

Sustratos genéticos de la psicosis asociada al cannabis ***Genetic substrates of cannabis-associated psychosis***

Diego Quattrone

Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, SE5 8AF, Reino Unido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6051-8309>

Recibido: 26/07/2022 · Aceptado: 21/10/2022

Cómo citar este artículo/citation: Quattrone, D. (2022). Sustratos genéticos de la psicosis asociada al cannabis. *Revista Española de Drogodependencias*, 47(4), 68-85. <https://doi.org/10.54108/10029>

Resumen

Este artículo resumirá los principales sustratos de las psicosis asociadas al cannabis. En primer lugar, se introducirá un marco epistemológico para apoyar la existencia de una “psicosis asociada al cannabis” específica como entidad nosológica distinta de la esquizofrenia idiopática y otros trastornos psicóticos. A continuación, se examinarán las principales características clínicas de las psicosis asociadas al cannabis. Por último, se presentarán los correlatos biológicos y genéticos de las psicosis asociadas al cannabis.

Palabras clave

Cannabis; trastornos psicóticos; psicosis; esquizofrenia.

Abstract

This paper will summarise the main substrates of cannabis-associated psychoses. First, an epistemological framework will be introduced to support the existence of a specific ‘cannabis-associated psychosis’ as a nosological entity distinct from idiopathic schizophrenia and other psychotic disorders. Then, the main clinical characteristics of cannabis-associated psychoses will be examined. Finally, the biological and genetic correlates of cannabis-associated psychosis will be presented.

Keywords

Cannabis; psychotic disorders; psychosis; schizophrenia.

— Correspondencia:
Diego Quattrone
Email: diego.quattrone@kcl.ac.uk



¿EXISTE UNA PSICOSIS ASOCIADA AL CANNABIS ESPECÍFICA? UNA PERSPECTIVA EPISTEMOLÓGICA

La clasificación nosológica actual de los trastornos psicóticos (American Psychiatric Association, 2013) no tiene en cuenta los factores de riesgo de la psicosis. Se basa, en cambio, en la psicopatología descriptiva derivada del paradigma de Kraepelin (Kraepelin, 1921). De hecho, la distinción kraepeliniana entre la demencia precoz y la locura maníaco depresiva sigue en pie en las categorías diagnósticas actuales de los trastornos psicóticos no afectivos (es decir, esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos) y afectivos (es decir, trastornos bipolares y depresivos mayores con características psicóticas). Sin embargo, se ha cuestionado en repetidas ocasiones la conceptualización homogénea y estática de Kraepelin de estos dos trastornos como entidades clínicas naturales distintas (Craddock y Owen, 2005, Demjaha *et al.*, 2012). Estudios epidemiológicos, experimentales y genéticos han aclarado que diferentes vías pueden conducir a la psicosis (Murray y Quattrone, 2022). La naturaleza multifactorial de los trastornos psicóticos explica la heterogeneidad de las presentaciones y resultados clínicos y tiene un impacto considerable en cómo nos planteamos, y cómo investigamos, la enfermedad (Murray y Quattrone, 2022).

En particular, Kraepelin modificó su nosología varias veces. En las últimas ediciones de su libro de texto (del que presentó nueve ediciones, de 1899 a 1927), desarrolló una mayor consideración del concepto de Bonhoeffer de «tipo de reacción exógena aguda», aceptando la posibilidad de que la psico-

patología podría ser nosológica inespecífica, ya que había pacientes a quienes no se podía categorizar estrictamente como que padecían demencia precoz o locura maníaca. El concepto de Bonhoeffer de psicosis exógenas implica que diferentes condiciones físicas conducirían a síndromes de psicosis similares. Por lo tanto, algunos casos de psicosis no se producirían sin la exposición a un factor etiológico específico (Bonhoeffer, 1917). Este marco epistemológico es una buena plataforma para la investigación de la psicosis asociada a factores de riesgo putativos, como la psicosis asociada al cannabis. De hecho, la hipótesis exocannabinoide de la psicosis se basa en la evidencia de que la exposición al principal componente psicoactivo de la hierba de cannabis, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), y los endocannabinoides sintéticos producen síntomas psicóticos que pueden durar varias horas en caso de intoxicación y días o semanas en estados agudos y ser permanentes si se produce el trastorno. La hipótesis del exocannabinoide se puede incluir ahora en la hipótesis del endocannabinoide de la psicosis basándose en la evidencia convergente de que el sistema endocannabinoide (ECS) está alterado en personas que padecen un trastorno psicótico. Por lo tanto, es fundamental investigar los sustratos clínicos, biológicos y genéticos de la psicosis asociada al cannabis en el contexto de las hipótesis endocannabinoide y exocannabinoide.

PLAUSIBILIDAD EPIDEMIOLÓGICA DE LA PSICOSIS ASOCIADA AL CANNABIS

En epidemiología, la «causalidad» puede demostrarse cuando la exposición a un factor es una causa necesaria, suficiente o



contributiva para desarrollar una afección particular (Rothman y Greenland, 2005). Algunos estudios epidemiológicos han determinado la relación causal entre la exposición al cannabis y los trastornos psicóticos basándose en los criterios de causalidad de Hill (D'Souza *et al.*, 2022). Suponiendo, por tanto, la causalidad, uno esperaría mayores tasas de psicosis en lugares con mayor exposición al cannabis, como se determinó en Europa (Di Forti *et al.*, 2019a), y un aumento de la fracción de riesgo atribuible a la población del trastorno por uso de cannabis en la esquizofrenia, como se notificó recientemente en Dinamarca (Hjorthoj *et al.*, 2021a). Esta evidencia tiene profundas consecuencias en la prevención; por ejemplo, se calculó que alrededor del 30 % de los nuevos casos de psicosis en Londres no ocurrirían si el cannabis de alta potencia ya no estuviera disponible (Di Forti *et al.*, 2019a). Mediante el sistema de clasificación actual, podemos concluir sin duda que el uso del cannabis es una causa contributiva de trastornos psicóticos, lo que coincide con lo que se conoce actualmente sobre enfermedades multifactoriales complejas, p. ej., que los genes y los factores socioambientales no son causas suficientes ni necesarias de la enfermedad. Aun así, interactúan entre sí para conferir riesgos.

