

Consumo de cannabis y riesgo de efectos psicóticos o sobre la salud mental afectiva: una revisión sistemática

¹Theresa H M Moore, ^{1,3}Stanley Zammit, ¹Anne Lingford-Hughes,
⁴Thomas R E Barnes, ⁵Peter B Jones, ²Margaret Burke, ¹Glyn Lewis

¹Unidad Académica de Psiquiatría y ²Departamento de Medicina Social, Universidad de Bristol, Bristol, RU

³Departamento de Psicología Médica, Universidad de Cardiff, Cardiff, RU

⁴Departamento de Psicología Médica, Universidad Imperial, London, RU

y ⁵Departamento de Psiquiatría, Universidad de Cambridge, Cambridge, RU

Sumario: Al no estar claro si el cannabis puede ocasionar síntomas psicóticos o afectivos que persisten más allá de la intoxicación transitoria nos proponemos revisar de manera sistemática la evidencia relacionada con el consumo de cannabis y la aparición de efectos psicóticos o de salud mental afectiva. *Métodos:* Búsqueda en Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, ISI Web de Conocimiento, ISI Procedimientos, ZETOC, BIOSIS y MEDCARIB desde sus inicios hasta septiembre de 2006; búsqueda en la bibliografía de los estudios seleccionados para la inclusión y contactos con expertos. Se incluyeron 35 estudios de 4804 referencias con la condición de que fueran longitudinales y basados en la población. La extracción de datos y la evaluación de la calidad se hicieron de manera independiente y por duplicado. *Hallazgos:* Había un incremento de riesgo de cualquier efecto psicótico en individuos que habían consumido cannabis alguna vez (odds ratio ajustado acumulado = 1.141 IC 95% 1,20-1,65). Los hallazgos fueron consistentes con un efecto dosis-respuesta, con un mayor riesgo para las personas que consumían cannabis con mayor frecuencia. (2·09, 1·54-2·84). Los resultados de los análisis restringidos a los estudios de trastornos psicóticos clínicamente más relevantes fueron similares. Se examinaron separadamente los efectos de depresión, pensamientos suicidas y ansiedad. Los hallazgos para estas consecuencias fueron menos consistentes, y se hicieron menos intentos para obtener explicaciones no-causales que para la psicosis. Existía un importante efecto de confusión tanto para las consecuencias psicóticas como para las afectivas. *Interpretación:* La evidencia es coherente con la visión de que el cannabis aumenta el riesgo de efectos psicóticos independientemente de los efectos confundidores y transitorios de la intoxicación, aunque la evidencia para los efectos afectivos es menos fuerte. Es improbable resolver con más estudios longitudinales como los revisados aquí la incertidumbre acerca de si el cannabis produce psicosis. Sin embargo, nosotros concluimos que hay suficientes evidencias para advertir a los jóvenes de que el consumo de cannabis puede incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad psicótica en una etapa posterior de su vida.

Introducción

El cannabis o marihuana, es la sustancia ilegal más consumida en la mayoría de los países, incluyendo Reino Unido y USA.¹⁻⁸ Actualmente, alrededor de un 20% de jóvenes reporta el consumo de cannabis al menos una vez por semana o consumo regular (consumo > 100 ocasiones).^{4,5} El consumo ha crecido particu-

larmente en el inicio de la adolescencia, cuando el cerebro en desarrollo puede ser especialmente susceptible a exposiciones medioambientales.⁶ Estudios experimentales⁷⁻¹⁰ y estudios de consumidores¹¹⁻¹³ proporcionan una firme evidencia de que la intoxicación con cannabis puede producir experiencias psicóticas y afectivas transitorias y normalmente leves. De mayor preocu-

pación son los síntomas crónicos que persisten más allá u ocurren independientemente de los efectos de la intoxicación.

No está claro si el cannabis aumenta la incidencia de síntomas establecidos tales como la esquizofrenia o la depresión pero esta cuestión es importante dado que estos trastornos ocasionan un malestar importante a los individuos, a sus familias y al erario público por los costes de los cuidados de la salud. Es improbable que Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) del consumo médico de cannabis¹⁴ sean de ayuda para responder esta cuestión de la causalidad, dado que hay diferencias sustanciales entre los perfiles farmacocinéticos de tales preparados y los del cannabis consumido como droga recreativa. Los periodos de seguimiento típicamente cortos de los ensayos clínicos también dificultan sustancialmente la interpretación de los resultados.

Las revisiones previas en este campo no han sido muy sistemáticas, han examinado amplios efectos psicosociales más que la enfermedad mental o han incluido datos de estudios transversales.¹⁵⁻¹⁹ Nosotros hemos revisado sistemáticamente estudios longitudinales de consumo de cannabis y los consiguientes efectos psicóticos o de salud mental afectiva y hemos evaluado la fuerza de la evidencia de que el consumo de cannabis y estos efectos están relacionados causalmente.

Métodos

Selección de estudios y recogida de datos

Se incluyeron los estudios si eran longitudinales y basados en la población o estudios caso-control anidados en diseños longitudinales. Excluimos cohortes de personas con enfermedad mental o problemas relacionados con el consumo de drogas, estudios de poblaciones carcelarias y ECAs de cannabis para uso médico.¹⁴

Los resultados diagnósticos para psicosis incluyeron: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, esquizoaectivo o psicótico, psicosis afectiva y no afectiva, psicosis no especificada de otra manera, síntomas psicóticos, delusiones, alucinaciones o trastorno del pensa-

miento. La presencia de delusiones, alucinaciones, o trastorno del pensamiento fue un requisito para todos los efectos de psicosis. El trastorno afectivo, de estado de ánimo o bipolar, los trastornos afectivos no especificados de otra manera, la depresión, la idea de suicidio o intentos de suicidio, la ansiedad, la neurosis y la manía se incluyeron en los efectos afectivos.

Buscamos en las distintas bases de datos desde su inicio hasta el 5 de septiembre de 2006: Medline, Embase, Índice Acumulado de Literatura sobre Salud para Enfermería y Afines (CINAHL) acceso por OVID; PsycINFO acceso por WebSPIRS; ISI Web de Conocimiento, ISI Procedimientos, ZETOC (base de datos Británica de revistas y contenidos de conferencias); BIOSIS en EDINA Ciencias de la Salud en Latinoamérica y el Caribe (LILACS) y en Literatura sobre Ciencias de la Salud del Caribe (MEDCARIB). Buscamos utilizando la entrada “([psicosis o esquizofrenia o sinónimos] o [trastorno afectivo o depresión o sinónimos]) y (cannabis o sinónimos)”, empleando textos de palabras e indexando términos (MeSH) (los detalles completos están disponibles en la web departamental de GL).

La búsqueda se restringió a estudios en humanos pero no se limitó por el idioma o el diseño del estudio. Buscamos la bibliografía de los estudios incluidos y escribimos a expertos en este campo y a investigadores responsables de los estudios para encontrar otros estudios relevantes publicados o no. Examinamos todos los títulos y resúmenes y obtuvimos textos completos de artículos potencialmente relevantes. Trabajando de manera independiente y por duplicado, leímos los artículos y determinamos si cumplían los criterios de inclusión empleando un registro de criterios de elegibilidad (disponible en la web departamental de cada autor). Resolvimos los desacuerdos por consenso y extrajimos datos independientemente y por duplicado.

Evaluamos la calidad de los estudios según como se recogían en cada uno de ellos las explicaciones potenciales no causales, particularmente los sesgos y los factores de confusión. Valoramos la información sobre la estrategia de la muestra, las tasas de respuesta,

las pérdidas de datos, las pérdidas y los intentos de revertir la causalidad inversa, los efectos de la intoxicación y los factores de confusión.

