabis era una de las drogas consumidas.

Los criterios de inclusión para poder participar en el estudio eran los siguientes:

- Ser mayor de 18 años.
- Tener un diagnóstico al alta de psicosis tóxica en donde el cannabis fuera una de las drogas de consumo.
- Estar ingresado en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del H.U. de Basurto en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2015.

Sin embargo, los criterios de exclusión y por tanto que no podían formar parte del estudio eran aquellos que cumpliera una de las siguientes condiciones:

- Ser menor de 18 años.
- Haber padecido un episodio psicótico previo.
- Tener un diagnóstico al alta de psicosis tóxica en donde el cannabis no fuera una de las drogas de consumo.

Tras el cumplimiento de estos criterios de selección, la muestra final de pacientes que se obtuvo para analizar en el estudio fue de 67 pacientes (n=67).

3.1.3. Procedimiento del estudio

Para la recogida de los datos de los pacientes a estudio, se obtuvieron las historias clínicas de estos ya disociadas junto al tutor. Estos pacientes debían tener un diagnóstico de psicosis tóxica o inducida por sustancias en el informe de alta de hospitalización, los cuales seguían los criterios diagnósticos del DSM IV (-TR) durante todo el periodo del estudio. Además, para determinar la droga causante del cuadro se han observado las analíticas de tóxicos en orina para conseguir resultados más fiables que si se hicieran solo mediante preguntas, ya que el paciente puede mentir al profesional sanitario o bien no recordar que sustancias fueron consumidas previo al episodio. Los tóxicos considerados fueron el cannabis o THC, opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol.

Se ha hecho un seguimiento en el tiempo en las historias de estos pacientes y se ha registrado los datos de aquellos individuos con un diagnóstico en el informe de alta de hospitalización de trastorno del espectro de la esquizofrenia o trastorno psicótico primario (no inducido por ninguna sustancia). Se ha considerado trastorno del

espectro de la esquizofrenia todos aquellos diagnósticos incluidos en este espectro dentro de la guía DSM-V, salvo la psicosis inducida por sustancias que la separamos para poder diferenciar aquellas inducidas por drogas de las que no lo son.

3.1.4. Variables

Se han recogido de las historias clínicas de estos pacientes las siguientes variables: edad de inicio del episodio de psicosis tóxica, género, estado civil, situación laboral, antecedentes familiares, tiempo de la estancia hospitalaria del cuadro de psicosis tóxica, trastorno específico del espectro de la esquizofrenia diagnosticado en la evolución de estos pacientes y el intervalo de tiempo en el que se produjo la conversión a un TEE.

3.1.5. Análisis estadístico:

Se ha empleado el programa SPSS como herramienta para el análisis estadístico. Se ha realizado un análisis descriptivo (media, porcentaje, desviación estándar) de todas las variables. Aquellas cuantitativas se describían mediante media y desviación estándar y las categóricas en frecuencias y porcentajes. Por otra parte, se han utilizado las herramientas estadísticas ANOVA, Chi-cuadrado y prueba de Fisher para calcular si las variables; edad de inicio, duración del ingreso de la psicosis tóxica, sexo y antecedentes familiares presentan diferencias significativas entre aquellos que desarrollan un trastorno del espectro de la esquizofrenia y los que no. El test de ANOVA se empleó para la edad de inicio y la duración del ingreso y el Chi-cuadrado así como la prueba de Fisher para las variables; sexo y antecedentes familiares. Se ha considerado que para que exista un resultado significativo, la p de significación debe ser menor de 0,05.

3.2. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

3.2.1. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda para realizar esta revisión ha tenido como objetivo conseguir la mejor información sobre la psicosis inducida por cannabis y su evolución posterior a un trastorno del espectro de la esquizofrenia.

Se ha utilizado la base de datos Pubmed para conseguir los artículos relacionados con este tema y se han aplicado unos términos con el fin de seleccionar los artículos más específicos y destacar aquellos útiles para este trabajo.

Se ha empleado la opción “búsqueda avanzada” introduciendo los términos “substance-induced psychosis” y “cannabis-induced psychosis” de forma que aparezcan dentro del título o el abstract. También se han añadido a esta búsqueda los términos “follow-up”, “cannabis”, “etiology” y “risk factor” para que se enfoque de manera más específica el campo que se va a investigar en este trabajo. Los criterios de inclusión fueron:

- Idioma: textos publicados en inglés
- Especies: en humanos.

De este modo, se encontraron 69 artículos siendo la estrategia de búsqueda final: *((substance-induced psychosis[Title/Abstract] OR cannabis-induced psychosis[Title/Abstract])) AND (follow-up OR cannabis OR etiology OR risk factor)*.

Tras la obtención de los artículos en la búsqueda, se aplicaron los criterios de selección según los objetivos definidos en la sección 2, y se desearon aquellos artículos no relacionados específicamente con la temática.

3.2.2. Otras fuentes

Además, se utilizó material de soporte como libros, la página web del Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías, el manual diagnóstico del DSM-V y la página web de la OMS para tener mayor información tanto del consumo actual del cannabis, de su implicación en los trastornos del espectro de la esquizofrenia y de la psicosis inducida por esta sustancia.

