

Uso de cannabis y riesgo de psicosis y de trastornos afectivos

REFERENCIA

Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370: 319-28.

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HU La Fe. Valencia (España)

CASP España

RESUMEN

La gran prevalencia del consumo de cannabis en todo el mundo occidental, las observaciones clínicas de los expertos y algunos trabajos de síntesis, sistemáticos o no, acerca de la producción de trastornos psicóticos por esta sustancia llevaron a Moore *et al.* a plantear una nueva revisión sobre este aspecto. Como novedad no evaluada anteriormente, se revisó sistemáticamente la posible generación de trastornos afectivos por consumo de cannabis.

Para estas revisiones sistemáticas (RS), pues se trata obviamente de dos revisiones diferentes, se incluyeron estudios longitudinales o estudios de casos y controles si se encontraban anidados en estudios longitudinales en los que se investigó la relación del consumo de cannabis con psicosis o con trastornos afectivos, aspectos que se analizaron separadamente. Bajo el epígrafe "psicosis" se consideraron la esquizofrenia, los desórdenes psicóticos esquizofreniformes o esquizoafectivos, las

psicosis afectivas o no afectivas y en general los síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios, desórdenes del pensamiento). Como trastornos afectivos se consideraron la depresión, la ideación suicida o los intentos de suicidio, la ansiedad, la neurosis, los cuadros maníacos o bipolares y otras alteraciones afectivas o del comportamiento. Se excluyeron específicamente estudios de cohortes sobre población con trastornos mentales, con población reclusa o con problemas relacionados con el consumo de drogas, así como ensayos clínicos de cannabis para uso médico.

La identificación de los estudios se llevó a cabo mediante búsqueda en las principales bases de datos biomédicas: Embase, Medline, CINAHL, PsycINFO, ISI, ZETOC, BIOSIS, LILACS y MEDCARIB. La estrategia de búsqueda se ajustó a un modelo muy sensible pero poco específico, utilizando descriptores MeSH muy generales, y sin seleccionar por idioma, lo que permitió la recuperación de gran cantidad de artículos. Además, se hizo seguimiento de las referencias de los artículos

— Correspondencia a:
lopez_edubri@gva.es



encontrados y se contactó tanto con expertos en el tema como con algunos de los autores de los estudios más relevantes con objeto de detectar trabajos no publicados. La calidad del material encontrado se evaluó de acuerdo con la presencia o no en él de discusión acerca de los sesgos y factores de confusión, pero también se recogió información acerca del tipo de muestreo, el porcentaje de respuestas, las pérdidas de seguimiento y las estrategias para determinar la causalidad inversa (consumo de cannabis en población con trastornos psicóticos o afectivos previos) y el "efecto intoxicación".

Dos aspectos importantes en la validez de una revisión sistemática fueron también analizados: la heterogeneidad de los estudios combinados y el sesgo de publicación, el primero mediante la prueba de I^2 ¹ y el segundo mediante la prueba de Egger².

Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los trabajos encontrados en las bases de datos analizadas, únicamente 11 artículos que

incluían siete cohortes se consideraron apropiados para ser incluidos en la RS acerca de la posible **relación entre cannabis y psicosis**. Cinco de las cohortes eran de seguimiento de poblaciones adultas y las otras dos cohortes se iniciaron desde el nacimiento.

La ausencia de sesgo de publicación ($p = 0,48$) y la homogeneidad de los estudios ($I^2 = 19,2\%$) permitió la combinación de los resultados y mostró un incremento en el riesgo de desarrollar psicosis del 41% en personas que habían consumido cannabis alguna vez (odds ratio ajustada = 1,41; intervalo de confianza 95% 1,20-1,65). Sólo seis de los estudios consideraron la relación del efecto con la dosis, y su análisis reveló que el incremento de riesgo de resultado psicótico era aún mayor y duplicaba el riesgo basal (odds ratio ajustada = 2,09; intervalo de confianza 95% 1,54-2,84) en aquellos consumidores que usaban cannabis más frecuentemente, aunque en este caso la heterogeneidad de los estudios fue bastante más relevante ($I^2 = 44,1\%$). Cuando se examinó la relación entre consumo de cannabis y desarrollo de desórdenes psicóticos (recuérdese que este era una de los cuadros incluidos bajo el epígrafe genérico de "psicosis"), también se encontró un incremento de riesgo de 2,58 veces con respecto al de la población no consumidora (odds ratio = 2,58; intervalo de confianza 95% 1,08-6,13), aunque con una marcada heterogeneidad ($I^2 = 66,9\%$); al eliminar el estudio que más distorsionaba en este sentido, se mantiene la asociación pero con una fuerza algo menor (odds ratio 1,92; intervalo de confianza 95% 1,50-2,47; $I^2 = 25\%$).

