



CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

Ana Maria Gonzalez-Pinto Arrillaga¹, Sara Barbeito Resa¹, Patricia Vega Perez¹, Susana Alberich Mesa¹, Monica Martinez Cengotitabengoa¹, Itxaso Gonzalez Ortega¹

¹Hospital Santiago Apostol de Vitoria. Centro de Investigacion Biomedica en Red (CIBERSAM).

PATRICIA.VEGAPEREZ@osakidetza.net

Cannabis, primer episodio psicotico, seguimiento, uso no continuado

RESUMEN:

Objetivo: Examinar la influencia del uso del cannabis a largo plazo en pacientes con un primer episodio psicotico, comparando por un lado pacientes que nunca han consumido cannabis con aquellos que consumian antes del primer episodio psicotico y lo dejaron durante el seguimiento, y por otro lado comparando con aquellos que consumian cannabis tanto antes del primer episodio psicotico como durante el seguimiento.

Metodo: Los pacientes fueron seguidos a partir de su primer ingreso por psicosis. Fueron evaluados en los anos 1,3 y 5. En el 8o ano, se recogieron datos del funcionamiento global, asi como del consumo de alcohol y drogas. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos en funcion del consumo de cannabis durante el seguimiento: 25 de ellos consumian antes del primer episodio psicotico y siguieron consumiendo durante el seguimiento (UC), 27 consumian antes del primer episodio pero dejaron el consumo durante el periodo de seguimiento (UCP), y 40 nunca consumieron cannabis (NU).

Resultados: No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto al funcionamiento global o los sintomas en la evaluacion basal ni en el seguimiento a corto plazo. El grupo UCP tuvo mejor resultado funcional a largo plazo comparado con los otros dos grupos, y tuvo menos sintomas negativos que el grupo UC despues de ajustar por las variables de confusion. Para el grupo UCP, el tamaño del efecto fue 1.26 (IC al 95%: 0,65 – 1,86) para el funcionamiento global, y -0,72 (IC al 95%: -1,27 - -0,14) para los sintomas negativos. Todos los pacientes mejoraron los sintomas positivos durante el seguimiento a largo plazo.

Conclusion: El cannabis tiene un efecto perjudicial, pero el abandono del consumo despues del primer episodio psicotico contribuye a una clara mejoría del estado general del paciente.

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

Introducción

La fuerte relación entre el cannabis y la psicosis establece al cannabis como una droga dañina, especialmente en la gente joven. Sin embargo, la naturaleza de la relación no está del todo esclarecida. Es posible que algunos factores genéticos predispongan a las personas al consumo de cannabis, especialmente en la mediana edad¹. Sin embargo, es más importante el hecho de que el consumo de cannabis puede actuar como un factor exógeno que influye en la edad de comienzo de la psicosis^{2,3}, incrementando el riesgo de desarrollar psicosis tanto en la población general como, particularmente, en las personas más vulnerables⁴, así como empeorar gravemente el estado de los pacientes psicóticos⁵⁻⁷. Además, se ha demostrado la reducción de una gran parte del volumen del cerebro en un periodo de 5 años de seguimiento en pacientes con esquizofrenia que consumen cannabis frente a los que no consumen⁸.

Se ha visto que los pacientes con un primer episodio psicótico con esquizofrenia que consumen cannabis tienen peor estado final que aquellos sin consumo de cannabis. En una revisión sistemática, la mayoría de los 7 estudios con seguimiento de pacientes con un primer episodio psicótico encontraron que el consumo de cannabis estaba asociado a un peor resultado a corto y medio plazo, aunque las diferencias en el resultado entre consumidores y no consumidores de cannabis eran más modestas cuando se controlaba por el consumo de otras drogas y la gravedad de la enfermedad en la evaluación basal⁹. En el estudio de Hides de 6 meses de seguimiento¹⁰, había un peor resultado en pacientes con un primer episodio psicótico y consumo de cannabis, después de controlar por el consumo de otras drogas y síntomas basales. Similares resultados se encontraron en otro estudio con 15 meses de seguimiento¹¹. Además, en un estudio comparando los efectos del consumo de cannabis en pacientes con un primer episodio maníaco que comenzaron el consumo de cannabis antes y después del primer episodio, el porcentaje de tiempo en remisión estaba inversamente asociado con el porcentaje de semanas que abusaron del cannabis¹².

Las conclusiones hasta ahora pueden resultar pesimistas para los pacientes con consumo de cannabis comórbido, y se puede deducir que uno o más componentes del cannabis, como el delta-9-tetrahydrocannabinol^{13,14}, puede producir cambios permanentes en el sistema nervioso central. Sin embargo, poco es sabido sobre resultado en pacientes que dejan el consumo de cannabis después del primer episodio de psicosis. Este tema es importante ya que, de acuerdo a estudios recientes, alrededor de la mitad de los pacientes que consumen cannabis son capaces de abandonar el consumo con tratamientos farmacológicos usuales^{6,15} y con programas específicos diseñados para prevenir el consumo^{16,17}. Dada la alta prevalencia del mal consumo de sustancias en los pacientes con primer episodio psicótico¹⁸, el estado de los pacientes que tienen un consumo continuado de cannabis y de los que dejan el consumo debería ser investigado y diferenciado de aquellos que nunca han consumido cannabis. En un estudio a corto plazo con 110 pacientes con primer episodio psicótico de comienzo temprano, se observó una gran mejora de la psicopatología en aquellos que abandonaron el consumo de cannabis¹⁹.