4. RESULTADOS

Un total de 67 pacientes sin historia previa de psicosis fueron hospitalizados en el Hospital Universitario de Basurto por un episodio de psicosis tóxica con consumo de cannabis en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2015.

De la muestra (n=67), la edad media del diagnóstico fue de 31,8 años, con una desviación estándar (DE) de 10,1 años. 59 (88,1%) eran hombres. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 11,78 días (DE 7,6 días). Un total de 22 sujetos tenían antecedentes familiares de enfermedad mental (32,8%). La mayoría de los pacientes (38,8%) eran activos profesionalmente y estaban solteros (46,3%) aunque un 31,3% y un 23,9% respectivamente no se especificaba en la historia ninguna de estas dos variables (**Tabla 2**).

De los 67 sujetos a estudio, 26 (38,8%) ingresaron posteriormente en el hospital con un diagnóstico al alta de evolución a un trastorno del espectro de la esquizofrenia, siendo 24 de ellos (92,3%) hombres. El tiempo medio desde el primer episodio hasta el diagnóstico de TEE fue de 31 meses (DE 24,3 meses). Además se ha registrado que el 42,3 % del total de las conversiones a un trastorno psicótico primario se produjeron durante los dos primeros años de seguimiento, el 73,1% y el 84,6% durante los tres y cuatro primeros años respectivamente, quedando únicamente el 15,4% restante por encima de ese intervalo de tiempo (**Tabla 3**). El estado civil, la situación laboral y los antecedentes familiares junto con los datos comentados se muestran en la (**Tabla 4**).

Tabla 2. Análisis descriptivo de los pacientes diagnosticados de psicosis inducida por cannabis o policonsumo donde el cannabis es una droga de abuso. Estudio de las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil y situación laboral), antecedentes familiares de enfermedad mental y días de estancia hospitalaria.

Psicosis tóxica por cannabis o en policonsumo con cannabis (n=67)	
Media de edad de inicio (años, DE)	31,81 (10,1)
Género (n, %)	
- Hombre	59 (88,1)
- Mujer	8 (11,9)
Estado civil (n, %)	
- Soltero	31 (46,3)
- Casado	9 (13,4)
- Divorciado	11 (16,4)
- No especificado	16 (23,9)

Situación laboral (n, %)	
- Activo	26 (38,8)
- Inactivo	19 (28,4)
- Incapacidad laboral	1 (1,5)
- No especificado	21 (31,3)
Media del tiempo de la estancia hospitalaria (días, DE)	11,78 (7,6)
Antecedentes familiares de enfermedad mental (n, %)	22 (32,8)

Tabla 3. Intervalo de tiempo en el que se realizaron los diagnósticos de evolución a un TEE en los pacientes que habían sufrido un episodio de psicosis tóxica con consumo de cannabis (n=26). Tabla de frecuencias y porcentajes acumulados de estas conversiones en el tiempo.

	Frecuencia (n)	Porcentaje acumulado (%)
< 2 años	11	42,3
2º- 3º años	8	73,1
3º-4º años	3	84,6
4 o más años	4	100,0

El trastorno de conversión más frecuente fue la esquizofrenia (46,2%) seguida del trastornos psicótico no especificado (34,6%), del trastorno esquizofreniforme (11,5%) y finalmente del trastorno delirante (7.7%) (**Figura 2**).

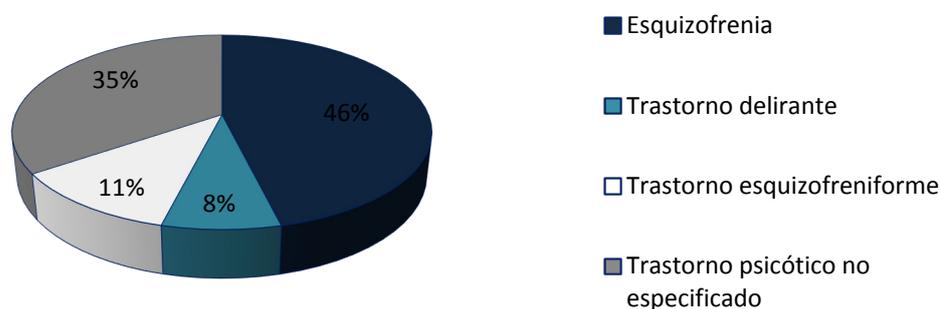


Figura 2. Trastornos del espectro de la esquizofrenia diagnosticados en el seguimiento de pacientes que habían sufrido un episodio de psicosis tóxica con consumo de cannabis. Gráfica con los porcentajes de cada uno de los trastornos.

Tabla 4. Análisis descriptivo de las conversiones diagnósticas en pacientes que han padecido un episodio de psicosis inducida por cannabis o policonsumo donde el cannabis es una droga de abuso. Estudio de las variables sociodemográficas (sexo, estado civil y situación laboral), tiempo desde el primer episodio de psicosis tóxica hasta el desarrollo de un TEE y antecedentes familiares de enfermedad mental.