Menos concluyentes fueron los resultados acerca de la influencia de la edad de inicio de consumo y de las características genéticas de los individuos, debido a que habían sido estudiadas en menos trabajos.

¹ La heterogeneidad de los estudios en una RS marca la similitud entre ellos en términos de tipo de pacientes escogidos, intervenciones (si procede) y resultados medidos. Puede describirse, entre otras formas, mediante el estadístico I^2 , que viene a significar el porcentaje de variación de los resultados que puede atribuirse a la heterogeneidad; se considera apropiado si es menor del 25% (Higgins et al., 2003).

² El sesgo de publicación se produce en una RS cuando los estudios localizados para ser incluidos en ella no representan todos los estudios de interés, y refleja el hecho conocido de que los trabajos con resultados positivos se publican con preferencia sobre los que tienen resultados negativos (Macaskill et al., 2001). Una buena aproximación para su detección es el llamado funnel plot (gráfico de embudo), en el que de manera gráfica puede apreciarse, en función de su asimetría o simetría, si existe o no este tipo de sesgo. Su traducción estadística es la llamada prueba de Egger, según la cual una $p < 0,1$ implica una asimetría estadísticamente significativa, es decir, existencia de sesgo de publicación (Tang y Liu, 2000).



Todos los trabajos incluidos para determinar la relación entre consumo de cannabis y psicosis intentaron limitar la causalidad inversa y el efecto intoxicación, con más éxito en el primer caso que en el segundo. Las pérdidas de seguimiento se produjeron entre un 4% y un 32%, pero este dato no estuvo disponible en todas las cohortes.

Con respecto a la RS acerca de la **relación entre consumo de cannabis y trastornos afectivos**, se recuperaron 24 trabajos que correspondían a 15 cohortes: dos seguidas desde el nacimiento, siete de población escolar y seis de población adulta. Los resultados evaluados en ellas fueron variados: depresión (quince cohortes), síntomas depresivos (cinco), ideación suicida o intentos de suicidio (siete), desórdenes ansiosos o síntomas de ansiedad (siete).

Como se ha adelantado, el único resultado que se estudió en todas las cohortes seguidas fue la relación entre consumo de cannabis y depresión. No se pudo poner de manifiesto sesgo de publicación (prueba de Egger $p = 0,13$), pero, sin embargo, la heterogeneidad de los estudios en relación con la medida de la exposición a la droga no permitió combinar los resultados para obtener medidas de la magnitud del riesgo (odds ratio). Además, sólo la mitad de las cohortes tenían el tamaño adecuado para poder poner de manifiesto los efectos con el suficiente grado de fiabilidad. Tampoco las cohortes que estudiaron los síntomas depresivos a través de escalas continuas mostraron resultados concluyentes.

Seis cohortes recogidas en siete artículos estudiaron la ideación suicida y los intentos de suicidio. Cuatro encontraron relación positiva y, por tanto, aumento de riesgo con el uso de cannabis, otra encontró una débil relación y una última, compuesta por dos cohortes,

puso de manifiesto una disminución de intentos pero un aumento de ideaciones. Por su parte, de los siete estudios que evaluaron específicamente la ansiedad como resultado, sólo dos de ellos fueron capaces de poner de manifiesto una relación consistente entre consumo de cannabis y estados ansiosos, relación que persistió tras ajustar por factores de confusión.

Como en la RS acerca de psicosis, la calidad de los estudios se evaluó de acuerdo con el grado en que se había intentado minimizar los factores de confusión, principalmente la causalidad inversa y el "efecto intoxicación". El primero de ellos se tuvo en consideración, eliminando los pacientes con ansiedad o depresión en el momento del reclutamiento, únicamente en cuatro de las cohortes. Las maniobras encaminadas a eliminar el sesgo provocado por el "efecto intoxicación" no se especificaron en ninguna de las 15 cohortes, aunque los cuestionarios de 10 de ellas disponían de ítems destinados a recoger el dato. Las pérdidas de seguimiento se cifraron entre el 4% y el 70% según las cohortes; dos de ellas no proporcionaron el dato.

Los autores concluyen a partir de los datos de las RS que existe una consistente relación entre el uso de cannabis y los síntomas psicóticos, incluyendo los desórdenes psicóticos incapacitantes, y que existe suficiente evidencia para informar a la población acerca de los riesgos en este sentido del consumo de la droga. No puede afirmarse lo mismo respecto a los trastornos del comportamiento, y son necesarios más estudios observacionales en los que se controlen adecuadamente los factores de confusión más relevantes para completar la evidencia existente.