En una cohorte de pacientes con primer episodio psicótico seguidos durante 8 años, nuestra

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

hipótesis es que los pacientes que tienen un consumo continuado de cannabis tendrían un peor resultado a largo plazo y que aquellos que dejan al consumo de cannabis tendrían un resultado similar a los que nunca consumieron. El objetivo de este estudio prospectivo observacional fue examinar la influencia del consumo de cannabis a largo plazo en pacientes con un primer episodio psicótico de inicio reciente, comparando aquellos pacientes que consumían y dejaron el consumo con aquellos que nunca consumieron y con aquellos que continuaron consumiendo durante el seguimiento.

Método

Sujetos

Los datos fueron obtenidos de pacientes con un primer episodio psicótico de comienzo reciente ingresados consecutivamente en el hospital general psiquiátrico entre Febrero de 1997 y Enero de 1999. El hospital proporciona atención psiquiátrica a todo los habitantes (300.000) de Vitoria y sus alrededores en el País Vasco, sin tener en cuenta su nivel socio-económico. Solamente hay un servicio de emergencia para pacientes psiquiátricos, y si fuera necesario, los pacientes son ingresados en el departamento de psiquiatría del hospital general ya que no hay otras unidades de hospitalización (pública o privada) en éste área. Por lo tanto, la muestra del estudio representa la total población de pacientes con un primer episodio psicótico que necesitan tratamiento psiquiátrico hospitalizado. Los pacientes fueron incluidos en el estudio después de dar su consentimiento informado.

Un primer episodio psicótico fue definido como la primera vez que un paciente presenta síntomas psicóticos positivos de delirios y/o alucinaciones. Todos los sujetos tenían entre 15 y 65 años y cumplían los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Cuarta Edición) (DSM-IV)²⁰ para el trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno con alucinaciones, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno bipolar con rasgos psicóticos, o trastorno depresivo mayor con rasgos psicóticos. Los sujetos con retraso mental o trastornos orgánicos cerebrales fueron excluidos del estudio, así como aquellos sujetos con trastorno psicótico inducido por sustancias. Ningún sujeto tuvo trastorno psicótico compartido. El diagnóstico del eje I del DSM-IV se hizo utilizando la Structured Clinical Interview para el DSM-IV (SCID-I)²¹. Los pacientes con síntomas psicóticos de más de 6 meses de duración fueron excluidos del estudio.

Evaluaciones

Después del ingreso, los pacientes con síntomas de primer episodio psicótico fueron evaluados con un protocolo que incluía el SCID-I, análisis de drogas en la orina (incluyendo derivados del

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

cannabis), y las siguientes escalas clínicas: Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)²², y la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)²³, la cual se usó para evaluar funcionalidad general. Las instrucciones del EEAG original puntúan los síntomas o el funcionamiento, pero como los síntomas se evalúan ya con otras escalas, los entrevistadores fueron preparados para evaluar funcionamiento psicosocial, como se hizo en otros estudios previos²⁴. En cada visita se midieron la Addiction Severity Index (ASI) y la SCID-I (basal, anual, 2º año, 3º año, 4º año, 5º año y 8º año). La ASI está basada en una escala de 9 puntos (0-1, sin problemas; 2-3, problemas ligeros, probablemente no necesario tratamiento para el consumo de sustancias; 4-5, problemas moderados, indicado algún tratamiento; 6-7, problema considerable, tratamiento necesario; 8-9, problema extremo, tratamiento absolutamente necesario). Con la información obtenida del paciente, el informador, el médico y los análisis de drogas, determinamos si el paciente había consumido cannabis, con cuánta frecuencia lo hizo y en qué momento ocurrió. Esta información sobre el consumo de cannabis se agrupó en 4 categorías: no consumo, consumo, abuso y dependencia (tabla 1). Este mismo método se utilizó para establecer el consumo, abuso y dependencia de otras drogas y alcohol. Otras variables socio-económicas y clínicas relevantes fueron medidas, por ejemplo, sexo, edad, estado civil, convivencia y consumo de alcohol y/o otras drogas. Las evaluaciones se llevaron a cabo durante una entrevista clínica que duró aproximadamente 90 minutos y se basaba en la semana anterior. La entrevista era dirigida por 2 psiquiatras (A. G.-P.; F.M.) que obtuvieron una buena fiabilidad interevaluadora para los diagnósticos del SCID-I (k= 0.88) y para las escalas medidas (PANSS, k= 0.80; EEAG, k=0.95;).

Tabla 1. Definición de las 4 categorías del consumo de cannabis

Consumo de cannabis	Abuso o dependencia de cannabis según DSM-IV	Puntuación ASI
Dependencia	Cumple los criterios mínimos o más de dependencia de cannabis del DSM-IV	8-9
Abuso	Cumplen uno o más criterios de abuso de cannabis	4-7
Uso	Cumplen criterios de abuso pero no cumplen la condición temporal (al menos 12 meses) o uso 12 meses pero no cumple el criterio de abuso del DSM-IV	2-3
No consumo	Sin síntomas significativos	0-1

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

El equipo de investigación (S.B.; P.V.) que determinó el abuso de drogas fue ciego a las puntuaciones clínicas; discutieron cualquier inconsistencia y optaron por la solución más apropiada. El consumo de cannabis se definió de acuerdo al DSM-IV basándose en el SCID-I²¹, ASI, y en la información obtenida de los análisis de orina.