Trastorno del espectro de la esquizofrenia (n=26)	
Género (n, %)	24 (92,3)
- Hombre	2 (7,7)
- Mujer	
Estado civil (n, %)	
- Soltero	12 (46,2)
- Casado	2 (7,7)
- Divorciado	6 (23,1)
- No especificado	6 (23,1)
Situación laboral (n, %)	
- Activo	8 (30,8)
- Inactivo	10 (38,5)
- No especificado	8 (30,8)
Media del tiempo desde el 1º episodio hasta el trastorno del espectro de la esquizofrenia (meses, DE)	31,03 (24,37)
Antecedentes familiares de enfermedad mental (n, %)	9 (34,6)

Por otra parte, se realizó un análisis comparativo entre aquellos con historia de psicosis tóxica con consumo de cannabis que acabaron padeciendo un trastorno del espectro de la esquizofrenia y aquellos que no tuvieron esta conversión diagnóstica.

La edad de inicio de aquellos que tuvieron conversión diagnóstica fue de 33,2 (DE 10,5) años frente a los 30,9 (9,9) años de aquellos que no la desarrollaron ($p=0,363$). Este resultado no fue significativo. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las demás variables estudiadas (género, duración de la estancia hospitalaria, antecedentes familiares) ($p>0,05$), tal y como se puede observar en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Estudio comparativo entre los pacientes que tras un episodio de psicosis tóxica con consumo de cannabis desarrollaron un TEE y los que no la desarrollaron. Análisis de las variables: edad de inicio y días de ingreso durante el episodio psicosis tóxica, sexo y antecedentes familiares.

	Diagnóstico estable (n=41)	Conversión a trastorno del espectro de la esquizofrenia (n=26)	
Media de edad de inicio (años, DE)	30,9 (9,9)	33,23 (10,48)	$p= 0,363$
Género (n, %)			
- Hombre	35 (59,3)	24 (40,7)	$p= 0,469$
- Mujer	6 (75)	2 (25)	
Media de duración de la estancia hospitalaria (días)	10,64	13,73	$p= 0,116$
Antecedentes familiares de trastorno mental	13 (59,1)	9 (40,9)	$p= 1$

5. DISCUSIÓN

5.1. EVOLUCIÓN DE LA PSICOSIS INDUCIDA POR CANNABIS A UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

Se ha señalado que los pacientes que han sufrido un episodio de psicosis inducida por drogas, incluida el cannabis, tienen riesgo de desarrollar a posteriori un trastorno del espectro de la esquizofrenia (10-11, 16-18, 20, 22, 24-25, 27-28).

El estudio realizado en el Hospital Universitario de Basurto obtuvo que el 38,8% de los pacientes que padecieron un episodio de psicosis inducida por cannabis o por sustancias donde el cannabis era una de las drogas de consumo acabaron evolucionando a un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Estos resultados se asemejan a los encontrados en otros estudios, que determinaban unos porcentajes de alrededor del 30% al 50% de conversiones. Es el caso del estudio de Arendt et al., 2005 (10) que fue uno de los primeros en afirmar que la psicosis tóxica por cannabis

era uno de los pasos para desarrollar más tarde un TEE. Encontraron que de 535 pacientes diagnosticados de psicosis inducida por cannabis, el 44,5% desarrollaron un TEE. Más tarde, ampliaron la muestra a 609 pacientes y resultó que el 50% evolucionaban a un trastorno psicótico primario (29).

Uno de los estudios más completos realizados hasta la fecha en este campo también está en la línea de los hallazgos obtenidos en nuestro estudio. Se trata del estudio finlandés de Niemi-Pynttari et al., 2013 (17) con una muestra de 18.478 pacientes diagnosticados de psicosis tóxica, de los cuales únicamente 125 fueron debidas al cannabis. Se determinó un riesgo de conversión del 46% [95% IC (35%-57%)] en aquellos sujetos con psicosis inducida al cannabis. Un riesgo mayor que aquellas psicosis inducidas por anfetaminas, de un 30% [95% IC (14%-46%)], y mucho mayor que aquellas por opioides o por alcohol, de un 21% y de un 5% [95% IC (4,6%-5,5%)] respectivamente. El hecho de que hubiera tan pocos individuos reclutados por cannabis se debía a que provenían de una región y una época (entre el 1987 al 2003), donde el consumo de esta droga no era tan común como lo es hoy en día.

No obstante, todas estas publicaciones incluyeron en el espectro de la esquizofrenia únicamente al trastorno esquizoafectivo, el esquizotípico y la esquizofrenia, sin contar con otros como el esquizofreniforme, el trastorno delirante u otras psicosis no especificadas. Tomando éstos dentro del espectro de la esquizofrenia, en la muestra de Arendt et al., 2005 (10) el porcentaje habría aumentado a un 56,5%. Un porcentaje muy alto que dio pie a que otros estudios fueran realizados para una mayor comprensión de este tema.

Asimismo, otros estudios señalaron porcentajes del 30% (20) y de un 40-41% (24), parecidos a los hallados en nuestro análisis. Sin embargo, estos dos estudios únicamente presentaban una muestra de 35 pacientes por lo que es posible que los resultados pudieran estar infraestimados.