Síntesis de los datos

Cuando se consideró que las características de los estudios eran razonablemente homogéneas, los agrupamos y combinamos los datos en un meta análisis; de lo contrario, presentamos una síntesis relatada de los datos. Combinamos los estudios usando el modelo de efectos aleatorizados de Dersimonian y Laird²⁰ y el comando metan de Stata® (9·0). Cuando los estudios sólo presentaban datos de subgrupos estos se incorporaban como estudios separados. Valoramos la heterogeneidad usando la estadística^{12,21} Se investigó la presencia de sesgos de publicación usando gráficos de embudo y el Test de Egger.²² Un resumen del cumplimiento de las guías MOOSE está disponible en la web departamental de GL.

Papel del patrocinador del estudio

El patrocinador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recogida de datos, el análisis de los datos, la interpretación de los datos o en la redacción del informe. El autor correspondiente tenía acceso completo a todos los datos del estudio y era el responsable final de la decisión de presentarlo para su publicación.

Resultados

Las búsquedas de bibliografías en bases de datos electrónicas, el consejo de los expertos y las búsquedas de las bibliografías de los estudios incluidos y otras revisiones proporcionaron 4804 referencias. Según sus títulos y resúmenes consideramos que 175 (3-6%) de estas referencias contenían potencialmente suficientes detalles como para ser relevantes. Se excluyeron 143 de estas referencias por no ser relevantes una vez leído el artículo completo. Los detalles de los estudios que se excluyeron en esta etapa, incluyendo aquellos que consideramos como casi pérdidas, están disponibles en la web departamental de GL.

Encontramos 11 estudios de psicosis; estos informes presentaban datos de siete estudios de cohorte. Había cinco cohortes basados en población adulta: el estudio Área de Captación Epidemiológica (ECA) de los USA;²⁴ el estudio de Estadios Prematuros de Desarrollo de Psicopatología (EDSP) en Alemania,²⁵ el Estudio Holandés de Salud Mental y Estudio de Incidencia (NEMESIS),²⁶ Estudio Nacional de Morbilidad Psiquiátrica (NMPS) de UK,²⁷ y la Cohorte de Registros Sueca.²⁸⁻³⁰ Había también dos cohortes de nacimiento, de Dunedin^{31,32} y de Christchurch(CHDS)^{33,34} en Nueva Zelanda. Para los registros suecos y las cohortes CHDS, se incluyeron los datos de los informes más recientes en cada caso ya que tenían periodos de seguimientos más largos para cubrir más eventos y tenían análisis más completos para reducir al mínimo la causalidad reversa y los efectos de confusión. La omisión de individuos con esquizofrenia simple no dio resultados diferentes para la esquizofrenia en el estudio de registros sueco (Zammit S, no publicado). Sin embargo, no se incluyeron los resultados de la psicosis no esquizofrénica de esta cohorte, debido a que los códigos diagnósticos que se usaron incluían potencialmente a muchas personas sin psicosis según como se define en este estudio.

Tres de los estudios elegidos examinaron los trastornos psicóticos que se definieron como: la presencia de síntomas psicóticos con evidencia concomitante de funcionamiento limitado (Dunedin,³¹ NEMESIS,²⁶ y los registros Suecos²⁹) y seis estudios utilizaron los efectos más amplios de los síntomas psicóticos, sin el requisito de funcionamiento limitado (CHDS,³⁴ Dunedin,³¹ ECA,²⁴ EDSP,²⁵ NEMESIS²⁶ y NMPS²⁷

Para los resultados afectivos, se identificaron 24 informes de 15 cohortes de estudios: dos cohortes de nacimiento de Nueva Zelanda (CHDS³⁵⁻³⁷ y Dunedin^{31,32,38}); seis cohortes basadas en población adulta de USA (Berkeley,³⁹ ECA^{40,41} y estado de NY^{42,43}) y RU (NMPS [Haynes J, Universidad de Bristol, comunicación personal]), Australia (Servicio de Salud Mental de Northern Rivers, NoRMHS⁴⁴), y Colombia,⁴⁵ y siete cohortes basadas en población escolar de Australia (Victoria⁴⁶) y USA (AddHealth,^{47,48} Baltimore,⁴⁹

Fig.1. Estudio (síntoma de psicosis)

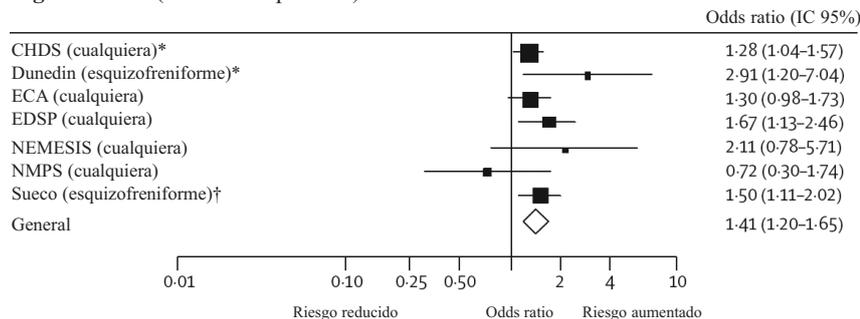


Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para cualquier efecto de psicosis en relación con cualquier consumo de cannabis en estudios individuales. En todos los estudios la exposición fue el consumo de cannabis en alguna ocasión excepto para el NMPS en el que la medida fue algún consumo en el último año.

*En estos estudios los investigadores proporcionaron datos adicionales^{31,34}

†Los resultados no se alteraron cuando se omitió el 4% de casos con esquizofrenia simple.

Chicago,⁵⁰ escuelas de LA,^{51,52} LAT,⁵³ y escuelas de NY^{54,55}). Se examinaron varios efectos incluyendo depresión (diez estudios), síntomas depresivos (seis estudios), ideas suicidas o intentos de suicidio (seis estudios), trastornos de ansiedad (cinco estudios) y síntomas de ansiedad (un estudio). Identificamos un estudio que tenía datos sobre manía aunque había solo un caso en toda la muestra.⁴⁴

Los resultados de los siete estudios incluidos por psicosis se resumen en la tabla 1 de la web y en la figura 1. No hubo evidencia para apoyar la presencia de sesgos de publicación (Test de Egger, $p=0.48$). Los resultados no ajustados de los estudios reportados, evidenciaron un incremento del riesgo de psicosis en las personas consumidoras de cannabis en comparación con las no consumidoras. Estas asociaciones se reducían, aunque sin embargo persistían, en seis de los estudios tras el ajuste para los factores de confusión.

Se agruparon las estimaciones asumiendo que las medidas de psicosis eran un conjunto de síntomas desde

leves (auto informe de síntomas psicóticos) a graves (diagnóstico clínico de esquizofrenia). Había un incremento del riesgo de efectos psicóticos en individuos que habían consumido cannabis en alguna ocasión (odds ratio ajustado = 1.41, IC = 95% 1.20-1.65; heterogeneidad $p=0.28$; I2 19.2%).

De los seis estudios que habían examinado una tendencia lineal entre las frecuencias de consumo de cannabis^{2,5,26,19,34} o que compararon las categorías de consumos más altas con las más bajas,²⁴⁻²⁷ todos reportaron hallazgos que eran consistentes con un efecto dosis-respuesta. La Figura 2 muestra las asociaciones reportadas por las personas con un mayor consumo de cannabis en comparación con los no consumidores, en cada uno de los estudios en los que los datos estaban disponibles. En el análisis conjunto, había un incremento de efectos psicóticos en individuos que consumían cannabis con más frecuencia. (odds ratio ajustado = 2.09, 1.54-2.84; heterogeneidad $p=0.11$; I2 44.1%).