En los años 1,3 y 5, los pacientes fueron evaluados mediante una entrevista empleando la misma metodología que en la visita basal, obteniendo información con las escalas EEAG, PANSS Positivo y PANSS Negativo. En el 8º año, solamente se completó la EEAG, la cual evaluó el funcionamiento psicosocial desde la visita anterior hasta la presente. Los ingresos se recogieron en todas las visitas. Los pacientes fueron también evaluados cada 2 años (es decir, en el 2º y 4º año) empleando al SCID-I y ASI, así como análisis de orina. Un paciente fue definido como consumidor de cannabis si, durante el seguimiento, consumió cannabis al menos 4 veces en el año anterior y al menos una vez en el mes anterior a cada evaluación. Los primeros 5 años de seguimiento terminaron en Enero de 2004. Los pacientes con los que no se pudo contactar durante el periodo de seguimiento se consideraron como perdidos.

Las otras drogas que se usaron o abusaron más comúnmente fueron cocaína y anfetaminas. Con respecto al tratamiento para la psicosis, todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico, la mayoría en dosis pequeñas de antipsicóticos atípicos, de acuerdo con las guías clínicas y el estado del consumo de cannabis. La mayoría de pacientes fueron tratados con monoterapia (61/92, 66,3%), y un tercio fue tratado con 2 o más drogas en algún momento del estudio (31/92, 33,7%). El uso de politerapia no fue diferente entre los grupos de cannabis ($p= 0,483$). Igualmente, el uso de benzodiacepinas no difirió entre los grupos ($p= 0,742$).

Los pacientes fueron atendidos en el centro de salud mental de su comunidad después de abandonar el hospital, normalmente realizando una visita al mes. Recibieron intervenciones familiares, si eran necesarias, y apoyo psicológico. En caso necesario, recibieron mayor atención, y fueron ingresados todos los que lo necesitaron, independientemente de su nivel socio-económico. En caso de necesitar atención inmediata, una sala de emergencia estuvo disponible las 24 horas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (Consejo de Investigación Institucional) del Hospital Santiago.

Clasificación de pacientes

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos en función del consumo de cannabis: (a) pacientes que nunca consumieron cannabis (NU); (b) pacientes que consumían cannabis anteriormente y continuaron consumiendo durante el seguimiento (UC), incluyendo aquellos pacientes que empezaron a consumir durante el estudio (1 pacientes) y aquellos que dejaron de consumir en algún momento y después continuaron (4 pacientes); (c) pacientes que consumían antes de la evaluación basal y abandonaron el consumo definitivamente durante el seguimiento (UCP), incluyendo un

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

paciente que empezó a consumir cannabis en el primer año y lo dejó definitivamente al 2º año. En el grupo UCP, el 85,2% (23/27) dejaron el consumo de cannabis al tercer año del seguimiento y el 14,8% (4/27) lo dejaron en el 4º año.

Este procedimiento se utilizó para clasificar los pacientes en 3 grupos según el consumo de otras drogas (NU, UC, UCP de otras drogas) y para el abuso de alcohol (NU, UC, UCP de abuso de alcohol). De esta forma, el efecto del consumo de cada sustancia se tiene en cuenta en los análisis.

Análisis estadísticos

La variable principal a estudio fue el funcionamiento global medido con la escala EEAG, y las variables secundarias fueron los síntomas positivos y negativos medidos con la escala PANSS. Las características sociodemográficas y clínicas basales de toda la muestra y por grupos de consumo de cannabis se describieron mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y mediante medias y desviaciones típicas o medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas, dependiendo de la distribución de cada variable. Las comparaciones entre los 3 grupos de consumo de cannabis se realizaron con el test χ^2 o test exacto de Fisher para las variables categóricas, y test de análisis de varianza (ANOVA) o Kruskal-Wallis para las variables continuas, dependiendo de la normalidad o no de las variables. Además, se compararon los pacientes seguidos menos de 5 años con los seguidos más de 5 años mediante los test de χ^2 , test exacto de Fisher, t de Student y U de Mann-Whitney, dependiendo de las características de cada variable.

Análisis de resultados clínicos y funcionales

Las diferencias entre los resultados clínicos y funcionales a lo largo del seguimiento se evaluaron realizando modelos de efectos mixtos en los análisis de medidas repetidas. Las variables respuesta fueron las escalas EEAG, PANSS Positivo y PANSS Negativo en cada evaluación. Este análisis se ha realizado en 3 fases. La primera, para analizar el efecto individual que puede tener en el resultado el abandono del cannabis se desarrollaron modelos de efectos mixtos univariantes utilizando el tiempo, los grupos de consumo de cannabis y el término de interacción. En la segunda fase, el mismo modelo se empleó para analizar el efecto de otras variables sobre las variables respuesta. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, estado civil, abandono del consumo de otras drogas y abandono del abuso de alcohol. Cuando el test ANOVA resultó tener una significación $p < 0.1$ para cada variable, ésta fue incluida en el modelo final junto con el consumo de cannabis. Finalmente, se desarrollaron modelos de efectos mixtos multivariantes, los cuales incluyeron los grupos de cannabis, las variables de confusión seleccionadas en el segundo paso, la variable tiempo y los términos de interacción apropiados. La categoría de referencia fue el grupo UCP para facilitar la interpretación y las comparaciones. Teniendo en cuenta que los datos fueron tomados de forma repetida, se incluyó en todos los modelos un efecto aleatorio y se utilizaron técnicas de probabilidad

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

máxima asumiendo normalidad en el término de error. Esta misma metodología se empleó para evaluar el resultado a corto plazo pero considerando solamente los datos correspondientes a la evaluación basal y seguimiento a 1 año.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico R 2.5.1²⁵.