Por otra parte, hallazgos más actuales (18) mostraban un riesgo de conversión inferior a los esperados, concretamente de un 21,4% en una muestra de 276 pacientes con psicosis inducida por cannabis. Esto puede ser debido a que únicamente se enfocaba la evolución de la psicosis tóxica a la esquizofrenia, sin contar con los

demás trastornos del espectro de esta, por lo que si se hubieran tenido en cuenta probablemente el porcentaje de evolución diagnóstica sería mayor.

Además, los consumidores de cannabis que habían padecido un episodio de psicosis tóxica tenían 4,9 [95% IC (1,93-12,44), $p=0,001$] veces más riesgo de transición a un trastorno del espectro de la esquizofrenia que aquellos consumidores que no habían sufrido este cuadro e incluso 3,96 [95% IC (1,64-9,51), $p=0,002$] veces más riesgo de transición que los que no consumían cannabis (11). Este hecho y el alto porcentaje de pacientes con psicosis inducida por cannabis que acababan padeciendo un trastorno psicótico primario sugiere la posible existencia de ciertas vulnerabilidades (ya sean genéticas y/o ambientales) en las que el consumo del cannabis juegue un papel determinado y en el que la psicosis tóxica pueda ser considerada un signo temprano de un trastorno mental grave o al menos un factor de riesgo para su desarrollo (10,18).

Por otro lado, el cambio diagnóstico más frecuente hallado en nuestro estudio fue hacia la esquizofrenia, con valores del 46,2% de todas las conversiones a un TEE. El segundo trastorno más frecuente fue el trastorno psicótico no especificado (34,6%), seguido del trastorno esquizofreniforme (11,5%) y por último del trastorno delirante (7,7%). Todos los demás estudios revisados (10, 20, 22, 25) también demostraban que la esquizofrenia era la patología más comúnmente diagnosticada tras haber padecido un cuadro de psicosis tóxica, con valores del 30 (22) al 70% (20) de todas las conversiones. Otros trastornos como el esquizoafectivo, el esquizofreniforme o la psicosis breve obtuvieron resultados dispares entre los diferentes estudios no pudiéndose determinar cuál de ellos era más prevalente.

Estos altos porcentajes de conversión en la psicosis inducida por cannabis así como que sea la esquizofrenia la patología más frecuente en la evolución de este cuadro indica la gravedad subyacente de sufrir psicosis tóxica ya que la esquizofrenia es una patología crónica y en muchos casos invalidante que repercute en el funcionamiento social y laboral del que lo padece.

La mayoría de los cambios diagnósticos tienen lugar durante los primeros años de seguimiento (10,17). En nuestro estudio el tiempo medio desde el primer episodio de psicosis tóxica con consumo de cannabis hasta el desarrollo del trastorno del espectro

de la esquizofrenia es de 31,03 meses. Niemi-Pynttari et al., 2013 (17) indicó que la mayoría de las conversiones se producían durante los tres primeros años de seguimiento. Este patrón se daba especialmente en los individuos que padecían psicosis tóxica por cannabis. Las psicosis inducidas por otras sustancias como opioides, cocaína o anfetaminas presentaban un patrón de cambio diagnóstico más lineal en el tiempo (**Figura 3**). Estos datos están en la línea con los registrados en nuestro estudio, el cual ha mostrado que el 73,1% de las conversiones se produjeron durante los tres primeros años, en el cuarto ya estaban diagnosticados el 84,6%, quedando únicamente el 15,4% restante por encima de ese intervalo de tiempo. Asimismo, Alderson et al., 2017 (18) obtuvo porcentajes similares de conversión; del 69,1% durante los tres primeros años del episodio de psicosis tóxica y del 82,8% en el quinto año. Otro estudio (10) determinó que el 82,8% de las conversiones se dieron dentro de los primeros tres años, un porcentaje superior al encontrado en las anteriores publicaciones.

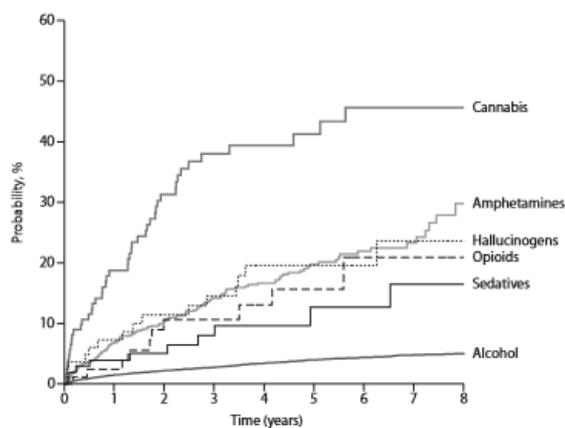


Figura 3. Probabilidad acumulada en el tiempo de recibir un trastorno del espectro de la esquizofrenia en pacientes que hayan padecido un episodio de psicosis tóxica. Imagen extraída del estudio de Niemi-Pynttari et al., 2013 (17)

Esto puede resultar importante en la práctica clínica para determinar el periodo de seguimiento más exhaustivo, siendo recomendable, en vista de los resultados encontrados, que se realizara de manera intensiva durante los primeros tres a cinco años para supervisar si se desarrolla a largo plazo un trastorno psicótico primario y

así realizar una intervención terapéutica y psicosocial lo más temprana y eficaz posible.