También examinamos la relación específica entre

Fig.2. Estudio (consumo)

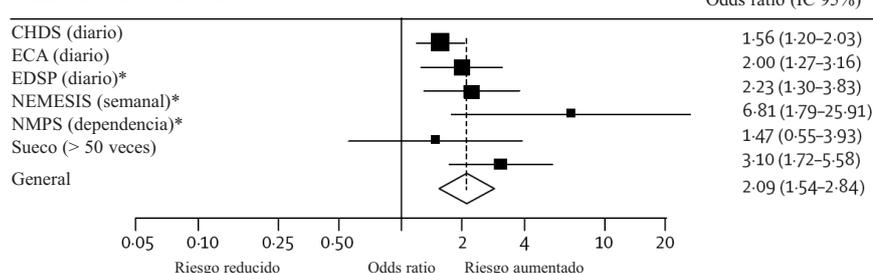


Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para cualquier efecto de psicosis en relación con el consumo más frecuente de cannabis en estudios individuales

*Resultados no ajustados a otros consumos de droga

el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico. La definición más estricta para definir un trastorno psicótico se dio en el Estudio de Registros Sueco²⁹, que reportó un incremento de riesgo de esquizofrenia en los individuos que consumían cannabis. Los estudios de trastorno esquizofreniforme del Dunedin³¹ (los investigadores proporcionaron datos adicionales no estratificados según la edad del primero consumo) y un diagnóstico de trastorno psicótico basado en necesidades del NEMESIS²⁶, también mostraron asociaciones con el consumo de cannabis. Los datos combinados de estos estudios muestran un incremento del riesgo de trastornos psicóticos en individuos que habían consumido alguna vez (odds ratio ajustado = 2·58, 1·08-6·13; heterogeneidad $p=0\cdot0,49$; I2 66·9%).

Repetimos los análisis combinados para el consumo de cannabis más frecuente y para los trastornos psicóticos, pero omitimos los resultados del NEMESIS ya que era el que tenía el mayor efecto sobre la heterogeneidad. En estos análisis de sensibilidad, se mantenía el incremento de riesgo para las personas que consumían cannabis con más frecuencia (odds ratio = 1·92, 1·50-2·47; heterogeneidad $p=0\cdot26$; I2 25·0%), y también el riesgo aumentado de trastornos psicóticos en personas que habían consumido cannabis alguna vez (odds ratio = 1·82, 1·01-3·30; heterogeneidad $p=0\cdot16$; I2 48·3%).

Dos estudios habían examinado los efectos diferenciales del cannabis sobre la psicosis en relación con la edad del primer consumo de esta droga. En el estudio Dunedin, se reportó un efecto más fuerte sobre los síntomas psicóticos para aquellos individuos que habían consumido por primera vez, en oposición a los que los habían hecho más tarde, antes de los 16 años.³¹ Había una evidencia mucho menos consistente para este efecto de la edad, para el trastorno esquizofreniforme aunque los IC fueron muy amplios. En el estudio de registros suecos no hubo evidencia de que el efecto del cannabis sobre el riesgo de esquizofrenia difiriera entre las personas que habían consumido cannabis antes de los 16 y los que lo habían hecho más tarde.³⁰

También se reportaron otras supuestas interaccio-

nes. Así, un estudio más detallado de la cohorte del estudio Dunedin³² describió un fuerte efecto del cannabis sobre el riesgo de trastorno esquizofreniforme en personas homocigóticas para el alelo valina en el Val1580Met en el gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) (odds ratio no ajustado = 10·9, 2·2-54·1) sin efecto aparente en los homocigotos para la metionina (odds ratio no ajustado = 1·1, 0·21-5·4) y un efecto intermedio en los heterocigotos. Esta interacción potencial solamente se observó en personas que habían consumido por primera vez antes de los 18 años, sin evidencia de interacción entre aquellos que la consumieron más tarde.

En el estudio EDSP, el efecto del cannabis sobre las manifestaciones de psicosis fue mayor en los grupos descritos como predispuestos a la psicosis que en los grupos no predispuestos.²⁵ Sin embargo, los individuos con predisposición a la psicosis ya tenían evidencias de rasgos psicóticos en la basal, y por tanto este estudio no examinaba las diferencias de los efectos del cannabis en la incidencia de psicosis entre estos grupos.

Evaluamos la calidad de los estudios incluidos para psicosis. Dado que la causalidad reversa, los efectos de intoxicación y los factores de confusión, podrían haber conducido a una sobreestimación de la verdadera asociación causal entre el consumo de cannabis y la psicosis, evaluamos el grado hasta el cual el potencial de estos efectos se mantenía al mínimo en cada uno de estos estudios. (tabla 1).

Cuatro estudios^{24,26,27,29} excluyeron a participantes que habían experimentado psicosis en la basal. En el estudio de registros sueco,²⁹ la causalidad reversa estaba adicionalmente limitada por el análisis restringido a los pacientes admitidos por esquizofrenia al menos 5 años después del registro; este análisis produjo resultados similares a los análisis principales. Tres estudios^{25,32,34} ajustaron el análisis para los síntomas psicóticos en la basal. Aunque esta acción solventa parcialmente el problema de la causalidad reversa, promedia la asociación entre el cannabis y la incidencia de psicosis con aquella entre el cannabis y los síntomas crónicos o la recaída. En el CHDS,³⁴ los modelos de

Tabla 1. Información sobre las posibles causas alternativas para asociaciones reportadas entre consumo de cannabis y los efectos sobre la psicosis en siete cohortes

	Intento de limitar la causalidad reversa	Intento de limitar los efectos de la intoxicación	Cambio aproximado de OR no ajustado a ajustado (%)*
CHDS ^{33,34†}	Ajustado para síntomas psicóticos en evaluaciones previas y uso de SEM para dirigir la dirección de la causalidad	Uso de SCL-90 para medir los efectos. Esto no permite la identificación de los síntomas causados por la intoxicación por la droga	65% ↓
Dunedin ^{31†}	Ajustado para síntomas psicóticos a la edad de 11 años (las medidas de cannabis a la edad de 15 y 18 años)	Uso de DIS para medir el efecto. Excluidos los síntomas causados únicamente por el consumo de la droga	10% ↓
ECA ²⁴	Excluidas las personas con diagnóstico psicótico en la basal	Uso de DIS para medir el efecto. Excluidos los síntomas causados únicamente por el consumo de la droga	30% ↓
EDSP ²⁵	Ajustado para la predisposición a psicosis medida en la basal	Uso de M-CIDI para medir el efecto. Se afirma que no hubo síntomas debidos al consumo agudo de la droga	15% ↓
NEMESIS ²⁶	Excluidas las personas con síntomas psicóticos en la basal	Uso de M-CIDI para medir el efecto. Excluidos los síntomas causados por el consumo de la droga	50% ↓
NPMS ²⁷	Excluidas las personas con síntomas psicóticos en la basal	Uso de PSQ para medir el efecto. Esto no permite la identificación de los síntomas causados por la intoxicación por la droga	80% ↓
Registros suecos ^{29,30}	Excluidas las personas con diagnóstico psicótico en la basal	Uso del diagnóstico clínico ICD de esquizofrenia como efecto, sugiriendo la improbabilidad de efectos por intoxicación	60% ↓

OR=odds ratio. SEM = Modelo de ecuación estructural. SCL-90 = inventario de síntomas 90. DIS = programa de entrevista diagnóstica. M-CIDI = Versión de Munich del CIDI. CIDI = entrevista diagnóstica compuesta internacional. PSQ = cuestionario para cribaje de psicosis. ICD = Clasificación Internacional de Enfermedades. ↓ = descenso.

*El cambio entre el OR no ajustado y el ajustado para los factores de confusión se calculó como (OR no ajustado-OR ajustado)/(OR no ajustado - 1).