PSICOPATOLOGÍA DE LA PSICOSIS ASOCIADA AL CANNABIS Y SUS CORRELACIONES GENÉTICAS

Series de casos. La existencia de una sintomatología psicótica asociada al uso del cannabis fue descuidada durante décadas en la psiquiatría, aunque esta asociación se

registró históricamente en varias series de casos. Para simplificar, solo se presentan tres informes (Bromberg, 1934, Talbott y Teague, 1969, Chopra y Smith, 1974), aunque las limitaciones del diseño del estudio debilitan el valor evidente de cualquier serie de casos.

En los casos registrados por Bromberg (1934) en los Estados Unidos se pudieron identificar cinco presentaciones psicopatológicas diferentes, es decir, a) una intoxicación psicótica aguda, b) una intoxicación aguda con características maníacas, c) psicosis tóxicas con experiencias delirantes y alucinatorias, d) aditivo tóxico del cannabis a otras psicosis y e) demencia, descrita como «un estado terminal de años de uso del cannabis con deterioro ético intelectual y volitivo». La presentación psicótica más frecuente en la serie de casos fue la paranoia y los delirios persecutorios; uno de cada tres pacientes presentó alucinaciones auditivas y/o visuales. Estos casos se describieron como aquellos pertenecientes al grupo de «psicosis tóxicas», con síntomas que «son duraderos y pueden convertirse en una psicosis maníaca, depresiva o esquizofrénica atípica» (Walter Bromberg, 1934). Talbott y Teague (1969) observaron, en Vietnam, una psicosis aguda tras el uso del cannabis en soldados, con delirios y alucinaciones como parte de la presentación en 10 de los 12 casos. Curiosamente, el cannabis vietnamita era el doble de potente que el americano en ese momento, lo que podría haber contribuido a desarrollar un perfil sintomático más intenso (Talbott y Teague, 1969). Chopra y Smith (1974) describieron una serie de estados de confusión en la India que se convirtieron en psicosis tóxica completa. De conformidad con Talbott y Teague, estos autores notificaron la peor sintomatolo-

gía, que incluía alucinaciones visuales, en el subgrupo de personas que consumían ganja o charas, las variedades más potentes del cannabis disponibles en ese momento en la India (Chopra y Smith, 1974).

La relación entre la potencia del cannabis y la intensidad de la presentación de los síntomas se presenta en los informes de los casos de psicosis asociada a los cannabinoides sintéticos, en ocasiones denominados Spice o K2 (Papanti *et al.*, 2013). Su uso tiene efectos más sustanciales que el $\Delta 9$ -THC derivado de la planta de cannabis. Existen informes de trastornos de la percepción muy intensos en personas que consumían Spice (Besli *et al.*, 2015, Hurst *et al.*, 2011, Lerner A *et al.*, 2014).

Estudios controlados. Se ha registrado una asociación entre el uso del cannabis y una sintomatología positiva más intensa en estudios controlados de pacientes con psicosis que consumen y no consumen cannabis. Sin embargo, algunos estudios de cohortes de casos han registrado resultados desiguales sobre si las personas con psicosis que consumen cannabis expresan más síntomas positivos (Addington y Addington, 2007, Bersani *et al.*, 2002, Foti *et al.*, 2010, Grech *et al.*, 2005, Negrete *et al.*, 1986b, Peralta y Cuesta, 1992, Ringen *et al.*, 2016, Seddon *et al.*, 2016) o no (Barrowclough *et al.*, 2015, Boydell *et al.*, 2007, Dubertret *et al.*, 2006, Stirling *et al.*, 2005, Thornicroft *et al.*, 1992b, Tosato *et al.*, 2013, van Dijk *et al.*, 2012) que las personas con psicosis que no consumen cannabis (resumen en la tabla 1). En particular, la relación entre el uso del cannabis y la sintomatología positiva más intensa es evidente al considerar los estudios de un primer episodio psicótico, que establece un punto de evaluación temporal estándar y disminuye el efecto de

confusión de los tratamientos a largo plazo en los síntomas. Asimismo, existen indicios de un efecto dosis-respuesta, es decir, cuanto mayor sea la frecuencia de uso y/o la potencia del cannabis, más intensa será la sintomatología positiva, lo que corrobora la existencia de una psicosis asociada al cannabis específica.

Algunos estudios experimentales sobre la administración de THC demostraron la relación directa entre la administración de THC y síntomas positivos. Recientemente, Suhas Ganesh (2020) realizó un metaanálisis que incluía 400 administraciones de THC por vía intravenosa de 10 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de personas sanas. Mostraron un aumento considerable de los síntomas positivos medidos mediante la escala de síndromes positivos y negativos y una relación dosis-respuesta.

Los pacientes con psicosis asociada al cannabis también presentan un mayor grado de cognición premórbida y de función social, así como una mejor neurocognición que sus homólogos no consumidores (Ferraro *et al.*, 2019). También presentan signos neurológicos leves (Ruiz-Veguilla *et al.*, 2012) y menos síntomas negativos (Ferraro *et al.*, 2021, Quattrone *et al.*, 2021a). Una explicación plausible es que la esquizofrenia idiopática tendría un deterioro del desarrollo neurológico más intenso y, por lo tanto, más síntomas negativos y un mal funcionamiento premórbido. Por otro lado, aquellas personas que desarrollan psicosis después del uso del cannabis tienen un mejor funcionamiento cognitivo y social premórbido, con lo que presentan una mayor probabilidad de estar expuestos al uso recreativo del cannabis.