Resultados

Características de la muestra y basales

Los pacientes que fueron seguidos al menos 5 años fueron incluidos en el estudio. De los 127 pacientes con un primer episodio psicótico, 15 no cumplieron los criterios de inclusión: 5 pacientes se excluyeron por trastornos orgánicos, 4 por psicosis inducida por drogas y 6 por no dar consentimiento informado. De los 112 pacientes del momento basal, el 82% (92) fueron seguidos durante al menos 5 años y formaron la muestra total del estudio. 82 pacientes fueron evaluados al 8º año del seguimiento.

La edad media de los pacientes fue $29,78 \pm 10,77$ años (rango 16 – 61), y el 48,9% (45) fueron mujeres. Las características sociodemográficas y clínicas basales están recogidas en la tabla 2. El 56% del total de la muestra (92) eran consumidores de cannabis en la evaluación basal.

Los grupos de consumo de cannabis estaban formados por un amplio grupo de no consumidores (NU, 43,5%, 40/92), seguido de 2 grupos de tamaño similar: los consumidores continuados (UC, 27,2%, 25/92) y los consumidores que abandonaron el consumo (UCP, 29,3%, 27/92). La cantidad de consumo a nivel basal de los dos últimos grupos fue similar: el 88,9% (24/27) de los pacientes del grupo UCP y el 92% (23/25) del grupo UC cumplieron los criterios de abuso o dependencia basal. Al 8º año, la frecuencia de uso, abuso y dependencia en el grupo UC fue 16% (4/25), 56% (14/25) y 28% (7/25).

No hubo diferencias significativas en cuanto al diagnóstico entre los grupos de cannabis (Fisher, $p=0,54$), pero hubo algunas diferencias sociodemográficas entre ellos. En el grupo NU había más casados y eran mayores comparados con los grupos UC y UCP (tabla 2). Las diferencias por pares (NU y UC, NU y UCP) fueron significativas ($p<0,001$ en ambos casos).

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

Tabla 2: Características sociodemográficas y clínicas basales la muestra por grupos de cannabis

		Total (n=92)	NU (n=40)	UC (n=25)	UCP (n=27)	Significación
Sexo	Mujer	45 (48,9%)	21 (52,5%)	12 (48%)	12 (44,4%)	$\chi^2=0,43$ (p=0,807)
	Hombre	47 (51,1%)	19 (47,5%)	13 (52%)	15 (55,6%)	
Edad (años)		29,78 ± 10,77	35,43 ± 12,59	26,00 ± 5,99	24,93 ± 6,91	F=12,17 (p<0,001)
Estado civil	Casados	16 (17,4%)	12 (30%)	1 (4%)	3 (11,1%)	$\chi^2=8,28$ (p=0,016)
	Otros	76 (82,6%)	28 (70%)	24 (96%)	24 (88,9%)	
Convivencia	Con familiares	69 (75%)	31 (77,5%)	19 (76%)	19 (70,4%)	Fisher (p=0,29)
	Solo	8 (8,7%)	4 (10%)	0 (0%)	4 (14,8%)	
	Otros	15 (16,3%)	5 (12,5%)	6 (24%)	4 (14,8%)	
PANSS Positivo		24,76 ± 6,86	23,63 ± 6,88	25,44 ± 6,96	25,81 ± 6,74	F=0,99 (p=0,37)
PANSS Negativo		18,88 ± 9,39	19,13 ± 10,00	16,96 ± 9,06	20,30 ± 8,79	F=0,84 (p=0,43)
EEAG		55,18 ± 13,17	56,13 ± 13,50	55,08 ± 14,04	53,89 ± 12,18	F=0,23 (p=0,79)
Abuso de alcohol		49 (53,3%)	11 (27,5%)	19 (76%)	19 (70,4%)	Fisher (p<0,001)
Otras drogas		30 (32,6%)	3 (7,5%)	16 (64%)	11 (40,7%)	Fisher (p<0,001)

Tampoco hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en los síntomas positivos o negativos y el funcionamiento a nivel basal. El abuso de alcohol y consumo de otras drogas fue significativamente superior en los grupos UC y UCP, comparado con el NU (tabla 2).

Evolución y comparaciones entre pacientes seguidos y no seguidos

La duración media del seguimiento fue de 7,67 ± 0,94 años. El número medio de ingresos del total de la muestra fue 3,39 ± 4,50. No hubo diferencias entre los 3 grupos en cuanto al número de ingresos (Kruskal-Wallis= 3,273, p= 0,195; medias: 2,48 ± 3,04 para NU, 5,50 ± 7,51 para UC, 3,22 ± 2,70 para UCP).

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

Los 3 grupos disminuyeron el consumo de alcohol y otras drogas durante el seguimiento. Al final del estudio, el 19,5% (18/92) del total de la muestra abusaba del alcohol y el 9,2% (10/92) consumía otras drogas. La adherencia a la medicación no difería entre los 3 grupos ($X^2= 3,87$, $p= 0,06$ comparando entre UCP y NU; $X^2= 1,23$, $p= 0,268$ entre UCP y UC).