COMENTARIO

El estudio de Moore *et al.* proporciona la mejor evidencia disponible hasta el momento acerca de la asociación positiva entre consumo de cannabis y desarrollo tardío de trastornos psicóticos. Aunque al menos cuatro revisiones previas habían tratado el tema (Semple *et al.*, 2005; Macleod *et al.*, 2004; Arsenault *et al.*, 2004; Henquet *et al.*, 2005), ninguna de ellas había permitido, por distintas cuestiones metodológicas, tener una idea cuantitativamente clara acerca de la magnitud del efecto.

Algunos comentarios acerca del artículo, sin embargo, han de ser tenidos en cuenta. En primer lugar, es destacable reseñar la ausencia de criterios diagnósticos normalizados (DSM-IV, CIE-10) entre los requisitos de inclusión de los estudios revisados; es dudoso si la aplicación de esta limitación hubiera disminuido el número de estudios a evaluar o mejorado la calidad final de la revisión, pero en cualquier caso hubiera proporcionado al lector una mayor seguridad respecto a que se ha medido el resultado que se tenía que medir.

En segundo lugar, debe reflexionarse acerca del tipo de estudios escogidos. Desde la pura ortodoxia, se admite que la mejor evidencia de la que se puede hacer uso clínicamente emana de las RS de ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad (Glasziou *et al.*, 2004), pero las hipótesis etiológicas no pueden ser probadas de esta manera (Egger *et al.*, 1998), en especial si se pretende poner de manifiesto un efecto perjudicial, ya que contravendría todo principio ético la exposición consciente de personas a agentes que son factores de riesgo conocidos. Por ejemplo, un ensayo clínico para demostrar el poder cancerígeno del tabaco o el efecto teratógeno de los retinoides merecería un juicio ético fuerte-

mente negativo. Por tanto, y a pesar de que los estudios observacionales (cohortes, casos y controles) tienen en general menos poder probatorio que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en el caso que nos ocupa, en el que se intentan evaluar eventos adversos, la elección de los estudios a combinar en la RS es atinada.

En tercer lugar y en íntima relación con el punto anterior, la alta posibilidad de sesgo de los estudios observacionales (especialmente los retrospectivos) obliga a considerar con cuidado la calidad de los trabajos recuperados. Cuando la RS integra ensayos clínicos, es una norma de procedimiento ampliamente aceptada que la evaluación de calidad de los estudios debe ser tenida en cuenta (Moher *et al.*, 1999), pero cuando se trata de observacionales esta práctica es aún poco frecuente, tal vez debido a la carencia de escalas validadas y suficientemente difundidas (Norris y Atkins, 2005). Moore *et al.* realizan en su trabajo una aproximación interesante estableciendo como criterio de calidad la descripción y discusión de las medidas encaminadas a neutralizar los principales factores de confusión, que, como ya se ha mencionado repetidamente, están constituidos por la causalidad inversa y el "efecto intoxicación".

Poco se puede objetar a las bases de datos en las que se llevó a cabo la búsqueda, que se completó con seguimiento de las referencias y consulta a expertos, sin distinción de idioma en los artículos recuperados.

Dos resultados parecen, pues, quedar claros tras la revisión de Moore *et al.* Por un lado la asociación existente entre uso de cannabis y aparición tardía de psicosis, con un incremento de riesgo del 40%, y por otro su relación dosis-dependiente, que implica un mayor riesgo a medida que aumenta el



consumo. Estos hallazgos van estrechando cada vez más el círculo de la relación de causalidad, de acuerdo con los nueve postulados de Bradford-Hill (Bradford-Hill, 1965) (Tabla 1). Un 11,18% de prevalencia de uso de cannabis en España (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2007), que supera en cerca de un 50% a la media europea y casi cuadruplica la mundial (Organización de Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito, 2003), otorga al problema unas connotaciones de especial gravedad. De acuerdo con datos británicos (Nordentoft y Hjorthoj, 2007), cerca de 800 casos anuales de esquizofrenia podrían ser evitados en el Reino Unido mediante la cesación del consumo de cannabis; parece lógico suponer que los números españoles serían mucho más espectaculares.

Más de 30 años han sido necesarios para clarificar algunas cuestiones acerca del consumo de cannabis y su relación con la salud, y algunas dudas comienzan ahora a disiparse. Esclarecida razonablemente, como se ha visto, su relación con los trastornos mentales mayores, las pruebas acerca de la existencia de tolerancia y dependencia asociadas con su uso son cada vez más consistentes (Agrawal *et al.*, 2008; Raphael *et al.*, 2005), y situarían al cannabis lejos de esa posición de “droga blanda” y socialmente tolerada a la que su baja percepción social de riesgo la ha llevado (Megías, 2006). Para completar el escenario, un artículo reciente ha sugerido que el inicio temprano de consumo se asocia con un uso más frecuente y con mayor cantidad de problemas relacionados con él (Kokkevi *et al.*, 2006).