5.2. EDAD DE INICIO DEL PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS TÓXICA

Se ha discutido el papel que juega la edad con la que se presenta el primer episodio de psicosis tóxica en el desarrollo posterior de un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Varias publicaciones observaron que los pacientes más jóvenes tenían mayor riesgo de conversión a un trastorno psicótico primario (10,17). Sin embargo, Caton et al., 2007 (25) así como el estudio realizado en Basurto no hallaron diferencias significativas entre aquellos que sufrieron variación diagnóstica y los que no ($p=0,363$). Estos resultados contrarios a los esperados pueden ser debidos a que la muestra del estudio de Basurto es demasiado pequeña para hacer una comparación generalizable a la población, por lo que los datos de significación son limitados y sería necesario un mayor tamaño muestral para la obtención de unos resultados fiables.

Hallazgos contradictorios se mostraron en el estudio finlandés (17) y en el de Alderson et al., 2017 (18), los cuales obtuvieron de manera significativa con un IC95% 0,38 (0,33-0,45) $p<0,0001$ para mayores de 30 años y un IC95% 4,8 (3,9-5,8) $p<0,0001$ respectivamente, que aquellos que habían padecido el episodio de psicosis tóxica con menos de 30 años, entre ellos los inducidos por el cannabis, tenían mayor riesgo de conversión diagnóstica que los mayores de esa edad. De hecho, Alderson et al., 2017 (18) consideró que padecer psicosis tóxica con menos de 30 años era un factor de riesgo significativo de progresión a la esquizofrenia. Además, determinó que las personas con psicosis inducida por cannabis que desarrollaron posteriormente esquizofrenia eran significativamente más jóvenes que aquellas que sufrieron conversiones por psicosis tóxica por otras drogas ($p<0,0001$ para el alcohol, $p=0,005$ para los opioides, $p=0,018$ para los estimulantes y $p=0,007$ para el policonsumo).

Asimismo, otro estudio encontró que estos episodios en pacientes menores de 22 años predecían una mayor progresión a un trastorno del espectro de la esquizofrenia ($p=0,04$). En cambio, una edad más tardía del episodio de psicosis inducida por cannabis ($p=0,04$) así como el inicio tardío de su consumo ($p=0,01$) conducían a un pronóstico más favorable en estos pacientes (24). Por otro lado, Arendt et al., 2005

(10) no fijó una edad límite pero determinó una asociación negativa entre tener una mayor edad durante el episodio de psicosis inducida por cannabis y la transición a la esquizofrenia.

Estas tasas elevadas de conversión en aquellos que presentaban un trastorno psicótico inducido por cannabis a edades tempranas podrían relacionarse con la exposición durante un período vulnerable en la adolescencia y la adultez temprana, ya que hay constancia que una edad de inicio más temprana en el consumo del cannabis aumenta la probabilidad de un desarrollo posterior a la esquizofrenia (30). Se ha señalado que los adolescentes entre 15 a 18 años se encuentran en un periodo de vulnerabilidad neurobiológica al cannabis, particularmente para aquellos con un cierto genotipo de predisposición a la psicosis (31). De hecho, se ha observado que la exposición en la adolescencia al cannabis tiene un impacto significativo en el sistema endocannabinoide del cerebro (32), aunque la posibilidad de que este sistema tenga un papel etiológico en el desarrollo de la esquizofrenia merece una mayor investigación (33). Es posible que la aparición de la psicosis inducida por cannabis sea uno de los signos de esta vulnerabilidad (17).

5.3. SEXO

Se ha investigado si el género influye en la conversión diagnóstica en pacientes con un episodio previo de psicosis tóxica por cannabis. Se ha observado una asociación del género masculino en el desarrollo de trastornos del espectro de la esquizofrenia, ya que las tasas de conversión eran mayores en los hombres que en las mujeres, concretamente de un 47,6% en hombres y de un 29,8% en mujeres (10). En el estudio de Alderson et al., 2017 (18) se encontró que los hombres tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollo a un trastorno psicótico primario tras haber padecido un cuadro de psicosis tóxica (Hazard Ratio 1.6 para el sexo masculino; 95% IC 1.3– 2.0, $p < 0.0001$).

Esto quizás pueda deberse a que se ha señalado que los estrógenos son factores protectores contra la aparición de síntomas psicóticos (34). Este factor hormonal se puede explicar por las bajas tasas de recaída en mujeres con esquizofrenia durante el embarazo, donde hay un alto nivel estrogénico, y el aumento de las recaídas durante el postparto y la fase folicular del ciclo menstrual, que coincide con los momentos

donde hay una bajada de los niveles de estrógenos. Sin embargo, si los hombres que consumen drogas y que están en alto riesgo de desarrollar psicosis tienen más probabilidad de ser diagnosticados de esquizofrenia que las mujeres todavía sigue siendo un tema incierto. Además, actualmente no hay constancia si las diferencias de género juegan un papel en la psicosis inducida por sustancias, pero puede ser posible que las mismas reglas se puedan aplicar tanto para la psicosis primaria como para la tóxica (34).