La existencia de una psicopatología específica del cannabis podría ser de gran im-



portancia para comprender la biología de la psicosis asociada al cannabis. Basándose en la idea de que el uso del cannabis está asociado a síntomas positivos más intensos de un primer episodio psicótico, en tres estudios se investigó la asociación entre la responsabilidad genética en la esquizofrenia, el uso del cannabis y la intensidad de los síntomas positivos. Quattrone *et al.* (2021) estudiaron una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico y voluntarios sanos del estudio EUGEL. Averiguaron que la frecuencia de uso del cannabis y la responsabilidad genética en la esquizofrenia estaban asociadas de manera independiente a más experiencias psicóticas positivas en voluntarios sanos, así como más síntomas psicóticos positivos (Quattrone *et al.*, 2021b). De conformidad con estos hallazgos, Elkrief *et al.* (2021) registraron en la cohorte europea IMAGEN que el uso del cannabis y la responsabilidad genética en la esquizofrenia estaban asociados a experiencias psicóticas más frecuentes y que no había evidencia de mediación ni moderación entre estos dos predictores (Elkrief *et al.*, 2021). Del mismo modo, Wainberg *et al.* (2021) estudiaron una amplia muestra del biobanco del Reino Unido y descubrieron que los consumidores de cannabis con alta responsabilidad genética en la esquizofrenia tenían más probabilidades de registrar experiencias psicóticas, así como alucinaciones, y delirios de referencia (Wainberg *et al.*, 2021). En su conjunto, estos estudios corroboran la hipótesis de que la presentación de psicosis tras el uso del cannabis es independiente de la predisposición genética de las personas a la esquizofrenia, así como de ser una persona sana o un paciente que padece un trastorno psicótico. También están en contra de la teoría propuesta a menudo de que quienes desarrollan psicosis asociada al cannabis son genéticamente vulnerables a la esquizofrenia.

SUSTRATOS GENÉTICOS DE LA PSICOSIS ASOCIADA AL CANNABIS

Δ 9-THC provoca sus efectos psicoactivos agudos como un agonista parcial del receptor endocannabinoide de tipo 1 (CB1R) (Pertwee, 2008). El CB1R se encuentra presinápticamente en las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas y forma parte del sistema endocannabinoide retrógrado, una vía de señalización neuromoduladora de lípidos (Fakhoury, 2017). De hecho, el sistema endocannabinoide sirve como señal de retroalimentación retrógrada a través de la cual la célula postsináptica puede controlar la actividad de la neurona presináptica inhibiendo la liberación de sus neurotransmisores. THC se ha asociado a los aspectos gratificantes del cannabis y la inducción de síntomas psicóticos y deterioro cognitivo en estudios experimentales (Englund *et al.*, 2013). Sus efectos pueden ser atenuados por el CBD, que puede actuar como antagonista del CB1R, aunque le falta afinidad con este receptor (Thomas *et al.*, 2007, Thomas *et al.*, 2004). Los agonistas de los receptores cannabinoide sintéticos imitan la acción del THC, aunque son agonistas completos del CB1R, con el que tienen gran afinidad.

Algunas personas parecen indicar que los efectos del THC son mediados por el sistema dopaminérgico (Bloomfield *et al.*, 2016, Murray *et al.*, 2014). Se considera que el trastorno del sistema dopaminérgico es el mecanismo final que respalda los trastornos psicóticos, especialmente los síntomas positivos (Di Forti *et al.*, 2007, Howes y Murray, 2014). De hecho, el sistema endocannabinoide modula las neuronas dopaminérgicas a través de una señalización



retrógrada. La investigación en animales parece indicar que los cannabinoides endógenos, la anandamida y el 2-AG estimulan la liberación de la dopamina en el núcleo accumbens después de unirse a CB1R (Oleson y Cheer, 2012), y que los cannabinoides exógenos, como THC, aumentan la descarga de las células dopaminérgicas, así como la síntesis y liberación de dopamina en diferentes regiones del cerebro (Bloomfield et al., 2016). Sin embargo, la interacción entre los endocannabinoides y el sistema de la dopamina es compleja y requiere más investigación. Los estudios de los efectos de THC sobre la dopamina estriatal en humanos han sido incoherentes.

En general, los estudios en gemelos en los que se ha investigado el riesgo de la psicosis asociada al cannabis concluyeron que los factores familiares y genéticos desempeñan cierto papel contribuyente en la asociación entre el uso del cannabis y la psicosis, aunque no pueden explicarlo bien (Agrawal y Lynskey 2014).

En los estudios sobre genes candidatos implicados en el sistema de la dopamina se ha planteado la cuestión de la interacción de la exposición entre los genes y el cannabis en los resultados psicóticos tanto en personas con psicosis como en controles de población (Murray et al., 2016). Concretamente, los polimorfismos de nucleótido único mejor estudiados en la interacción con el cannabis son rs4680 en COMT, rs2494732 en AKT1 y rs1076560 en DRD2.

En primer lugar, se evaluó la interacción del polimorfismo Val158Met de COMT con el uso del cannabis durante la adolescencia. Los autores notificaron un mayor riesgo de experiencias alucinatorias en la edad adulta entre individuos Val/Val (OR = 5, IC al 95 %: 2,2–12,7) y, en menor medida, entre

individuos Val/Met (OR = 2,6, IC al 95 %: 1,4–4,9), pero no entre individuos Met/Met (OR = 1,2, IC al 95 %: 0,50–3,0) (Caspi et al., 2005). Esta es la única interacción estudiada lo suficiente para permitir un pequeño metaanálisis, que mostró que los hallazgos iniciales no se repetían de forma coherente (Vaessen et al., 2018). En tres estudios en los que se utilizaron resultados continuos no se halló ninguna interacción entre este polimorfismo de COMT y el uso del cannabis en la intensidad de los síntomas positivos Field (52), lo que coincidió con un estudio experimental que no registró ningún efecto en los síntomas psicóticos inducidos por el THC (Tunbridge et al., 2015).

En segundo lugar, dos estudios parecieron indicar que el polimorfismo de AKT1 aumentaba el riesgo de enfermedad psicótica entre los consumidores de cannabis (Di Forti et al., 2012, van Winkel et al., 2011). Asimismo, van Winkel (2011) mostró que esta interacción estaba asociada a una puntuación mayor en la esquizotipia positiva (van Winkel et al., 2011). De conformidad con estos hallazgos, otro estudio ha demostrado que este polimorfismo está asociado a una respuesta psicogénica más intensa al cannabis (Morgan et al., 2016).

En tercer lugar, se ha notificado que el polimorfismo de DRD2 aumenta más el riesgo de psicosis en las personas que consumen cannabis que en aquellas que no (Colizzi et al., 2015b). Se ha notificado que los consumidores de cannabis portadores de las variantes de riesgo tanto en genes DRD2 como AKT1 presentan mayor riesgo de desarrollar psicosis (Colizzi et al., 2015a).