†Los investigadores proporcionaron datos adicionales para permitir la estimación de cambio entre las estimaciones no ajustadas y las ajustadas.

regresión estructural sugirieron que el consumo de cannabis se asociaba significativamente con un incremento consiguiente del riesgo de síntomas psicóticos más que a la inversa.

Los efectos de la intoxicación no se mencionaban específicamente en los informes de los estudios ECA²⁴ y del NEMESIS,²⁶ pero la valoración de los efectos (también usada en el Dunedin³¹ y el EDSP²⁵) instruyó al entrevistador a excluir los síntomas psicóticos que surgían únicamente del consumo de drogas. El cuestionario empleado en el CHDS³⁴ y el NPMS²⁷ no permitía valorar la intoxicación. Sin embargo es probable que

sea muy difícil la exclusión de los efectos de la intoxicación en aquellos que consumen cannabis cada día. En el estudio de registros sueco²⁹, el uso de los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la OMS permite suponer que era improbable la clasificación incorrecta de la psicosis por los efectos de la intoxicación por cannabis; lo mismo es probablemente cierto para el Dunedin, en el que se definía la psicosis por la presencia de síntomas de trastorno esquizofreniforme durante más de un mes.

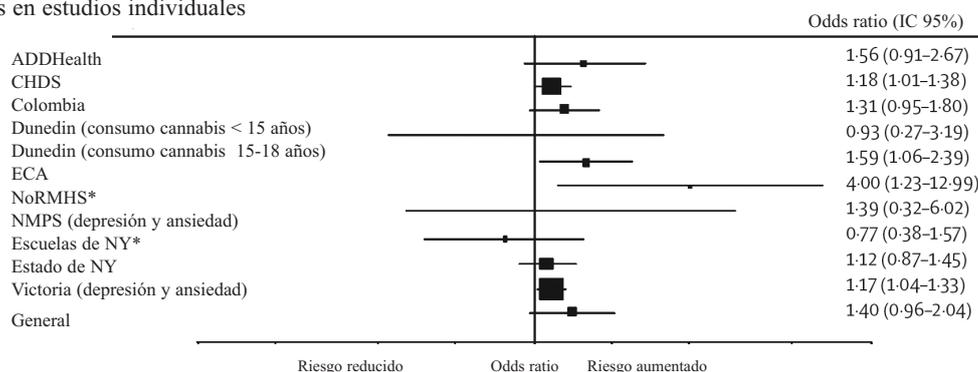
Los estudios recogidos en la tabla 1 se ajustaron para casi 60 factores de confusión, incluidos el consu-

mo de otra droga, los rasgos personales, los marcadores sociodemográficos, la capacidad intelectual y otros problemas de salud mental. En todos los estudios, las estimaciones completamente ajustadas estaban atenuadas en comparación con los resultados no ajustados para un promedio de cerca del 45% (amplitud 10%-80%). En el CHDS el empleo de regresión de efectos fijos para ajustar aún más los factores de confusión no variables no medidos, supuso pocos cambios en los resultados.³⁴ El ajuste para otro tipo de drogas condujo a una atenuación sustancial del efecto en los estudios ECA²⁴ y NEMESIS,²⁶ mientras en el estudio de registros sueco,²⁹ los factores de confusión mas potentes fueron la puntuación del CI, la educación urbana y otros trastornos de salud mental.

La pérdida del seguimiento se produjo entre el 4% y el 32% de las cohortes que incluimos para psicosis. No había datos disponibles sobre pérdidas en el estudio de registros sueco^{26, 34, 29}. Los análisis de sensibilidad de dos de estos estudios,^{26, 34} sugieren que las pérdidas podrían haber tenido pequeños efectos sobre los resultados aunque la reclasificación de lo resultados del NEMESIS no diferenciaba entre las personas con diferentes consumos de cannabis en la basal.

Los efectos sobre la depresión se examinaron en 15 cohortes (tabla 2 de la web). No hubo evidencia para apoyar la presencia de sesgo de publicación (test de Egger, diez estudios $p=0.13$). De los diez estudios que examinaron el diagnóstico de depresión o de puntuaciones de valoración por encima del umbral (figura 3) cinco reportaron evidencia de una asociación con el consumo de cannabis que persistió tras el ajuste.^{31, 37, 40, 43, 46} Sin embargo, en dos de estos^{31, 46} se observaron asociaciones significativas solamente en análisis de subgrupos y en el estudio Dundine³¹ no había medidas basales para explicarlo. Se reportó una débil evidencia en otros dos estudios adicionales^{45, 48} y una asociación observada en el estudio NMPS (Haynes J, comunicación personal) fue eliminada tras el ajuste. En vistas de la heterogeneidad a través de estos estudios en relación a las exposiciones de consumo de cannabis (que incluía consumo en alguna ocasión, consumo frecuente y trastorno por consumo indebido de cannabis) consideramos que no sería apropiado un meta análisis de los datos. Usando valores promedio de estos estudios – un 35% habiendo consumido cannabis alguna vez y un 15% habiendo desarrollado depresión – estimamos que se precisaría una muestra de más de 230 eventos para una potencia del 80%, para detectar un odds ratio para depresión de 1.5 (un efecto mayor del observado en la mayoría de los

Fig.3. Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para cualquier efecto sobre depresión en relación con la exposición a cannabis en estudios individuales



Medidas de los efectos sobre ansiedad: Centro para estudios epidemiológicos (CES-D) puntuación > 22 (AddHealth); Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM; CHDS, Dunedin y Estado de NY); Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (ICD-10; NoRMHS). Síntomas DSM de más de 2 semanas de duración (ECA); programa de entrevista clínica revisada (CIS-R) puntuación ≥ 17 (NMPS, Victoria); cuartil superior de valoración del inventario 90 de síntomas (SCL-90) (Colombia); y puntuación de SCL-90 > media (Escuelas de NY). Datos de un subgrupo del estudio Dunedin se incorporaron en estudio separados. Exposición a cannabis: algún consumo (AddHealth, Dunedin, NMPS); consumo actual (Escuelas NY); consumo menor de una vez por semana en los últimos seis meses (Victoria); consumo al menos una vez al mes (Colombia); frecuencia de uso (tendencia lineal a través de las categorías de frecuencia; CHDS, Estado de NY); trastorno por uso indebido de cannabis (ECA, NoRMHS). Los puntos estimados de odds ratio (cuadrados) no son visibles para los estudios en los que la varianza fue muy alta.

*Los resultados no ajustados se calcularon con los datos de las tablas de los estudios originales.⁴⁴

Fig.4.

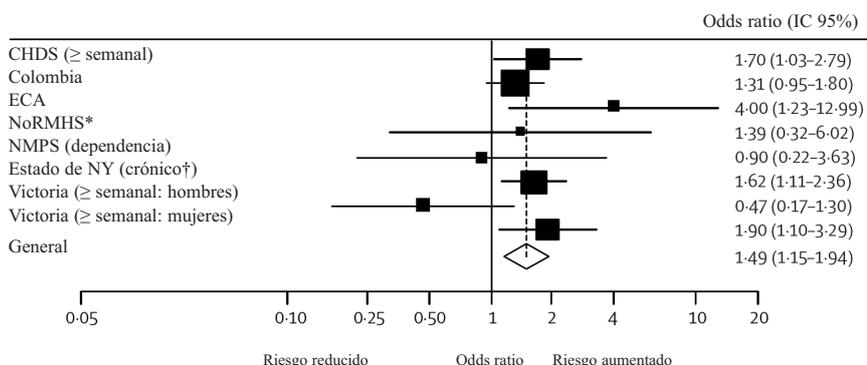


Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para los efectos sobre la depresión en relación con el consumo más frecuente de cannabis en estudios individuales

Medidas de los efectos sobre la depresión: Diagnóstico DSM (CHDS, estado de NY), Diagnóstico ICD-10 (NoRMHS); Síntomas DSM de más de 2 semanas de duración (ECA); puntuación CIS-R ≥ 12 (NMPS, Victoria); y cuartil superior de valoración inventario 90 de síntomas (SCL-90) (Colombia). Datos de un subgrupo del estudio Victoria se incorporaron en estudio separados.