Por otra parte, tanto Caton et al., 2007 (25) como el estudio elaborado en el Hospital de Basurto no obtuvieron diferencias significativas en esta variable ($p=0,469$ en el estudio de Basurto). De igual manera, el estudio finlandés niega que los hombres con un episodio de psicosis inducida por cannabis tengan mayor riesgo de padecer más tarde un trastorno del espectro de la esquizofrenia [HR de 1,09 IC 95% (0,94-1,28); $p=0,252$]. Concretamente, este artículo relacionaba este mayor porcentaje de hombres en las conversiones, a que era más común que estos consumieran drogas y que las cantidades fueran mayores que las empleadas por las mujeres (17).

La dificultad del análisis del género también radica en que numerosos estudios no tenían una muestra de pacientes equitativa entre hombres y mujeres, siendo mucho mayor el porcentaje de hombres que padecían psicosis tóxica que el de mujeres y pudiendo sobreestimar la influencia de esta variable a favor del sexo masculino.

A pesar del sustancial progreso realizado en la última década en dilucidar el papel del género en la dependencia a las drogas y en el desarrollo de los síntomas psicóticos, existe una importante falta de conocimiento de esta variable en la psicosis inducidas por drogas, la cual es en gran parte atribuible a la deficiencia de datos que solo una investigación multidisciplinar e integrada puede realizar (28,34).

5.4. DIAS DE HOSPITALIZACIÓN DEL PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS TÓXICA

El DSM-5 (2) sugiere que cuanto mayor duración del ingreso hospitalario (que sirve como indicador de severidad y de duración de los síntomas psicóticos) mayor probabilidad existe de desarrollar esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En el estudio de Basurto, la duración de la estancia hospitalaria durante el primer episodio

de psicosis tóxica con consumo de cannabis era de 13,73 días en aquellos que sufrieron conversión a un trastorno del espectro de la esquizofrenia y de 10,64 días en los que no sufrieron cambio en el diagnóstico. Estas diferencias no resultaron significativas ($p=0,116$).

Sin embargo, estudios como el de Komuravelli et al., 2011 (22) señalaron que los pacientes con un primer episodio de psicosis tóxica que estaban durante más tiempo ingresados era muy probable que evolucionaran a un trastorno psicótico primario. Asimismo, Crebbin et al., 2009 (20) indicó que aquellos que desarrollaron posteriormente un TEE pasaron significativamente más días hospitalizados que los que no tuvieron dicha conversión diagnóstica (media de días 375.7 comparado con 41.4 días; $p=0,001$). Este hallazgo también fue ratificado por Alderson et al., 2017 (18), quien determinó que una estancia mayor a 14 días duplicaba de manera significativa ($p<0,0001$) las posibilidades de conversión a un trastorno del espectro de la esquizofrenia con respecto a los que tuvieron una hospitalización más breve.

Por otro lado, Niemi-Pinttary et al., 2013 (17), determinó que los ingresos entre 1 a 4 semanas se relacionaban más a menudo con la transición diagnóstica a la esquizofrenia que los ingresos más cortos y más largos a dicho intervalo de tiempo. Estos resultados diferentes a los citados previamente podrían sugerir que esta variable no proporciona una guía clara sobre como reconocer mejor a aquellos pacientes con mayor probabilidad de transición, siendo posible que el análisis de otros factores como el insight, la motivación o la falta de vivienda pudieran tener cierto vínculo en esta cuestión (17). De hecho varios artículos observaron que un mejor insight en los síntomas psicóticos y una menor severidad de estos mejoraban el curso clínico en los pacientes que habían tenido psicosis inducida por drogas (23,25). Sería recomendable que en futuros estudios se añadan y se estudien estas variables para poder determinar la posible influencia que puedan tener en el curso de las psicosis inducidas por drogas.

5.5. ANTECEDENTES FAMILIARES

Como ya se ha explicado previamente, existen ciertos factores genéticos que se relacionan con el desarrollo de un trastorno del espectro de la esquizofrenia. La carga

genética de esta patología puede observarse indirectamente en la historia familiar de enfermedad mental de la muestra a examen.

Un estudio de grandes proporciones que incluía a todas las personas nacidas en Dinamarca entre 1950 y 1990 ($n = 2.310.475$) determinó que los hijos de madres esquizofrénicas tenían un riesgo 5 veces mayor de desarrollar esquizofrenia y 2,5 veces mayor de desarrollar un episodio de psicosis inducida por cannabis (29). Un hallazgo que daba a entender que estas enfermedades presentaban una base hereditaria. Radhakrishnan et al., 2014 (27) alude que la asociación entre el cannabis y la esquizofrenia en los individuos con vulnerabilidad genética (por la base hereditaria observada), puede ser significativamente más fuerte y más específica que la existente en la población general.