Cabe destacar que Bioque et al. (2019) notificaron que el polimorfismo FAAH, parte del sistema endocannabinoide, estaba



asociado a un mayor riesgo de desarrollar un primer episodio de psicosis en consumidores de cannabis (Bioque et al., 2019).

Los informes anteriores relativos a los genes candidatos deberán tratarse con precaución hasta que se repitan. La mayoría de las asociaciones e interacciones de genes candidatos en psiquiatría no se repitieron de manera coherente (Keller, 2014) y un metaanálisis destacó su falta de potencia estadística (Farrell et al., 2015).

En una revisión reciente, Carvalho et al. (2022) señalaron que la mayor parte del estudio de los genes candidatos se ha dirigido principalmente hacia vías dopaminérgicas. Es fundamental ampliar el rango de investigación genética (Carvalho y Vieira-Coelho, 2022).

De hecho, la investigación actual se ha centrado en los estudios de asociación del genoma completo (EAGC). El último EAGC sobre la esquizofrenia registró una heredabilidad basada en los polimorfismos de nucleótido único (PNU) de hasta 0,24 en personas de ascendencia europea, y un análisis de cartografía fina posterior a los EAGC pareció indicar el enriquecimiento de la asociación en los canales de calcio dependientes de voltaje y la transmisión sináptica (Trubetskoy et al., 2022). Este hallazgo es de relevancia teórica dado el impacto de los exocannabinoides y endocannabinoides en la neurofisiología de los canales de calcio para la señalización retrógrada a través de la actividad de CB1R. Curiosamente, el último EAGC sobre el trastorno bipolar mostró además un conjunto de genes enriquecidos en la vía endocannabinoide (Stahl et al., 2019).

El último EAGC sobre el trastorno por uso del cannabis ha confirmado la evidencia

de la asociación de tres genes, es decir, *CHRNA2*, *EPHX2* y *FOXP2*. *CHRNA2* ya era conocido por estar asociado al tabaquismo y la esquizofrenia, por lo que sus señales EAGC podrían, en parte, estar impulsadas por la iniciación en el hábito de fumar o podrían reflejar un efecto pleiotrópico (véase más abajo). *EPHX2* participa en el metabolismo endocannabinoide, mientras que *FOXP2* está implicado en la plasticidad sináptica. Cabe destacar que condicionar las estadísticas de resumen a los genes de la esquizofrenia más estrechamente asociados no cambió estos resultados, lo que corrobora una función específica de estos genes en el trastorno por uso del cannabis (Johnson et al., 2020). Este análisis también mostró una pequeña correlación genética entre la esquizofrenia y el trastorno por uso del cannabis ($R_g = 0,31$, $p = 2,3 \cdot 10^{-6}$) (Johnson et al., 2020).

Un método frecuente para ampliar la aplicación de los EAGC es estimar una puntuación de riesgo poligénico (PRP), sumando los genes de riesgo de los individuos ponderados por las estadísticas de resumen de los EAGC.

Mediante este método, en tres estudios se averiguó que la PRP de la esquizofrenia está asociada a la frecuencia de uso del cannabis o al trastorno por uso del cannabis, aunque el tamaño del efecto era muy pequeño (Demontis et al., 2019, Jones et al., 2020, Power et al., 2014); otros dos estudios no corroboraron esta asociación (Di Forti et al., 2019b, Hjorthoj et al., 2021b).

Curiosamente, Jones et al. (2022) notificaron que la PRP de la esquizofrenia prevé un patrón de uso del cannabis, como por ejemplo el uso del cannabis en adolescentes de inicio tardío (Jones et al., 2020). Guloksuz et al. (2019), en una muestra de personas con diagnósticos del espectro de



esquizofrenia y controles no relacionados, hallaron indicios de una interacción aditiva entre la puntuación de riesgo poligénico de esquizofrenia y el uso del cannabis confirmando el riesgo de desarrollar el trastorno (Guloksuz *et al.*, 2019).

Tal y como se ha mencionado en la introducción, la investigación actual sobre la hipótesis exocannabinoide de la psicosis debería integrarse preferiblemente en la hipótesis endocannabinoide de la psicosis, también teniendo en cuenta los recientes resultados en los EAGC que muestran una señal de los genes que están directa o indirectamente implicados en el sistema endocannabinoide. Hasta la fecha no se ha publicado ninguna investigación sobre la psicosis que considere la genética del sistema endocannabinoide en su totalidad. Quattrone *et al.* (en señal de sumisión) desarrollaron una puntuación de riesgo poligénico de esquizofrenia basada en la señalización endocannabinoide e investigaron si el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico estaba impulsado por la variación genética del sistema endocannabinoide. En el amplio estudio EU-GEI, averiguaron que cuanto mayor fuera la puntuación de riesgo poligénico de esquizofrenia endocannabinoide, mayor sería la probabilidad de desarrollar un primer episodio de psicosis. Asimismo, hallaron indicios de una interacción aditiva entre la puntuación de riesgo poligénico de esquizofrenia endocannabinoide y el uso del cannabis confirmando mayor riesgo de la enfermedad.

Algunas personas discuten sobre la dirección de la asociación, que no se puede determinar con los estudios de la PRP mencionados. Los estudios de aleatorización mendeliana (AM) podría arrojar algo de luz sobre la dirección de la causalidad. No obstante, los resultados son desiguales