*Los resultados no ajustados se calcularon con los datos de las tablas de los estudios originales.⁴⁴

†Los resultados para la categoría de consumo crónico se calcularon mediante los resultados de la tendencia lineal a través de cuatro categorías de frecuencia de consumo de cannabis.

estudios). Por tanto, cerca de la mitad de los estudios tenían probablemente una potencia insuficiente para observar una asociación de este tamaño.

Seis estudios^{32,38,51-54} de cinco cohortes examinaron los síntomas depresivos en una escala continua. La evidencia de asociación se evidenció en las cohortes de las escuelas Berkeley³⁸ y LA^{51,52} (tabla 2 de la web), sin embargo en el estudio de Berkeley solo se presentaron los resultados no ajustados y la asociación se presentó en los hombres pero no en las mujeres,³⁹ mientras en la cohorte de las escuelas de LA se observó un incremento del riesgo en una etapa inicial del estudio, que no se replicó en una oleada posterior.⁵²

De los estudios que examinaron una tendencia lineal entre las diferentes frecuencias de consumo^{37,41,51,52}

o que compararon grupos de frecuencia más alta con grupos de frecuencia más baja⁴⁶ (Haynes J, comunicación personal), cuatro reportaron hallazgos que fueron consistentes con un efecto dosis-respuesta sobre los resultados en depresión (tabla 2 de la web). La Figura 4 muestra las asociaciones reportadas por los participantes con un consumo de cannabis más frecuente en comparación con los no consumidores, con alguna evidencia para un riesgo aumentado de depresión en un análisis combinado (odds ratio ajustado = 1.49, 1.15-1.94; heterogeneidad $p=0.192$; I² 29.6%).

Siete estudios valoraron la idea de suicidio o el intento de suicidio. Cuatro de estos^{10,37,47,49} reportaron una asociación entre el consumo de cannabis y el incremento de riesgo en un análisis ajustado y uno⁵⁰ mostró una pequeña evidencia de una asociación (figura 5). La

Fig.5.

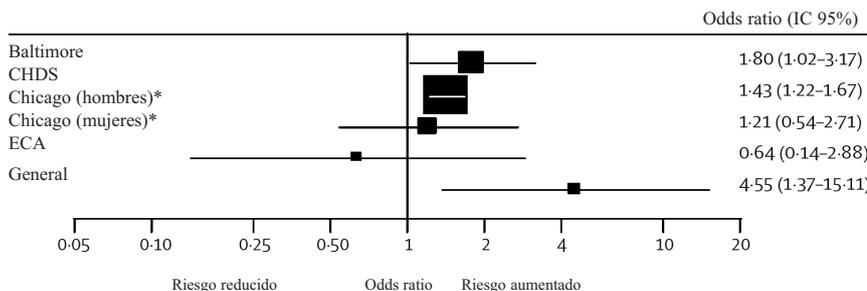


Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para las ideas de suicidio en relación con el consumo de cannabis en estudios individuales

Consumo de cannabis: algún consumo antes de los 16 años (Baltimore); consumo ≥ 40 veces (Chicago); frecuencia de consumo (tendencia lineal a través de las categorías de frecuencia; CHDS); trastorno por consumo indebido de cannabis (ECA).

*Resultados no ajustados; los datos de subgrupos incorporados como estudio separados

Fig.6.

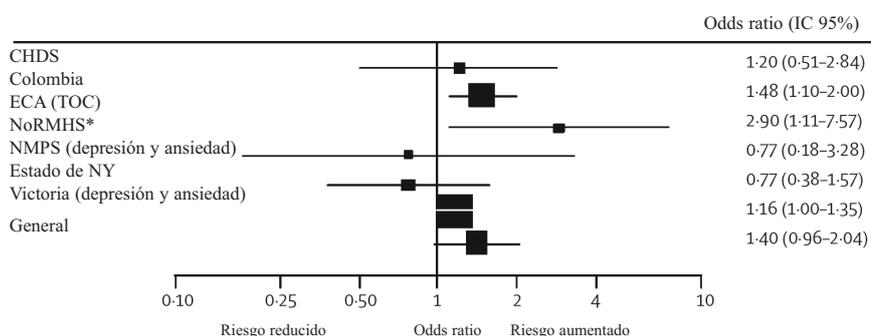


Diagrama de bosque mostrando los odds ratio ajustados y IC 95% para los efectos sobre la ansiedad en relación con el consumo de cannabis en estudios individuales.

Medidas de ansiedad: diagnóstico DSM (CHDS, ECA, Estado de NY); diagnóstico ICD-10 (NoRMHS); puntuación de CIS-R ≥ 12 (NMPS, Victoria); cuartil superior del SCL-90 (Colombia). Consumo de cannabis: consumo en el último año (ECA, NMPS); consumo menor de una vez por semana durante los pasados 6 meses (Victoria); consumo al menos una vez al mes (Colombia); frecuencia de consumo (tendencia lineal a través de las categorías de frecuencia; CHDS, Estado de NY) trastorno por cannabis (NoRMHS), TOC = trastorno obsesivo compulsivo.

*Los resultados no ajustados calculados con los datos de las tablas de los estudios originales.⁴⁴

cohorte de las escuelas de LA reportó un reducido riesgo de intentos⁵¹ pero un riesgo aumentado de idea (tabla 2 de la web).

De los siete estudios que examinaron específicamente los resultados de ansiedad (figura 6),^{35,41,42,44,45,51,52} dos reportaron una asociación con el consumo de cannabis que persistió tras el ajuste para los factores de confusión.^{42,45} En el estudio ECA de trastorno obsesivo-compulsivo se observó una asociación en una muestra pareada, pero hubo poca evidencia para la asociación en el total de la muestra cuando se empleó una análisis incondicional más válido.⁴¹

Diversos estudio reportaron supuestas interacciones. En el estudio del estado de NY⁴³ se sugirió que el riesgo de depresión se incrementaba con una edad más temprana en el inicio del consumo de cannabis; sin embargo, en la cohorte Dunedin no hubo evidencia de un mayor riesgo de depresión en personas que habían consumido antes de los 16 años, en oposición a los que había consumido por primera vez siendo mayores de esa edad.³¹

Hay informes individuales de interacciones entre el consumo de cannabis³⁷ y el género.⁴⁶ Tal como para los efectos sobre la psicosis, en la cohorte del estudio Dunedin se observó una interacción entre el consumo de cannabis y el genotipo COMT para la depresión pero no para la ansiedad.^{3,2}

Evaluamos la calidad de los estudios incluidos para los resultados afectivos, valorando el grado hasta el que se mantenían al mínimo los efectos potenciales de la causalidad reversa, los efectos de la intoxicación y los factores de confusión en cada estudio (tabla 2). Sólo cuatro estudios^{40,41,48} (Haynes J, comunicación personal) excluyeron participantes con síntomas afectivos en la basal. Diez informes^{35,37,38,42,43,45,46,49,51,55} ajustaron los resultados a los valores de la basal en el análisis pero, tal como se ha comentado anteriormente, esto mezcla potencialmente los efectos del cannabis sobre la incidencia de los efectos afectivos, con aquellos de los síntomas crónicos o la recaída. En siete estudios,^{31,39,44,47,50,52,53} no hubo exclusión de individuos afectados o ajuste de las medidas basales en el análisis. Tres estudios de informes de dos cohortes reportaron que el ajuste para las medidas del efecto en la basal afectaba mínimamente a los resultados. Los intentos de excluir los efectos de la intoxicación no se mencionaban explícitamente en ninguno de los 24 estudios, aunque los cuestionarios y las entrevistas usadas en diez de estos estudios, habrían permitido a los evaluadores el excluir los síntomas atribuidos a la intoxicación por la droga.