Además, este trabajo tiene como objetivo determinar si existían diferencias significativas entre los antecedentes familiares de pacientes con psicosis inducida por cannabis que acabaron evolucionando a un TEE con respecto a los que no tuvieron esta transición diagnóstica. Varios estudios obtuvieron resultados significativos que indicaban que los pacientes con cambio diagnóstico presentaban una mayor proporción de historia familiar de enfermedad mental en comparación con aquellos que no lo tuvieron (30% v. 7%; $p < 0,01$ en el estudio de Caton et al., 2007) (24-25). Por lo cual, este hallazgo sugiere la existencia de una mayor vulnerabilidad genética a padecer trastornos psicóticos primarios en el grupo de individuos que sufren esta cambio diagnóstico en comparación con el grupo que se mantiene estable (25).

No obstante, en el estudio del Hospital de Basurto no se obtuvieron diferencias significativas en esta cuestión ($p=1$). Al contrario de lo que se podía sospechar, había más sujetos con antecedentes familiares en el grupo que se mantuvo estable (13 pacientes) que en el grupo que tuvo la conversión diagnóstica (9 pacientes). Como ya se ha explicado anteriormente, la muestra de sujetos es pequeña y realizar comparaciones con un número pequeño de sujetos puede dar resultados contradictorios y no fiables. Por lo tanto, estos resultados de las variables analizadas en nuestro estudio no son adecuados para sacar conclusiones, teniendo que aumentar el tamaño muestral para poder tener un estudio de mayor calidad.

En general, a pesar de que existen datos escasos y dispares sería recomendable que los médicos atendiesen este indicador al igual que otros como los comentados y realizaran un seguimiento para monitorizar el curso clínico a fin de garantizar la precisión diagnóstica y las prescripciones de tratamiento más adecuadas (25).

En todo caso, la psicosis tóxica es una patología cuyo curso a largo plazo, implicaciones clínicas y su pronóstico siguen siendo un tema poco conocido (20,27), por lo que es necesaria una mayor investigación en esta área para un mejor cuidado y seguimiento de los pacientes que vayan a sufrir este cuadro.

6. LIMITACIONES

Este trabajo presenta una serie de limitaciones. Primeramente, los datos de este estudio se han obtenido de datos administrativos y son por tanto menos fiables que aquellos utilizados mediante instrumentos diagnósticos estandarizados.

El estudio realizado en Basurto es retrospectivo y el número de pacientes reclutados es pequeño por lo que es probable que no se pueda extrapolar a nivel poblacional y sea necesario futuros estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral para un mejor conocimiento de esta área. También, el hecho de que no se pueda atribuir a gran parte de la muestra que sea el cannabis la droga que haya inducido el cuadro de psicosis tóxica, debido al consumo concomitante de otras, impide una buena comparación con los resultados de los artículos revisados. Además, este estudio no ha tenido en cuenta otros detalles como la cantidad, la frecuencia, la duración del consumo de la sustancia o el insight, factores que quizás puedan influir en esta conversión a un trastorno psicótico primario. Por otro lado, este estudio examina solo pacientes admitidos en el hospital, esto por una parte asegura más el diagnóstico, pero se pueden perder muchos pacientes y es por ello que, aparte de que la muestra sea pequeña, no se puedan generalizar los datos obtenidos.

Hay que tener en cuenta que solo se hace referencia a pacientes que vuelven a necesitar un ingreso en Basurto, con lo cual es posible que fuese mayor el número de individuos que sufrieran variación en el diagnóstico ya que puede que existieran pacientes que desarrollaran esta conversión pero que no ingresaron o que el ingreso se produjera en otra unidad de psiquiatría que cubriera otro sector de población.

7. CONCLUSIONES

La psicosis tóxica con consumo de cannabis se trata de un cuadro con un alto porcentaje de evolución posterior a un trastorno del espectro de la esquizofrenia, con cifras que rondan el 30 a un 50% de las conversiones (38,8% en el estudio de Basurto). De acuerdo a los resultados del estudio realizado así como a la bibliografía encontrada, la esquizofrenia es el trastorno del espectro de la esquizofrenia que más frecuentemente se diagnostica en estos pacientes, la cual es una patología crónica y que repercute al funcionamiento social y laboral del que lo sufre. La mayoría de las conversiones a un TEE tras un episodio de psicosis tóxica por cannabis se produjeron durante los primeros años de seguimiento, concretamente alrededor del 73% al 83% se dieron durante los tres primeros. Esto puede resultar útil en la práctica clínica para determinar el periodo de seguimiento más exhaustivo para supervisar si se desarrolla posteriormente un trastorno psicótico primario y así realizar una intervención terapéutica y psicosocial lo más temprana y eficaz posible.

A pesar de que en el estudio de Basurto no se han obtenido diferencias significativas en ninguna de los factores analizados, otros estudios muestran datos contrarios. Por ejemplo, la mayoría de publicaciones señalan que una menor edad de inicio del episodio de psicosis tóxica aumenta significativamente el riesgo de desarrollar un TEE. Este factor se ha relacionado con el hecho de que los más jóvenes se encuentran en un periodo de vulnerabilidad neurobiológica al cannabis y que esta psicosis tóxica pueda corresponderse como una manifestación de dicha vulnerabilidad. También, un mayor tiempo de ingreso, antecedentes familiares y el género masculino se ha asociado con esta evolución. Sin embargo, los resultados de los estudios son bastante limitados y dispares en el análisis de estas variables sin poder afirmar actualmente que constituyan un factor de riesgo de progresión a un TEE.