hasta la fecha. Dos estudios de AM parecieron indicar una causalidad inversa, es decir, genes de riesgo de esquizofrenia que conducían al uso del cannabis (Gage *et al.*, 2017, Pasman *et al.*, 2018); sin embargo, algunas limitaciones esenciales incluyen el uso del cannabis de por vida como la variable principal, lo que no es indicador de la verdadera exposición al cannabis. En otro estudio de AM se halló, sin embargo, un papel causal de los genes de uso del cannabis que conducían a esquizofrenia (Vaucher *et al.*, 2018). Por último, en un cuarto estudio reciente no se halló ningún efecto causal en ninguna de las dos direcciones (Jang *et al.*, 2022). Todos estos estudios tienen una limitación común relacionada con el hecho de que, actualmente, la genética de la esquizofrenia es mucho más informativa que la genética del uso del cannabis. Asimismo, otra posible explicación de la relación causal es que el fenómeno de la pleiotropía (es decir, que los mismos loci genéticos afectan a más de un rasgo), en el caso de esta relación, puede ser horizontal (es decir, que los mismos loci genéticos conducen directamente tanto al uso del cannabis como a la esquizofrenia) en lugar de vertical (es decir, que los mismos loci genéticos conducen indirectamente al uso del cannabis que conduce indirectamente a la esquizofrenia mediante una relación causal entre el uso del cannabis y el posterior desarrollo de la esquizofrenia). Johnson *et al.* (2021) utilizaron modelos de ecuaciones estructurales genómicas para estudiar esta hipótesis y hallaron más indicios que justificaran los loci genéticos en el trastorno por uso del cannabis asociado a la esquizofrenia (pleiotropía horizontal) que en una relación causal entre el trastorno por uso del cannabis (pleiotropía vertical) (Johnson *et al.*, 2021).



CONCLUSIÓN

Los indicios revisados anteriormente corroboran la antigua conceptualización de Bonhoeffer de psicosis exógena y la existencia de una psicosis asociada al cannabis como entidad nosológica peculiar y discreta. Este concepto es relevante para el propósito de llevar a cabo una investigación orientada efectiva y personalizar estrategias de prevención primaria y secundaria de la psicosis. De hecho, desde una perspectiva epistemológica, ningún estudio pudo concluir que el cannabis fuera una causa necesaria o suficiente de psicosis simplemente porque la «psicosis asociada al cannabis» no existe como entidad diagnóstica discreta. En el hipotético caso de que existiera una psicosis exógena asociada al cannabis como entidad diagnóstica discreta, el uso del cannabis sería la causa necesaria de ese trastorno. Mediante la nosología actual, el uso del cannabis es un factor contribuyente establecido a los trastornos psicóticos. Dicha causalidad ha sido claramente probada mediante estudios epidemiológicos, aunque todavía no se ha demostrado la causalidad mediante estudios genéticos. Los estudios de AM no pudieron establecer una relación causal (ni su dirección) entre el uso del cannabis y la esquizofrenia, aunque cabe destacar que no hay evidencia convincente de causalidad inversa hasta la fecha ni de que la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia pueda conducir al uso del cannabis. Actualmente, la evidencia de pleiotropía horizontal en esta relación parece más sólida que la pleiotropía vertical, lo que indica que los mismos loci genéticos pueden contribuir directamente al uso del cannabis y a la esquizofrenia. Los EAGC han comenzado a proporcionar in-

formación útil sobre los genes y las vías de riesgo. Sin embargo, en el futuro harán falta investigaciones posteriores a los EAGC para estudiar los mecanismos disfuncionales. Aunque no hayan confirmado ninguna hipótesis causal, los estudios de la PRP han sido, hasta la fecha, extremadamente importantes y han demostrado que la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia y el uso del cannabis son factores de riesgo independientes para desarrollar acontecimientos psicóticos, bien en forma de experiencias psicóticas o de un trastorno psicótico franco. Este hallazgo fundamental cuestiona con elegancia la postura de que solo las personas susceptibles a la esquizofrenia deberían evitar el uso del cannabis. No obstante, existen indicios de que cuanto más frecuente sea el uso del cannabis, mayor será la probabilidad de desarrollar psicosis subclínica en la población general, así como trastornos psicóticos francos, independientemente de la vulnerabilidad genética de las personas a la esquizofrenia.

Tabla I

Estudio	País	N. participantes; diseño del estudio; diagnóstico	Medidas de síntomas positivos	Medidas de uso del cannabis	Resultado; estadísticas de la prueba; comentarios
(Negrete et al., 1986a)	Canadá	N = 137; estudio transversal; esquizofrenia	«Grado de actividad delirante»; y «Grado de actividad alucinatoria» («0» ausente; «1» transitoria; «2» continua)	Grupos de consumidores de cannabis («consumidores activos»; «exconsumidores»; «personas que nunca lo hayan consumido»)	Delirios; alucinaciones; Modelos lineales - media mínimo cuadrática; Delirios: consumidores activos M = 1,51; exconsumidores M = 1,15; personas que nunca lo hayan consumido M = 0,75; p = 0,037 Alucinaciones: consumidores activos M = 0,99; exconsumidores M = 0,68; personas que nunca lo hayan consumido M = 0,24; p = 0,027
(Thorncroft et al., 1992a)	Reino Unido	N = 90; estudio de cohortes retrospectivo, trastornos psicóticos no orgánicos	Lista de verificación de síndromes que incluye delirios y alucinaciones auditivas (sí; no)	Uso actual del cannabis validado mediante análisis de orina positivo	Delirios; alucinaciones; ítems del trastorno del pensamiento; Chi-cuadrado; Ninguna diferencia, salvo un discurso más incoherente (p = 0,02) en consumidores de cannabis.
(Peralta y Cuesta, 1992)	España	N = 95; estudio transversal; esquizofrenia	SAPS	1) Abuso de cannabis durante el último año; 2) Intensidad del abuso de cannabis	Ítems del SAPS; t de Student; r de Pearson; Ninguna diferencia entre los consumidores y los no consumidores de cannabis. Hubo una correlación positiva entre la intensidad del abuso de cannabis y los delirios (r = 0,47; p = 0,05) y la puntuación total del SAPS (r = 0,51; p = 0,01).
(Bersani et al., 2002)	Italia	N = 125; estudio transversal; esquizofrenia crónica	SAPS, PANSS	Frecuencia de uso del cannabis (sin uso; uso ocasional; abuso)	Ítems del SAPS; t de Student y r de Pearson; Ninguna diferencia, salvo un trastorno del pensamiento más grave (t = 2,9; p = 0,023) en los consumidores de cannabis. Las personas que habían comenzado a consumir cannabis antes de la aparición de la esquizofrenia presentaron alucinaciones más graves (alucinaciones, p < 0,001)
(Grech et al., 2005)	Reino Unido	N = 119; estudio longitudinal; primer episodio psicótico	Life Chart Instrument de la OMS (curso de la enfermedad y cambios en los síntomas positivos)	Grupos de uso de cannabis (uso/sin uso antes del ingreso índice y/o en el seguimiento)	Síntomas positivos; Regresión logística; Las personas que comenzaron a consumir cannabis antes de su ingreso y que lo continuaban en el seguimiento presentaron una peor sintomatología positiva [OR = 3,67 (IC al 95 %: de 1,12 a 12,07); p = 0,003]
(Stirling et al., 2005)	Reino Unido	N = 69; estudio longitudinal; primer episodio psicótico	SAPS	Uso de cannabis premórbido («sí», «no»)	Síntomas positivos; No se notificó ninguna diferencia entre los grupos
(Dubertret et al., 2006)	Francia	N = 205; estudio transversal; esquizofrenia	Síndromes de alucinaciones y delirios de por vida	Uso indebido del cannabis («sí», «no»)	Síntomas positivos de por vida; Regresión logística múltiple; voces de comentarios constantes (p = 0,05) y otras alucinaciones se asociaron positivamente al uso indebido del cannabis y otras sustancias