Se reportaron cerca de 50 factores de confusión diferentes. La mayoría de ellos estaban relacionados con la familia y a las relaciones con semejantes, con los acontecimientos vitales adversos, con la criminalidad, con los problemas de salud mental, con los marcadores

Tabla 2. Información sobre posible causas alternativas para las asociaciones reportadas entre el consumo de cannabis y los efectos afectivos en 15 cohortes.

	Intento de limitar la causalidad reversa	Intento de limitar los efectos de la intoxicación*	Cambio aproximado de OR no ajustado a ajustado (%)†
AddHealth ^{47†}	No reportado. Evaluado pero no excluido o ajustado para comportamiento suicida en la basal	No reportado	Presentados solo los resultados ajustados
AddHealth ^{48‡}	Excluidas las personas con depresión en la basal (puntuación del CES-D por encima del umbral)	No reportado. Usado CES-D para medir el efecto	45% ↓
Baltimore ⁴⁹	Ajustado para depresión infantil a los 8 años	No reportado. Usada la entrevista NIMH para medir el efecto	40% ↓ a 60% ↑
Berkeley ³⁹	No reportado	No reportado. Usado CES-D para medir efectos	Presentados solo los resultados no ajustados
CHDS ³⁵	Ajustado para ansiedad y depresión en la basal	No reportado. Usados DIS y DISC para medir el efecto	50-60% ↓
CHDS ³⁷	Ajustado para ansiedad y depresión en la basal	No reportado. Usados DIS y CIDI para medir el efecto	25% ↓
Chicago ⁵⁰	No reportado	No reportado	Presentados solo los resultados no ajustados
Columbia ⁴⁵	Ajustado para malestar (depresión y ansiedad) en la basal	No reportado. Usado SCL-90 para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
Dunedin ³⁸	Ajustado para trastorno mental en la basal	No reportado. Usados DIS y DISC para medir el efecto	↓93% para todos los trastornos mentales
Dunedin ³¹	No respetado. Cribado pero no excluido o ajustado para depresión en la basal	No reportado. Usado DIS para medir efecto	Presentados solo los resultados ajustados
ECA ⁴¹	Excluidas las personas con historia de TOC en la basal	No reportado. Usado DIS para medir el efecto	215% ↓
ECA ⁴⁰	Excluidas las personas con algún síntoma de depresión DSM-III-R > de 2 semanas a lo largo de su vida	No reportado. Usado DIS y síntomas presentes la mayoría de días durante > 2 semanas	10% ↓
LA schools ⁵¹	Ajustado para malestar emocional previo incluyendo depresión	No reportado. Usados CES-D y HSC para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
LA schools ⁵²	No reportado	No reportado. Usado CES-D para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
LAT ⁵³	No reportado. Evaluado pero no excluido o ajustado para síntomas depresivos en la basal	El ajuste para el consumo de cannabis en el efecto no modificó los resultados. Usados CES-D y HSC para medir el efecto	Presentados solo los resultados no ajustados
NoRMHS ⁴⁴	No reportado. No excluyó o ajustó para medidas basales	No reportado. Usado CIDI para medir el efecto	Presentados solo los resultados no ajustados
NMPS§	Excluidas las personas con CIS-R basal ≥ 12. Ajustado para CIS < 12	No reportado. Usado CIS-R para medir el efecto	80-100% ↓
NY schools ⁵⁴	Nosotros calculamos los resultados con exclusión de las personas con síntomas depresivos en la basal	No reportado. Usado SCL para medir el efecto	Presentados solo los resultados no ajustados

	Intento de limitar la causalidad reversa	Intento de limitar los efectos de la intoxicación*	Cambio aproximado de OR no ajustado a ajustado (%)†
NY schools ⁵⁵	Ajustada por puntuación de depresión en la basal	No reportado. Usado HSC para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
NY state ⁴²	Ajustado para depresión y ansiedad previa	No reportada. Usado DISC para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
NY state ⁴³	Ajustado para depresión previa	No reportada. Usado CIDI para medir el efecto	Presentados solo los resultados ajustados
Victoria ⁴⁶	Ajustado para depresión y ansiedad previa	No reportada. Usado CIS-R para medir el efecto	Hasta 40% ↓

OR= odds ratio. CES-D = escala de depresión del Centro para estudios epidemiológicos. DIS = programa de entrevista diagnóstica. CIDI = entrevista diagnóstica compuesta internacional. SCL-90 = inventario 90 de síntomas. TOC = trastorno obsesivo compulsivo. DSM-III-R = Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición, revisada. CIS-R = programa de entrevistas clínicas, revisado. HSC = lista de síntomas de Hopkins. ↓ descenso. ↑ incremento.

*DIS, DISC y CIDI permiten potencialmente la exclusión de los efectos de la intoxicación.

† El cambio entre el OR no ajustado y el ajustado para los factores de confusión se calculó como (OR no ajustado – OR ajustado)/(OR no ajustado -1).

‡ Los investigadores proporcionaron datos adicionales sobre las estimaciones no ajustadas y ajustadas.

§ Haynes J, comunicación personal.

sociodemográficos y con el consumo de otras drogas. Cinco estudios^{39,44,50,53,54} presentaron únicamente resultados no ajustados, mientras uno⁵⁵ no mencionaba los ajustes realizados para los factores de confusión.

Para seis de los ocho estudios en los que se presentaban tanto los resultados no ajustados como los ajustados, el ajuste condujo a una atenuación de las asociaciones con el consumo de cannabis con un rango de reducción entre el 10% y el 100%. En el CHDS, los ajustes para un conjunto detallado de factores de confusión eliminaron razonablemente las asociaciones fuerte con la depresión, la ansiedad y la idea de suicidio,³⁵ aunque las asociaciones para la depresión se mantuvieron tras el ajuste en un seguimiento más largo de esta cohorte.³⁷ En un estudio de la cohorte de Dunedin,³⁸ el ajuste para un conjunto más extenso de factores de confusión que en un informe más reciente,³¹ redujo la asociación entre el consumo de cannabis y todos los trastornos mentales en un 90%, sin embargo, no se presentaron los efectos específicamente para los resultados afectivos. En el estudio Baltimore, se observó tras el ajuste tanto un incremento en el tamaño del efecto de la idea de suicidio como una atenuación de la asociación con los intentos de suicidio.⁴⁹

Las pérdidas de estos estudios incluidos para los resultados afectivos fueron desde un 4% a un 70% con

una media del 20%.; en dos estudios no se reportaron las pérdidas en el seguimiento^{39,45}. El trastorno por consumo de cannabis en la basal se asociaba con un incremento de pérdidas en el NoRMHS, aunque el cambio en los análisis para tener esto en cuenta reflejó pocas diferencias en los resultados. Las pérdidas se asociaron con el consumo de alcohol en la basal y con pensamiento desorganizado en los estudios de escuelas de LA,⁵² pero no se asoció con consumo de drogas en la basal en el estudio LAT.⁵³ Sin embargo, en el estudio ECA los individuos tanto con depresión en la basal como con consumo indebido de cannabis, tenían más probabilidad de estar disponibles para el seguimiento.⁴⁰

Discusión

Encontramos un incremento consistente en la incidencia de efectos sobre la psicosis en las personas que habían consumido cannabis. No hubo evidencia estadística de sesgo de publicaciones aunque este hallazgo se basaba sólo en siete estudios. El análisis combinado reveló un incremento del riesgo de psicosis de cerca de un 40% en los participantes que habían consumido cannabis alguna vez. Sin embargo, los estudios tendían a reportar mayores efectos para el consumo más frecuente, con la mayoría de los estudios mostrando un incremento del riesgo entre el 50% y el 200% para los

participantes con un consumo más elevado. Se observó un efecto dosis-respuesta en todos los estudios que examinaron la relación con el incremento del consumo de cannabis. Sólo tres estudios^{26,29,31} examinaron los trastornos psicóticos como una consecuencia; la presencia de funcionamiento limitado convierte a estos estudios en útiles para la práctica clínica. Los resultados de estos estudios fueron también consistentes con un incremento del riesgo en personas que consumidoras de cannabis.