No se encontraron diferencias entre los pacientes seguidos y no seguidos al menos 5 años en cuanto a los síntomas basales y los grupos de cannabis: edad ($t= -0,622$, $p= 0,535$), sexo ($X^2= 0,986$, $p= 0,321$), estado civil (Fisher, $p= 0,750$), convivencia (Fisher, $p= 0,409$) y consumo de cannabis (Fisher, $p= 0,252$).

Resultados clínicos y funcionales en el seguimiento por grupo de cannabis

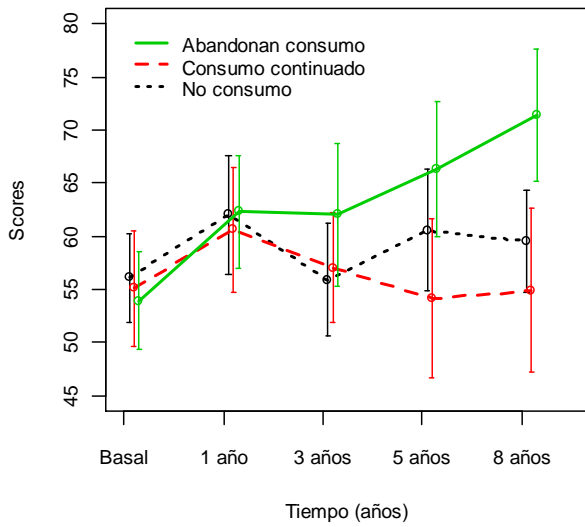
Modelos Univariantes

La evolución de las puntuaciones del EEAG, PANSS Positivo y PANSS Negativo en el seguimiento están reflejadas en las figuras 1-3. El modelo univariante realizado en la primera fase mostró que la variable de los grupos de cannabis fue significativa tanto en el EEAG ($F_{2,332}= 9,938$, $p< 0,001$) como en el PANSS Negativo ($F_{2,241}= 4,828$, $p= 0,009$), pero no lo fue en el PANSS Positivo ($F_{2,241}= 0,436$, $p= 0,647$). En este análisis univariante se vio un descenso significativo en cuanto a las puntuaciones del PANSS Positivo basal en los 3 grupos de cannabis (todos $p<0,001$) (figura 2), mientras que solo el grupo UCP tuvo un aumento significativo del EEAG (figura 1, UCP, $b= 1,902$, $p<0,001$; UC, $b= -0,271$, $p= 0,465$; NU, $b= 0,262$, $p= 0,370$). Hubo un descenso significativo en las puntuaciones del PANSS Negativo solamente en el grupo UCP, mientras que el grupo UC mostró una tendencia ascendente no significativa (figura 3, UCP, $b= -0,965$, $p= 0,012$; NU, $b= -0,392$, $p= 0,226$; UC, $b= 0,744$, $p= 0,069$).

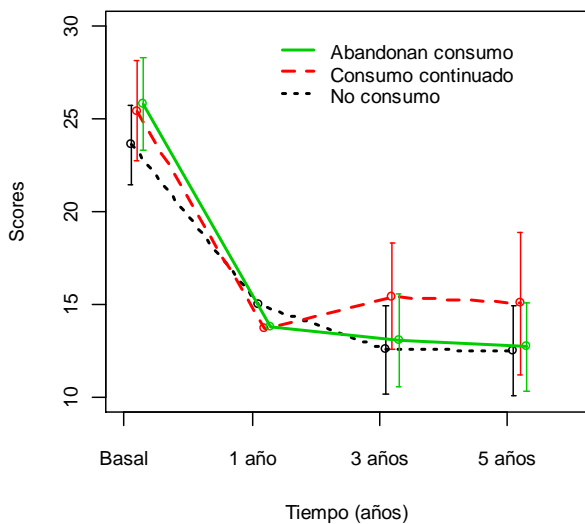
En la segunda fase, los modelos univariantes mostraron que el sexo, la edad y el estado civil no tenían efectos significativos sobre las variables respuesta estudiadas, mientras que el abuso de alcohol y el consumo de otras drogas tenían un efecto significativo en el EEAG (consumo de otras drogas, $F_{2,332}= 5,772$, $p= 0,003$; abuso de alcohol, $F_{2,332}= 6,597$, $p= 0,002$). Esto indica que el abandono del abuso de alcohol y del consumo de otras drogas aumentó significativamente las puntuaciones del EEAG (es decir, mejora el funcionamiento). Por otro lado, dejar el abuso de alcohol o el consumo de otras drogas no tuvo un efecto significativo en los valores del PANSS Positivo y PANSS Negativo (todos los p-valores del ANOVA mayores de 0,1).