Estudio	País	N. participantes; diseño del estudio; diagnóstico	Medidas de síntomas positivos	Medidas de uso del cannabis	Resultado; estadísticas de la prueba; comentarios
(Boydell et al., 2007)	Reino Unido	N = 757; estudio de cohortes retrospectivo; primer episodio de esquizofrenia	OPCRIT que incluye alucinaciones abusivas o acusatorias	Uso de cannabis («sí», «no»)	Ítems de delirios y alucinaciones. Regresión logística múltiple; Ninguna diferencia salvo una asociación negativa con los delirios [OR 0,65 (IC al 95 % 0,48-0,99); p = 0,049]
(Addington y Addington, 2007)	Canadá	N = 203; estudio longitudinal; primer episodio psicótico	PANSS que incluye puntuación de síntomas positivos	Abuso o dependencia de cannabis («sí», «no»)	Síntomas positivos; prueba t de Student. [Basal: t = 1,23; p = no significativa; seguimiento a los 2 años: t = 2,52; p < 0,05; seguimiento a los 3 años: t = 2,64; p < 0,05]
(Foti et al., 2010)	EE. UU.	N = 229; estudio longitudinal; trastorno del espectro de esquizofrenia	SAPS	Uso actual en la basal y a los 10 años; uso en los últimos seis meses en otros momentos del seguimiento	Síntomas positivos; Regresión logística de efectos mixtos; asociación positiva con el uso del cannabis a lo largo del tiempo (OR 1,64 (IC al 95 % de 1,12 a 2,43 p < 0,0125). Las personas que consumían cannabis presentaban más síntomas positivos en cuatro de los cinco puntos de evaluación, con un coeficiente β medio de 0,19
(van Dijk et al., 2012)	Países Bajos	N = 145; estudio longitudinal; esquizofrenia	PANSS que incluye síntomas positivos	Cantidad de cannabis a la semana	Síntomas positivos; regresión lineal; Ninguna asociación en la basal (p = 0,333) y en el seguimiento (p = 0,884)
(Tosato et al., 2013)	Italia	N = 555; estudio transversal; primer episodio psicótico	PANSS que incluye síntomas positivos	Uso de cannabis (sí, no)	Síntomas positivos; prueba de Mann-Whitney no significativa
(Barrowclough et al., 2015)	Reino Unido	N = 110; estudio longitudinal; psicosis temprana	PANSS que incluye alucinaciones	Frecuencia de uso y potencia del cannabis	Síntomas positivos; Regresión lineal. No hubo diferencias.
(Ringen et al., 2016)	Noruega	N = 681; estudio transversal; trastornos del espectro de esquizofrenia	PANSS que incluye síntomas positivos	sin uso, uso esporádico, uso frecuente	Síntomas positivos; Regresión lineal. Hubo una relación positiva (Beta = 0,17; p = 0,001)
(Seddon et al., 2016)	Reino Unido	N = 1.027; estudio longitudinal; primer episodio psicótico	PANSS que incluye síntomas positivos	Frecuencia de uso	Síntomas positivos; modelo genético generalizado Hubo una relación positiva (Beta = 2,14; IC al 95 % de 1,41 a 2,88; p < 0,0001) Ninguna mejora en el ajuste del modelo, incluida la interacción con la fase de seguimiento
(Quattrone et al., 2021a)	Reino Unido	N = 901; estudio transversal; primer episodio psicótico	OPCRIT que incluye dimensiones de síntomas positivos	Frecuencia de uso y potencia del cannabis	Síntomas positivos; regresión lineal; hubo una posible relación (B = 0,35; IC al 95 % 0,14 – 0,56; p = 0,001)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addington, J., & Addington, D. (2007). Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(4), 304-309. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00900.x>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Barrowclough, C., Gregg, L., Lobban, F., Bucchi, S., & Emsley, R. (2015). The impact of cannabis use on clinical outcomes in recent onset psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 41(2), 382-390. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu095>
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D., & Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 252(2), 86-92. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0366-5>
- Besli, G. E., İkiz, M. A., Yildirim, S., & Saltik, S. (2015). Synthetic cannabinoid abuse in adolescents: a case series. *The Journal of emergency medicine*, 49(5), 644-650. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.053>
- Bioque, M., Mas, S., Costanzo, M. C., Cabre-
ra, B., Lobo, A., Gonzalez-Pinto, A., ... & GROUP, P. (2019). Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 786-794. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.005>
- Bloomfield, M. A., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369-377. <https://doi.org/10.1038/nature20153>
- Bonhoeffer, K. (1917). Die exogenen reaktionstypen. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 58(1), 58-70. <https://doi.org/10.1007/BF02036408>
- Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P., & Murray, R. (2007). A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia research*, 93(1-3), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.014>
- Bromberg, W. (1934). Marihuana intoxication: A clinical study of Cannabis sativa intoxication. *American Journal of Psychiatry*, 91(2), 303-330. <https://doi.org/10.1176/ajp.91.2.303>
- Carvalho, C., & Vieira-Coelho, M. A. (2022). Cannabis induced psychosis: a systematic review on the role of genetic polymorphisms. *Pharmacological research*, 106258. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106258>
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., ... & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*, 57(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>
- Chopra, G. S., & Smith, J. W. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East In-