Los estudios incluidos en el análisis combinado emplearon diferentes métodos para medir la exposición al cannabis y para valorar los efectos. Por ejemplo, el uso del inventario 90 de síntomas de valoración (SCL-90) en el estudio CHDS,³⁴ podría haber conducido a la inclusión de participantes sin síntomas psicóticos tal como se definen en esta revisión. Esta heterogeneidad se reflejaba en los altos valores de I² para algunos de los resultados combinados. No están claras las características del NEMESIS²⁶ que ocasionaron que este estudio incrementara la heterogeneidad entre los estudios hasta un punto más allá que los otros estudios, pero la heterogeneidad decreció cuando se omitió este estudio del análisis de sensibilidad incluso aunque los resultados fueran en gran parte similares.

Los argumentos acerca de que un consumo más precoz de cannabis puede tener efectos más dañinos son poderosamente intuitivos pero no hay una evidencia consistente que soporte esta idea. El riesgo aumentado de psicosis en consumidores de cannabis desde una edad más temprana observado en la cohorte Dundine podría indicar una mayor exposición acumulada al cannabis más que un periodo más sensible a la exposición.³¹ En el estudio de registros sueco, en el que se examinaba la exposición acumulada al cannabis, no se observó diferencia en el riesgo en relación con la edad del primer consumo.³⁰ De forma similar, la evidencia para la modificación del efecto entre el consumo de cannabis y la variación del COMT sobre el riesgo de psicosis es muy débil: este efecto sólo se observó en un subgrupo de personas de la cohorte del Dundine,³² y la evidencia para tal interacción en un entorno experimental se observó tam-

bién únicamente en un subgrupo de participantes.⁵⁶

Casi todos los estudios reportaron un incremento del riesgo de efectos afectivos en las personas que consumían cannabis, aunque los CI eran generalmente consistentes con efectos nulos. Sin embargo, los tamaños de los efectos eran pequeños y muchos estudios eran probablemente poco potentes. Por ejemplo, los odds ratio para la depresión iban desde 1.3 a 1.6 para las categorías de exposición mayor de consumo semanal o mensual de cannabis con una excepción (el estudio ECA de trastorno por uso indebido de cannabis).⁴⁰

Una asociación vista en un estudio observacional no refleja necesariamente una relación causal. Dado que la mayoría de los estudios excluyen a las personas con psicosis en la basal, es improbable que las asociaciones observadas reflejen la causalidad reversa. Sin embargo, la mayoría de los estudios para efectos afectivos no enfocan adecuadamente el problema de la causalidad reversa como una posible explicación alternativa para cualquier asociación observada. Había evidencia de factores de confusión para cannabis y psicosis, pero las asociaciones persistieron en casi todos los estudios incluso tras el ajuste de una extensa lista de variables, incluyendo los marcadores de alteraciones premórbidas que se observan normalmente en pacientes con esquizofrenia. Todos los estudios que reportaron una asociación para psicosis los ajustaron para el consumo de otra droga, aunque dos de los estudios no hicieron ajustes para el consumo de alcohol^{36,51} Además, tres estudios^{25,26,31} para psicosis no hicieron ajustes para otros trastornos de salud mental en la basal, y es poco probable que las medidas de los trastornos ajustados para los otros estudios^{24,24,29,34} hayan capturado con precisión todos los síntomas de salud mental en la basal, dada la variedad de herramientas de valoración empleadas.

Los factores de confusión residuales para este u otros factores no pueden ser nunca eliminados de los estudios observacionales. Los ajustes para los factores de confusión en los estudios de efectos afectivos, parecían ser más importantes que en los estudios de efectos psicóticos y en algunos estudios tales ajustes explicaron

toda la asociación observada. Había también más variación para los efectos afectivos que para la psicosis, con aumentos en las estimaciones no ajustadas reportadas en dos estudios.^{43,49} Además, aproximadamente la mitad de los estudios no hicieron ajustes para el consumo de alcohol o de otra droga. Los factores de confusión parecen tener más probabilidad de explicar la asociación reportada entre el cannabis y los efectos afectivos que entre el cannabis y la psicosis.

La mayoría de estudios sobre la psicosis, hicieron algún intento para reducir la posibilidad de que el efecto examinado fuera debido directamente al efecto de la intoxicación por cannabis, aunque esto puede ser difícil de valorar en personas que consumen cannabis frecuentemente. Un mal diagnóstico por intoxicación por cannabis era improbable en el estudio de registros suecos,²⁹ en el que el resultado era el ingreso en el hospital por esquizofrenia o en la cohorte Dundine,³¹ en el que el efecto era la presencia de síntomas de esquizofrenia durante más de 1 mes. Las posibilidades de intoxicación y los efectos de la abstinencia no se consideraban en ninguno de los estudios de los efectos afectivos, aunque ambos pueden ser ocasionados por el consumo de cannabis.^{7,57}

Nosotros esperaríamos que tanto los factores de confusión como la intoxicación ocasionaran un incremento en la asociación observada. Sin embargo, también podría haberse dado la infravaloración de los resultados. La medida del consumo de cannabis es especialmente difícil ya que hay, obviamente, una gran variedad de concentraciones de cannabinoides disponibles biológicamente, provenientes de diferentes fuentes de cannabis y de diferentes maneras de consumirlo; los auto informes de frecuencia de consumo también predisponen al error. Tal mala clasificación, si aleatoria, haría normalmente más difícil la detección de una asociación. Sin embargo, la mala clasificación diferencial podría llevar a sobreestimar la asociación. Por ejemplo, el consumo de estimulantes es más frecuente en las personas que consumen cannabis que en aquellos que no hacen, por lo que un informe a la baja del consumo de estimulantes podría afectar diferencialmente los resultados para los consumidores de cannabis.

En las cohortes de estudios las pérdidas son más probables en personas con consumo de drogas y en aquellos que desarrollan problemas de salud mental que en otros participantes.^{54,59} La evidencia de este patrón de pérdidas se presentó en el NoRMHS⁴⁴ y los estudios escolares de LA.⁵² En el estudio ECA,⁴⁰ los participantes con depresión en la basal tenían mayor probabilidad de permanecer en el estudio, aunque se desconoce el patrón de pérdidas en relación con la incidencia de depresión. No está claro hasta que punto ese sesgo afectaría a los resultados, aunque los modelos de pérdidas en los estudios CHDS,³⁴ NEMESIS,²⁶ y NoRMHS⁴⁴ sugieren que el sesgo causado por la pérdida tenía poco efecto sobre los hallazgos generales.

Las estimaciones recientes de la proporción de adolescentes y adultos jóvenes en el Reino Unido que han consumido cannabis alguna vez están alrededor del 40%.² Si haber consumido alguna vez cannabis aumenta el riesgo de un efecto psicótico entre 1 y 4 veces (tal como sugiere el análisis combinado) podemos estimar que cerca del 14% (IC 95% 7-19) de los actuales efectos psicóticos en pacientes jóvenes en el RU no ocurrirían si no se consumiera cannabis. Sin embargo, tales estimaciones están fuertemente basadas en la asunción de que la asociación entre el consumo de cannabis y la psicosis es causal y que el riesgo relativo combinado es una estimación precisa de este efecto causal.