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

1) Evolución EEAG por grupo de cannabis

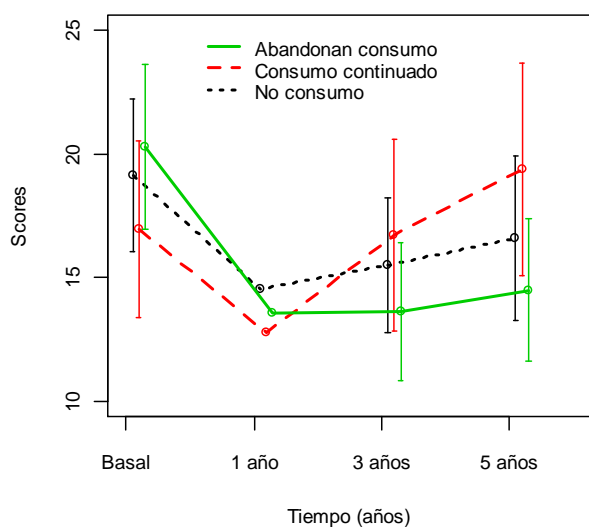


2) Evolución del PANSS Positivo por grupo de cannabis



CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

3) Evolución del PANSS Negativo por grupo de cannabis



Modelos Multivariantes

Para analizar la evolución del EEAG, todas las variables que resultaron significativas en la segunda fase fueron incluidas en el modelo final (cannabis, alcohol y otras drogas). En el momento basal no hubo diferencias significativas entre la categoría de referencia (UCP) y las otras dos categorías (UC, $\beta = 1,60$, $p = 0,70$; NU, $\beta = 3,78$, $p = 0,36$). Tampoco resultaron significativas las comparaciones basales entre los grupos de abuso de alcohol (UC, $\beta = -2,06$, $p = 0,60$; NU, $\beta = 3,16$, $p = 0,41$) y de consumo de otras drogas (UC, $\beta = 0,03$, $p = 0,99$; NU, $\beta = -0,56$, $p = 0,88$). En cambio, los valores del EEAG durante el seguimiento difieren significativamente entre grupos. Para el grupo UCP, el cambio fue positivo y significativo ($\beta = 2,102$, $p < 0,001$), lo cual indica un aumento del EEAG durante el seguimiento. Para los otros dos grupos, los valores de EEAG fueron significativamente diferentes a los del grupo UCP (UC, $\beta = -1,438$, $p = 0,014$; NU, $\beta = -1,421$, $p = 0,016$). Además, el uso continuado de otras drogas tuvo peor efecto en el EEAG comparado con el abandono de dicho uso ($\beta = -1,598$, $p = 0,025$). No se observaron más cambios entre grupos en cuanto a la variable estudiada EEAG. El tamaño del efecto para el grupo UCP fue de 1,26 (95% IC= 0,65 – 1,86).

En cuanto al PANSS Negativo, solamente el consumo de cannabis fue significativo en los modelos univariantes, por lo que los análisis univariantes y multivariantes son similares. En la evaluación basal no hubo diferencias significativas entre las puntuaciones de los grupos (UCP y UC, $\beta = -2,64$, $p = 0,21$; UCP y NU, $\beta = -0,42$, $p = 0,82$). Sin embargo sí hubo diferencias entre los grupos durante el seguimiento. En el grupo UCP, la puntuación del PANSS Negativo disminuyó significativamente ($\beta = -0,965$, $p = 0,012$). Estos cambios en las puntuaciones del grupo UCP son significativamente diferentes a los cambios del grupo UC ($\beta = 1,709$, $p = 0,003$), pero no del grupo NU ($\beta = 0,573$, $p =$

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

0,253). El tamaño del efecto para el grupo UCP fue de -0,72 (95%IC= -1,27 - -0,14).

Finalmente, en los análisis realizados para evaluar si las diferencias entre grupos mencionadas anteriormente se producían también a corto plazo, se observó que el abandono del consumo de cannabis no tenía influencia a corto plazo. Los resultados fueron similares para las 3 medidas. El resultado fue positivo y muy significativo para el total de la muestra sin tener en cuenta los grupos de cannabis (para EEAG, $F_{1,84} = 13,464$, $p < 0,001$; para PANSS Negativo, $F_{1,78} = 18,351$, $p < 0,001$; para PANSS Positivo, $F_{1,78} = 88,127$, $p < 0,001$), mientras que los grupos de cannabis no tuvieron efecto en los cambios de las puntuaciones de las escalas medidas (para EEAG, $F_{2,84} = 0,465$, $p = 0,630$; para PANSS Negativo, $F_{2,78} = 0,344$, $p = 0,710$; para PANSS Positivo, $F_{2,78} = 1,041$, $p = 0,358$).

Discusión

El resultado más importante de este estudio es que la funcionalidad del grupo UCP mejora más que del grupo NU. Además, la funcionalidad del grupo UCP mejora progresivamente, mientras sus síntomas negativos disminuyen significativamente. Estas diferencias se vieron a largo plazo pero no al primer año de seguimiento. Conforme a nuestra hipótesis, el uso continuado de cannabis tiene un efecto deteriorante en el resultado. Los pacientes del grupo UC solamente mejoraron sus síntomas positivos y mostraron una tendencia no significativa a mejorar los síntomas negativos. Tomando todos estos resultados, y teniendo en cuenta que el efecto de otros factores que pudieran mediar en el resultado (como por ejemplo el consumo de otras drogas y el abuso de alcohol) también fue evaluado, concluimos que el cannabis tiene un complejo efecto en la psicosis. Además, tanto el efecto negativo de seguir consumiendo cannabis como el efecto positivo de su abandono pueden ser vistos más claramente a largo plazo, comenzando a notarse las diferencias entre grupos a partir de los 3 años de seguimiento.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que mide el resultado funcional a largo plazo mientras controla por alcohol y otras drogas y separa a aquellos que son capaces de dejar el consumo de cannabis de aquellos que no lo son. En el único estudio previo que separa los pacientes con comienzo reciente de psicosis en diferentes grupos basándose en la duración del consumo de cannabis, aquellos pacientes que continuaron consumiendo cannabis hasta el 4º año de seguimiento tuvieron mayor cronicidad del trastorno²⁶. Además, aquellos pacientes que consumían cannabis y lo dejaron durante el seguimiento tuvieron menos síntomas negativos aunque la diferencia no fue significativa²⁶. Por otro lado, en un grupo de niños y adolescentes seguidos durante un periodo de 6 meses, el abandono de cannabis estuvo relacionado con una mejor evolución¹⁹. Otros estudios que evaluaron la funcionalidad en pacientes con un primer episodio psicótico y que consumían cannabis encontraron una peor evolución en estos pacientes^{15,27}.