Este es un campo de prevención o minimización de daños que actualmente puede requerir de una atención especial. Siguen quedando muchas incógnitas en este tema y es un área interesante para futuras investigaciones y poder esclarecer la implicación de estos factores y otros como el insight, la frecuencia y cantidad consumida de cannabis en la evolución a un TEE en este tipo de pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002. Psychiatry [cited 2009 Jul 06]; [aprox. 1 p.]. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D011570> MESH Unique ID: D011570.
2. Asociación Americana de Psiquiatría (APA). DSM-5 guía de uso, 5th ed. Washington, DC: Médica Panamericana; 2013.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Sinopsis de psiquiatría. Ciencias del comportamiento/Psiquiatría clínica. 11ª ed. Barcelona; Wolters Kluwer; 2015.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Centro de prensa: nota descriptiva N°397. [Actualizado 2016 Abr]. Esquizofrenia; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>.
5. Vallejo J, Leal C. Tratado de Psiquiatría. 1ª ed. Madrid: Marbán; 2012.
6. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-7.
7. Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:1.
8. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep*. 2014;1(2):115-28.
9. Navarro M, Ladero JM, Martín del Moral M, Leza JC. Cannabis (II). Dependencia. Complicaciones orgánicas y psiquiátricas. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, coordinadores. *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. 3ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 329-45.
10. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br. J. Psychiatry*. 2005; 187(6):510–5.

11. McHugh MJ, McGorry PD, Yung AR, Lin A, Wood SJ, Hartmann JA, Nelson B. Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med*. 2017;47(4):616-26.
12. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187-94.
13. Kirkbride JB, Croudace T, Brewin J, Donoghe K, Mason P, Glazebrook C, et al. Is the incidence of psychotic disorder in decline? Epidemiological evidence from two decades of research. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1255-64.
14. Degenhardt L, Roxburgh A, McKetin R. Hospital separations for cannabis- and methamphetamine-related psychotic episodes in Australia. *Med J Aust*. 2007;186(7):342-5.
15. Fraser S, Hides L, Philips L, Proctor D, Lubman DI. Differentiating first episode substance induced and primary psychotic disorders with concurrent substance use in young people. *Schizophr Res*. 2012;136(1-3):110-5.
16. EI Serafi D, Hewedi D. Clinical profile of cannabis-induced psychosis in comparison to schizophrenia. *MECPsych*. 2014;21:230-36.
17. Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):94-9.
18. Alderson HL, Semple DM, Blayney C, Queirazza F, Chekuri V, Lawrie SM. Risk of transition to schizophrenia following first admission with substance-induced psychotic disorder: a population-based longitudinal cohort study. *Psychol Med*. 2017;47(14):2548-55.
19. Sara GE, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, Hall WC. The impact of cannabis and stimulant disorders on diagnostic stability in psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):349-56.
20. Crebbin K, Mitford E, Paxton R, Turkington D. First-episode drug-induced psychosis: a medium term follow up study reveals a high-risk group. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2009;44 (9):710-5.

21. Weibell MA, Joa I, Bramness J, Johannessen JO, McGorry PD, Ten Velden Hegelstad W, et al. Treated incidence and baseline characteristics of substance induced psychosis in a Norwegian catchment area. *BMC Psychiatry*. 2013;13:319.
22. Komuravelli A, Poole R, Higgs R. Stability of the diagnosis of first-episode drug induced psychosis. *Psychiatrist*. 2011; 35 (6): 224–7.
23. Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, et al. Predictors of psychosis remission in psychotic disorders that co-occur with substance use. *Schizophr Bull*. 2006; 32(4): 618-25.
24. Shah D, Chand P, Bandawar M, Benegal V, Murthy P. Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*. 2017;30:180-4.
25. Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, Drake RE, Dominguez B, First MB, et al. Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:105-11.
26. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas 2017: Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2017.
27. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. *Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis*. *Front Psychiatry*. 2014;5:54.
28. Alharbi F, El-Guebaly N. *Cannabis and Amphetamine-type Stimulant-induced Psychoses: A Systematic Overview*. *Addict Disord Their Treat*. 2016;15(4):190-200.
29. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. *Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1269-74.
30. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. *Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders*. *J. Psychopharmacol*. 2012;26:177–88.

31. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. *Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction.* Biol Psychiatry. 2005;57(10):1117-27.
32. Hurd YL, Michaelides M, Miller ML, Jutras-Aswad D. *Trajectory of adolescent cannabis use on addiction vulnerability.* Neuropharmacology. 2014;76:416-24.
33. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M. *What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis?* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2013;162(Pt B):661-70.
34. Mendrek A, Fattore L, Ersche KD. *Sex differences in drug-induced psychosis.* Curr. Opin. Behav. Sci. 2017;13:152–7.