Las tendencias proyectadas a lo largo del tiempo para la incidencia de esquizofrenia no tienen tendencias paralelas en el consumo de cannabis y este aparente no apareamiento se ha usado como un argumento contra los efectos causales.⁶⁰ Sin embargo, otras proyecciones sugieren que el desfase y una falta de datos fiables de la incidencia podría significar que los cambios en la incidencia de esquizofrenia aún no son completamente aparentes.⁶¹

Incluso hallazgos aparentemente consistentes de estudios observacionales no han sido confirmados, en ocasiones, por ECAs.⁶² Sin embargo, en algunas ocasiones los ECAs no son fiables y la confianza debe ponerse en la interpretación de los resultados desde la mejor evidencia disponible de los estudios observacionales.⁶⁸

Las secuelas neurobiológicas del consumo de cannabis, incluyendo la actividad modulada de las neuronas dopaminérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas,⁶⁴⁻⁶⁶ son consistentes con las anomalías descritas en personas con trastornos psicóticos.⁶⁷ Además, la evidencia de que en estudios experimentales⁷⁻¹⁰ el cannabis puede producir, transitoriamente, síntomas psicóticos y alteraciones del estado de ánimo, brinda soporte a una explicación causal para la asociación entre el consumo de cannabis y los trastornos crónicos psicóticos y afectivos.

No estamos informados de otras revisiones sistemáticas enfocadas a la relación entre el cannabis y los efectos afectivos. Una revisión sistemática anterior sobre el consumo de cannabis y la psicosis, incluyó estudios transversales y no tuvo en cuenta la calidad del estudio.¹⁹ Otra revisión sistemática examinó efectos psicosociales más amplios,³⁸ pero la falta de su enfoque específico hacia los efectos psicóticos o afectivos significó que las explicaciones para las asociaciones no pudieran examinarse con detalle. Meta análisis previos de revisiones, tanto sistemáticas³⁹ como narrativas^{15,17} (tabla 3) han incluido datos de estudios transversales o

Tabla 3. Resumen de revisiones sistemáticas publicadas o revisiones narradas con meta análisis

	Tipo de revisión	Métodos	Estudios incluidos en la revisión	Meta análisis
Simple y col. ¹⁹	Revisión sistemática de consumo de cannabis y psicosis	La estrategia de búsqueda especificó las bases de datos, los términos empleados para la búsqueda y las fechas. Explicados los criterios para la inclusión de estudios. No evaluó la calidad de los estudios. No proporcionó declaración sobre el cumplimiento de las guías de Moose	Estudios transversales y longitudinales de grupos de alto riesgo	Incluidos datos transversales y longitudinales Los resultados de este meta análisis no son consistentes con nuestros resultados; sin embargo, el uso en este meta análisis de estimaciones no ajustadas y la combinación de los efectos para el consumo en alguna ocasión con los de la dependencia, hacen difícil la comparación directa con nuestros hallazgos.
McLeod y col. ¹⁸	Revisión sistemática del consumo de cannabis y otras drogas ilegales y daño psicológico y social	La estrategia de búsqueda especificó las bases de datos, los términos empleados para la búsqueda y las fechas. Explicados los criterios para la inclusión de estudios. Evaluó la calidad de los estudios. No proporcionó declaración sobre el cumplimiento de las guías de Moose	Estudios longitudinales. Examinó diversos efectos psicosociales, uno de los cuales era los problemas psicológicos	Ninguno
Arseneault y col.	Revisión narrativa de cannabis y psicosis	La estrategia de búsqueda especificó las bases de datos, pero no los términos empleados para la búsqueda ni las fechas. Explicados los criterios para la inclusión de estudios. No describió los métodos empleados para evaluar la calidad de los estudios. No proporcionó Declaración sobre el cumplimiento de las guías de Moose	Estudios longitudinales y transversales, aunque los resultados se reportaron separadamente	El meta análisis era sólo de los estudios longitudinales. Incluía la duplicación del estudio de registros sueco y de un estrato de datos del subgrupo del estudio Dunedin. La combinación de los efectos para el consumo en alguna ocasión con los de la dependencia, hacen difícil la comparación con nuestros hallazgos
Henket y col. ¹⁷	Revisión narrativa de cannabis y psicosis	No describió la estrategia de búsqueda. No expuso los criterios para la inclusión de estudios. No describió los métodos usados para valorar la calidad de los estudios	Transversales y longitudinales	Incluidos datos transversales y longitudinales. La combinación de los efectos para el consumo en alguna ocasión con los de la dependencia hacen difícil la comparación con nuestros hallazgos

usaron resultados no ajustados,¹⁹ y combinaron los efectos del consumo de cannabis en alguna ocasión con los de la dependencia.^{15,17,19} Como sería de esperar, todos reportan mayores efectos que los observados en este estudio aunque la comparación de estos efectos con nuestros hallazgos es difícil.

Hay problemas potenciales con los meta análisis de datos observacionales.⁶⁸ Sin embargo, aplicamos métodos robustos para identificar tantas publicaciones como pudimos e intentamos interpretar los hallazgos tan adecuadamente como fue posible, incluyendo una crítica minuciosa de estudios individuales y haciendo una valoración extensa de las explicaciones alternativas para las asociaciones reportadas.

Incluso si los métodos de los futuros estudios longitudinales son más robustos, estos estudios tendrán las mismas probabilidades de encontrar las mismas limitaciones que los expuestos aquí. Sin embargo, la mejora en la medida de la exposición al cannabis y la eliminación de los efectos de la intoxicación puede reducir alguna de las incertidumbres. Los modelos animales de los efectos a largo plazo del cannabis sobre los dominios neuropsicológicos relevantes para los estados psicóticos o afectivos, también podrán mejorar el conocimiento.⁶⁹ Se necesitan estudios adicionales para establecer si el cannabis es más perjudicial en los grupos de menor edad y si el riesgo está modificado por la genética u otros factores. La cuestión de si el cannabis ocasiona trastornos psicóticos o afectivos es quizás la peor para ser respuesta, porque será difícil de contestar con alguna certeza. Lo que es más pertinente es si la evidencia actualmente disponible puede justificar implicaciones políticas, tales como campañas de educación para alertar a la gente de los posibles riesgos asociados al cannabis.

En conclusión, hemos descrito una asociación consistente entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos, incluyendo trastornos psicóticos incapacitantes. La posibilidad de que esta asociación sea ocasionada por factores de confusión o sesgos no puede eliminarse y estas incertidumbres tienen pocas probabilidades de ser resueltas en un futuro inmediato. A pesar

de la inevitable incertidumbre, los responsables de políticas necesitan proveer al público con consejos sobre esta droga de consumo masivo. Creemos que ahora hay evidencia suficiente para informar a la gente de que el consumo de cannabis puede incrementar el riesgo de desarrollar con el tiempo una enfermedad psicótica. La evidencia de que el consumo de cannabis conlleva efectos afectivos es menos fuerte que para la psicosis, pero suficiente como para preocuparse. Aunque es probable que el riesgo de un individuo de padecer trastornos psicóticos crónicos como la esquizofrenia, incluso en aquellos que consumen cannabis regularmente, sea bajo (menor del 30%) puede esperarse que el consumo de cannabis tenga un efecto sustancial sobre los trastornos psicóticos a nivel poblacional ya que la exposición a esta droga es frecuente.

La Bibliografía y las tablas de los artículos se la pueden pedir a:
avellanedaguri@gmail.com.