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

Aunque algunos estudios previos encontraron ligeros aumentos de los síntomas positivos a corto plazo con el consumo de cannabis, al ajustar por otras variables éstos se volvieron más modestos⁹. Como hemos mencionado anteriormente¹⁵, encontramos una reducción considerable en los síntomas positivos y negativos y una mejora en la evolución de la funcionalidad en el primer año en todos los grupos. Sin embargo, solo los pacientes que consumieron y dejaron el cannabis (UCP) tuvieron un descenso significativo en los síntomas negativos a largo plazo. Los pacientes que continuaron consumiendo cannabis (UC) no experimentaron reducción en sus síntomas negativos, por lo que es cuestionable que continuaran consumiendo cannabis para disminuir dichos síntomas, como propuso la hipótesis de auto-medicación²⁸. De la misma manera, la funcionalidad mejoró claramente después de los 8 años de seguimiento en los pacientes que dejaron el consumo de cannabis. Además, parece haber una relación entre consumo de cannabis y peor evolución, aunque la dirección de la relación (es decir, la causalidad) no se sabe debido al diseño naturalístico del estudio. Algo más de la mitad de la muestra total (56%) consumían cannabis en la visita basal, proporción similar a la indicada por Veen et al.² (52%) en su muestra. A parte de esto, un estudio comparativo en la población general encontró que el consumo de cannabis es similar en Arizona y en España²⁹. De acuerdo con estudios previos⁶, encontramos que, excepto dos, todos los consumidores de cannabis de nuestra muestra ya consumían cannabis antes de ser diagnosticados de un primer episodio psicótico. Sin embargo, el modelo de consumidores de cannabis puede variar de un país a otro; por ejemplo, en un estudio inglés, un subgrupo de pacientes dejó el consumo de cannabis antes de la evaluación basal²⁶. Por otro lado, en un estudio en el que se comparaban diferentes tipos de consumo de cannabis, algunos pacientes comenzaron el consumo de cannabis después de su primer episodio maníaco¹². Algunas de las diferencias entre los diferentes estudios pueden estar relacionadas con la edad de los pacientes y con el tamaño de la muestra.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra fueron capaces de dejar el cannabis después de 3 años de seguimiento. Así, es probable que solamente en esta etapa se pueda tomar una decisión sobre la necesidad de un tratamiento específico para los pacientes que continúan consumiendo cannabis. Nuestros resultados coinciden con otros estudios anteriores en que alrededor de la mitad de los pacientes que reciben tratamiento psicofarmacológico son capaces de abandonar el cannabis después de 2 años de tratamiento¹⁵.

El efecto deteriorante del consumo continuado de cannabis en los síntomas y la funcionalidad puede, en parte, ser explicado como la suma de los efectos de la psicosis y del consumo de cannabis. El consumo de otras drogas, mayormente estimulantes, también contribuye a un empeoramiento funcional. Es difícil de entender por qué aquellos pacientes que son capaces de abandonar el cannabis durante el seguimiento tuvieron una mejor evolución de la funcionalidad que aquellos que nunca consumieron cannabis. Podría ser que en el ingreso inicial por primer episodio psicótico, los consumidores de cannabis tuvieran una presencia fenotípica tan severa como la de los no consumidores (aunque ellos podrían tener una menos carga genética) pero el abandono del

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

consumo indica un trastorno más benigno después de varios años de seguimiento, al menos en cuanto a la evolución de la funcionalidad y de los síntomas negativos. En ese caso, el consumo continuado de cannabis provocaría un daño incluso mayor del pensado hasta ahora. La mejora progresiva de la funcionalidad y los síntomas durante el seguimiento del grupo UCP no coincide con la teoría de que el cannabis causa efectos permanentes y residuales a largo plazo. Como el consumo de cannabis en pacientes con un primer episodio psicótico está relacionado con la pérdida de una importante parte del volumen cerebral comparado con los no consumidores, sería interesante monitorizar el volumen cerebral a largo plazo de pacientes que dejan el consumo después de un primer episodio psicótico. Curiosamente, en el estudio de Rais et al.⁸, la mitad de los no consumidores habían consumido cannabis antes de la evaluación basal. Hubiera sido también interesante analizar separadamente aquellos pacientes que fueron capaces de dejar el cannabis y aquellos que nunca consumieron.

Además, como ya se ha propuesto³⁰, podría haber interacción entre el cannabis y el tratamiento antipsicótico de forma que se reduciría la eficacia de los antipsicóticos. Aunque esta interacción pueda jugar un papel, nosotros no encontramos diferencias entre los grupos de cannabis en el área en la que los antipsicóticos son más eficaces, es decir, en los síntomas positivos.