Un último comentario merece el fallido intento de asociación del uso de cannabis con los trastornos afectivos. A pesar del esfuerzo

de los autores por recuperar y analizar los artículos más relevantes, las conclusiones son del tipo de las que no nos gusta encontrar en la bibliografía, como ellos mismos recogen: “aunque existe un incremento de riesgo de trastornos afectivos en las personas que usan cannabis, los intervalos de confianza son generalmente consistentes con un efecto nulo”. Dicho de otra forma: relación no significativa desde el punto de vista estadístico. Como Altmann estableció atinadamente (Altmann y Bland, 1995), la ausencia de evidencia no es equivalente a evidencia de ausencia, de manera que si la relación existe (como parece ser) pero no se ha podido poner de manifiesto por lo raro de los eventos y consecuentemente por el reducido tamaño de muestra de los estudios primarios, es cuestión de tiempo que dispongamos de nuevo material que nos saque definitivamente de dudas. La sociedad necesita de ese conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Agrawal A, Pergadia ML, Lynskey MT (2008). Is there evidence for symptoms of cannabis withdrawal in the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions? *Am J Addict* 17: 199-208.

Altmann DG, Bland JM (1995). Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 311: 485.

Arsenault L, Cannon M, Witton J, Murray RM (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of evidence. *Br J Psychiatry* 184: 110-7.

Bradford-Hill A (1965). The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300.



- D'Souza DC, Perry E, MacDougall I, Ammerman I, Cooper T, Wu YT, et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29: 1558-72.
- D'Souza DC, Abi-Saab W, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis and addiction. *Biol Psychiatry* 57: 594-608.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 71: 37-48.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2007). Informe 2007 del Observatorio Español sobre Drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Disponible en www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-2007.pdf (Acceso mayo de 2008).
- Egger M, Schneider M, Davey Smith G (1998). Meta-analysis spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 316: 140-4.
- Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I (2004). Assessing the quality of research. *BMJ* 328: 39-41.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 31: 608-12.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327: 557-60.
- Kokkevi A, Gabhainn SN, Spyropoulou M, and the Risk Behaviour Focus Group of the HBSC (2006). Early initiation of cannabis use: a cross-national european perspective. *J Adolesc Health* 39: 712-9.
- Macaskill P, Walter SD, Irwig L (2001) A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statist Med* 20: 641-54.
- Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, et al (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drugs use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 363: 1579-88.
- Megías E (2006). Percepción social del cannabis en España. *Farmacéuticos* 307: 37-42.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 354: 1896-900.
- Nordentoft M, Hjorthoj C (2007). Cannabis use and risk of psychosis in later life. *Lancet* 370: 293-4.
- Norris SL, Atkins D (2005) Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med* 142: 1112-9.
- Organización de Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito (2003). Tendencias mundiales de las drogas ilícitas. 2003. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/otras.htm> (Acceso 24-11-2006).
- Raphael B, Wooding S, Stevens G, Jason C (2005). Comorbidity: cannabis and complexity. *J Psychiatr Pract* 11: 161-76.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 19: 187-94.
- Tang JL, Liu JLY (2000). Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 53: 477-84.



Tabla 1. Aplicación de los criterios de causalidad de Bradford-Hill a la relación entre consumo de cannabis y psicosis

CRITERIO	SIGNIFICADO	CUMPLIMIENTO	OBSERVACIONES
Fuerza de la asociación	Magnitud de las medidas de riesgo (odds ratio, riesgos relativos, etc.)	++	OR 1,41 (IC 95% 1,20-1,65)*
Consistencia	Hallazgo repetido en investigaciones diversas	++	Publicadas al menos cuatro revisiones (ver texto)
Especificidad	El efecto está ligado específicamente a la causa	+/-	Difícil de demostrar en enfermedades de etiología multifactorial
Temporalidad	La causa precede al efecto de manera coherente	++	
Gradiente biológico	Relación dosis-efecto	++	OR 2,09 (IC 95% 1,54-2,84)*
Plausibilidad biológica	Relación entre causa y efecto razonable de acuerdo con los conocimientos actuales	++	Ver Degenhardt et al., 2003
Coherencia	Relación causal coherente con la historia natural y la fenomenología del efecto	++	
Demostración experimental	Existencia de hallazgos experimentales o cuasi-experimentales que confirmen la relación causal	+	Ver D'Souza et al., 2004 y D'Souza et al., 2005
Analogía	Existencia de fenómenos similares	+/-	

* De acuerdo con el trabajo de Moore et al.