- dians. *Archives of General Psychiatry*, 30(1), 24-27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760070014002>
- Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J., Blasi, G., Bertolino, A., Murray, R. M., & Di Forti, M. (2015a). Interaction between DRD2 and AKT1 genetic variations on risk of psychosis in cannabis users: A case-control study. *npj Schizophrenia*, 1(1), 1-4. <https://doi.org/10.1038/npjpsych.2015.49>
- Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J., Ursini, G., Porcelli, A., Bonvino, A., ... & Forti, M. D. (2015b). Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1171-1182. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv032>
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *The British Journal of Psychiatry*, 186(5), 364-366. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.364>
- D'Souza, D. C., DiForti, M., Ganesh, S., George, T. P., Hall, W., Hjorthøj, C., ... & Spinazzola, E. (2022). Consensus paper of the WFSBP task force on cannabis, cannabinoids and psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-24. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2038797>
- Demjaha, A., MacCabe, J. H., & Murray, R. M. (2012). How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, 38(2), 209-214. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr100>
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., Als, T. D., Grove, J., Leppälä, K., ... & Børglum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nature neuroscience*, 22(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0416-1>
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Koliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., ... & Murray, R. M. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biological psychiatry*, 72(10), 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020>
- Di Forti, M., Lappin, J. M., & Murray, R. M. (2007). Risk factors for schizophrenia—all roads lead to dopamine. *European Neuropsychopharmacology*, 17, S101-S107. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2007.02.005>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... & van der Ven, E. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEL): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)
- Di Forti, M., Wu-Choi, B., Quattrone, D., Richards, A. L., Freeman, T. P., Tripoli, G., ... & Murray, R. M. (2019). The independent and combined influence of schizophrenia polygenic risk score and heavy cannabis use on risk for psychotic disorder: A case-control analysis from the EU-GEL study. *bioRxiv*, 844803. <https://doi.org/10.1101/844803>
- Dubertret, C., Bidard, I., Adès, J., & Gorwood, P. (2006). Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.006>

- Elkrief, L., Lin, B., Marchi, M., Afzali, M. H., Banaschewski, T., Bokde, A. L., ... & IMA-GEN consortium. (2021). Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: testing gene \times environment moderation and mediation. *Psychological Medicine*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003378>
- Englund, A., Morrison, P. D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., ... & Kapur, S. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 19-27. <https://doi.org/10.1177/0269881112460109>
- Fakhoury, M. (2017). Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia. *Molecular neurobiology*, 54(1), 768-778. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9697-5>
- Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Sanchez-Gutierrez, T., Tripoli, G., Seminerio, F., ... & Quattrone, D. (2021). The relationship of symptom dimensions with premorbid adjustment and cognitive characteristics at first episode psychosis: Findings from the EU-GEI study. *Schizophrenia research*, 236, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.008>
- Ferraro, L., La Cascia, C., Quattrone, D., Sideli, L., Matranga, D., Capuccio, V., ... & Di Forti, M. (2020). Premorbid adjustment and IQ in patients with first-episode psychosis: a multisite case-control study of their relationship with cannabis use. *Schizophrenia bulletin*, 46(3), 517-529. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz077>
- Foti, D. J., Kotov, R., Guey, L. T. & Bromet, E. J. (2010). Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry* 167, 987-93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09020189>
- Gage, S. H., Jones, H. J., Burgess, S., Bowden, J., Davey Smith, G., Zammit, S. & Munafo, M. R. (2017). Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol Med* 47, 971-980. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003172>
- Grech, A., Van Os, J., Jones, P. B., Lewis, S. W., & Murray, R. M. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry*, 20(4), 349-353. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.013>
- Guloksuz, S., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luyckx, J. J., Lin, B. D., ... & van Os, J. (2019). Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEL study. *World Psychiatry*, 18(2), 173-182. <https://doi.org/10.1002/wps.20629>
- Hjorthøj, C., Posselt, C. M., & Nordentoft, M. (2021). Development over time of the population-attributable risk fraction for cannabis use disorder in schizophrenia in Denmark. *JAMA psychiatry*, 78(9), 1013-1019. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1471>
- Hjorthøj, C., Uddin, M. J., Wimberley, T., Dalsgaard, S., Hougaard, D. M., Børglum, A., ... & Nordentoft, M. (2021). No evidence of associations between genetic liability for schizophrenia and development of cannabis use disorder. *Psychological Medicine*, 51(3), 479-484. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003362>



- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677-1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Hurst, D., Loeffler, G., & McLay, R. (2011). Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1119-1119. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010176>
- Jang, S. K., Saunders, G., Liu, M., and Me Research, T., Jjang, Y., Liu, D. J. & Vrieze, S. (2022). Genetic correlation, pleiotropy, and causal associations between substance use and psychiatric disorder. *Psychol Med* 52, 968-978. <https://doi.org/10.1017/S003329172000272X>
- Johnson, E. C., Demontis, D., Thorgeirsson, T. E., Walters, R. K., Polimanti, R., Hatoum, A. S., ... & Wang, J. C. (2020). A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *The Lancet Psychiatry*, 7(12), 1032-1045. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30339-4)
- Johnson, E. C., Hatoum, A. S., Deak, J. D., Polimanti, R., Murray, R. M., Edenberg, H. J., ... & Agrawal, A. (2021). The relationship between cannabis and schizophrenia: a genetically informed perspective. *Addiction*, 116(11), 3227-3234. <https://doi.org/10.1111/add.15534>
- Jones, H. J., Hammerton, G., McCloud, T., Hines, L. A., Wright, C., Gage, S. H., ... & Zammit, S. (2022). Examining pathways between genetic liability for schizophrenia and patterns of tobacco and cannabis use in adolescence. *Psychological medicine*, 52(1), 132-139. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001798>
- Kraepelin, E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. E. & S. Livingstone. <https://doi.org/10.1097/00005053-192104000-00057>
- Lerner, A. G., Goodman, C., Bor, O., & Ran, S. L. (2014). Synthetic cannabis substances (SPS) use and hallucinogen persisting perception disorder (HPPD): two case reports. *Israel Journal of Psychiatry*, 51(4), 277.
- Morgan, C. J., Freeman, T. P., Powell, J. C. H. V., & Curran, H. (2016). AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational psychiatry*, 6(2), e738-e738. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.219>
- Murray, R. M., & Quattrone, D. (2021). The Kraepelian concept of schizophrenia: Dying but not yet dead. *Schizophrenia Research*, 242, 102-105. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.005>
- Murray, R. M., Mehta, M. & Di Forti, M. (2014). Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis-induced psychosis. *Biol Psychiatry* 75, 430-1. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.011>
- Murray, R. M., Quigley, H., Quattrone, D., Englund, A., & Di Forti, M. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*, 15(3), 195-204. <https://doi.org/10.1002/wps.20341>
- Negrete, J. C., Knapp, W. P., Douglas, D. E. & Smith, W. B. (1986b). Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 16(3), 515-20. <https://doi.org/10.1017/S0033291700010278>