Se deben tener en cuenta algunas limitaciones de este estudio. Primero, el número de pacientes incluidos fue limitado, lo cual puede producir errores de tipo II (decidir que no hay diferencias cuando sí las hay). Sin embargo, la tasa de pacientes seguidos fue muy alta a pesar del largo periodo de seguimiento (8años). Segundo, los resultados no se pueden generalizar a pacientes con primer episodio psicótico que no necesitan ingreso hospitalario o a pacientes con psicosis inducida por cannabis u otras drogas. Sin embargo, el haber seleccionado la muestra a base de población hospitalizada le da fuerza a los resultados. Tercero, como la composición del cannabis varía ligeramente de una serie a otra, es imposible determinar la cantidad actual de cannabis que consume cada paciente. Hemos estimado la cantidad consumida con la información dada por los pacientes y sus familiares en las entrevistas, y el consumo de cannabis fue confirmado por un análisis de orina tomado al menos una vez al año a toda la muestra. Este método, y los altos índices de consumo de alcohol y cannabis en la muestra, indican que el sesgo en la estimación del consumo de cannabis es mínimo.

A pesar de estas limitaciones, este es el primer estudio con pacientes con inicio reciente de psicosis que considera como un grupo separado aquellos pacientes que consumen y dejan el consumo de cannabis, y que controla por el consumo de alcohol y otras drogas.

En conclusión, la mitad de los pacientes con primer episodio psicótico que consumían cannabis fueron capaces de dejar el consumo durante el seguimiento. Aquellos pacientes que abandonaron el consumo experimentaron una lenta pero estable mejoría en el tiempo tanto en la funcionalidad

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

como en los síntomas negativos. Por otro lado, los pacientes que continuaron consumiendo cannabis tuvieron una tendencia a aumentar los síntomas negativos en el tiempo y a no mejorar la funcionalidad. Todos los pacientes mejoraron los síntomas positivos a largo plazo.

Fuentes de financiación

Gobierno español (Fondo de investigación sanitaria: PI052761, PI061416, RD06/0011/0014, FI05/00763; Red CIBER, que es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III CB07/09/0024, EC07/90435, EC07/90666, PI080873, PI081213, PI08/90224, PI08/90439); Fondos europeos de desarrollo regional; becas locales (006111025, 2007/04).

Agradecimientos

Agradecemos a Fernando Mosquera, MD, por entrevistar a los pacientes. También queremos agradecer a todos los que ayudaron a hacer posible este artículo. Ana González-Pinto es responsable de un acuerdo específico entre el Instituto Carlos III y el Gobierno Vasco para estabilizar e intensificar la investigación en el Sistema Nacional de Salud (Boletín Oficial del Estado no. 21, 24 de Enero de 2007). El departamento de investigación psiquiátrica del Hospital Santiago Apóstol está financiado por el Ministerio de Ciencia y el Gobierno Vasco. Estas instituciones no tuvieron ningún papel en el diseño de este estudio; en el reclutamiento, el análisis o la interpretación de los datos; o en la escritura del informe. Los autores no tienen conflicto de interés en relación al artículo.

Referencias

1. Kendler KSM, Schmitt EB, Aggen S, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine Use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(6):674-682.
2. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):501-516.
3. Gonzalez-Pinto A, Vega P, Ibañez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutiérrez M, et al. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(8):1210-1216.
4. Henquet C, Murray R, Linszen D, Van OJ. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31(3):608-612.
5. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):273-279.
6. Dekker N, de Hann L, Berq S, Gier M, Becker H, Linzen DH. Cessation of cannabis use by patients with recent-onset schizophrenia and related disorders. *Psychopharmacol Bull* 2008;41(1):142-153.
7. Selten JP, Veen ND, Hoek HW, Laan W, Schols D, van der Tweel I, et al. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res* 2007;97(1-3):79-87.
8. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):490-496.
9. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Basrnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2008;193(5):357-363.
10. Hides LD. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis: Prospective study. *Br J Psychiatry* 2006;189:137-143.
11. Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2006;81(2-3):145-150.
12. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE Jr, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

- mania. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):57-64.
13. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martin-Santos R, Nosarti C, O'Carroll C, et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(4):442-451.
14. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(1):95-105.
15. Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(4):304-309.
16. Edwards J, Elkins K, Hinton M, Harrigan SM, Donovan K, Athanasopoulos O, et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(2):109-117.
17. Archie S, Rush BR, Akhtar-Danesh N, Norman R, Malla A, Roy P, et al. Substance use and abuse in first-episode psychosis: prevalence before and after early intervention. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1354-1363.
18. Salvatore P, Baldessarini JR, Tohen M, Khalsa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, et al. McLean-Harvard First-Episode project: Two-year stability of DSM-IV diagnosis in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:458-466.
19. Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornielles J, Parellada M, González-Pinto A, et al. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res* 2009 (In press).
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
21. First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. *SCID-I: Version 2.0 for DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Press;1997.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
23. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-771.

CANNABIS Y EL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: DIFERENTE EVOLUCIÓN SEGÚN SU USO CONTINUADO O ABANDONO DEL CONSUMO

24. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6(3):224-232.
25. R Development Core Team (2007). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
26. Grech A, Van OJ, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;20(4):349-353.
27. Casper ES, Regan JR. Reasons for admission among six profile subgroups of recidivists of inpatient services. *Can J Psychiatry* 1993;38(10):657-661.
28. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(2):127-130.
29. Luengo MA, Kulis S, Marsiglia FF, Romero E, Gómez-Fraguela JA, Villar P, et al. A cross-national study of preadolescent substance use: exploring differences between youth in Spain and Arizona. *Subst Use Misuse* 2008;43(11):1571-1593.
30. Lieberman JA, Kane JM, Safferman AZ, Pollack S, Howard A, Szymanski S, et al. Predictors of response to clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:126-128.