- Oleson, E. B., & Cheer, J. F. (2012). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a012229. <https://doi.org/10.1101/csh-perspect.a012229>
- Papanti, D., Schifano, F., Botteon, G., Bertossi, F., Mannix, J., Vidoni, D., ... & Bonavigo, T. (2013). "Spicephrenia": a systematic overview of "Spice"-related psychopathological issues and a case report. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(4), 379-389. <https://doi.org/10.1002/hup.2312>
- Pasman, J. A., Verweij, K. J., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J. L., ... & Vink, J. M. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nature neuroscience*, 21(9), 1161-1170. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85(2), 127-130. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb01456.x>
- Pertwee, R. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153(2), 199-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
- Power, R. A., Verweij, K. J., Zuhair, M., Montgomery, G. W., Henders, A. K., Heath, A. C., ... & Martin, N. G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular psychiatry*, 19(11), 1201-1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.51>
- Pries, L. K., Dal Ferro, G. A., van Os, J., Delespaul, P., Kenis, G., Lin, B. D., ... & Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2020). Examining the independent and joint effects of genomic and exposomic liabilities for schizophrenia across the psychosis spectrum. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000943>
- Quattrone, D., Ferraro, L., Tripoli, G., La Cascia, C., Quigley, H., Quattrone, A., ... & Di Forti, M. (2021). Daily use of high-potency cannabis is associated with more positive symptoms in first-episode psychosis patients: the EU-GEI case-control study. *Psychological medicine*, 51(8), 1329-1337. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000082>
- Quattrone, D., Reininghaus, U., Richards, A. L., Tripoli, G., Ferraro, L., Quattrone, A., ... & Di Forti, M. (2021). The continuity of effect of schizophrenia polygenic risk score and patterns of cannabis use on transdiagnostic symptom dimensions at first-episode psychosis: findings from the EU-GEI study. *Translational psychiatry*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01526-0>
- Ringen, P. A., Nesvåg, R., Helle, S., Lagerberg, T. V., Lange, E. H., Løberg, E. M., ... & Melle, I. (2016). Premorbid cannabis use is associated with more symptoms and poorer functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Psychological medicine*, 46(15), 3127-3136. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001999>
- Ruiz-Veguilla, M., F Callado, L., & Ferrin, M. (2012). Neurological soft signs in patients with psychosis and cannabis abuse: a systematic review and meta-analysis of paradox. *Current pharmaceutical design*, 18(32), 5156-5164. <https://doi.org/10.2174/138161212802884753>



- Rothman, K. J., & Greenland, S. (2005). Causation and causal inference in epidemiology. *American journal of public health, 95*(S1), S144-S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
- Seddon, J. L., Birchwood, M., Copello, A., Everard, L., Jones, P. B., Fowler, D., ... & Singh, S. P. (2016). Cannabis use is associated with increased psychotic symptoms and poorer psychosocial functioning in first-episode psychosis: a report from the UK national EDEN study. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv154>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetsky, V., ... & Reif, A. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics, 51*(5), 793-803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., & White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia research, 75*(1), 135-137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.10.006>
- Talbott, J. A., & Teague, J. W. (1969). Marihuann psychosis: acute toxic psychosis associated with the use of cannabis derivatives. *Jama, 210*(2), 299-302. <https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160280039006>
- Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., & Pertwee, R. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British journal of pharmacology, 150*(5), 613-623. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707133>
- Thomas, A., Ross, R. A., Saha, B., Mahadevan, A., Razdan, R. K. & Pertwee, R. G. (2004). 6"-Azidohehex-2"-yne-cannabidiol: a potential neutral, competitive cannabinoid CB1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 487, 213-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.01.023>
- Thornicroft, G., Meadows, G., & Politi, P. (1992). Is "cannabis psychosis" a distinct category? *European Psychiatry, 7*(6), 277-282. <https://doi.org/10.1017/S0924933800002157>
- Tosato, S., Lasalvia, A., Bonetto, C., Mazzoncini, R., Cristofalo, D., De Santi, K., ... & PICOS-VENETO GROUP. (2013). The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *Journal of psychiatric research, 47*(4), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.009>
- Trubetsky, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., ... & Lazzeroni, L. C. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature, 604*(7906), 502-508.
- Tunbridge, E. M., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Stumpfenhorst, K., ... & Freeman, D. (2015). Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. *Journal of psychopharmacology, 29*(11), 1146-1151. <https://doi.org/10.1177/0269881115609073>
- Vaessen, T. S. J., De Jong, L., Schäfer, A. T., Damen, T., Uittenboogaard, A., Krol-



- inski, P., ... & Drukker, M. (2018). The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta-analysis. *PLoS One*, *13*(2), e0192658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192658>
- van Dijk, D., Koeter, M. W., Hijman, R., Kahn, R. S., & van den Brink, W. (2012). Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophrenia research*, *137*(1-3), 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.016>
- van Winkel, R., Risk, G., & Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Archives of general psychiatry*, *68*(2), 148-157. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.152>
- Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., ... & Holmes, M. V. (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Molecular psychiatry*, *23*(5), 1287-1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>
- Wainberg, M., Jacobs, G. R., di Forti, M., & Tripathy, S. J. (2021). Cannabis, schizophrenia genetic risk, and psychotic experiences: a cross-sectional study of 109,308 participants from the UK Biobank. *Transl Psychiatry* *11*, 211. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01330-w>