



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
VERSIÓN 2: REVISIÓN POR PARES - APROBADO

El cannabis como precursor de la psicosis y su relación con la esquizofrenia [Versión 2; Revisión por pares - Aprobado]

Cannabis as a precursor of psychosis and its relationship with schizophrenia [Version 2; Peer Review - Approved]

Roberto Carlos Mora Vera¹  , Rosa Solorzano¹  , Jorge Andrés Lozano Aveiga¹  , Byron Enrique Peña Cordero¹  

¹ Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Medicina-Campus Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Citar como: Mora Vera RC, Solorzano R, Lozano Aveiga JA, Peña Cordero BE. El cannabis como precursor de la psicosis y su relación con la esquizofrenia. Salud Cienc. Technol. 2023; 3:262. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023262>

Recibido: 23-01-2023

Revisado: 18-02-2023

Aceptado: 21-02-23

Publicado: 03-02-2023 (Versión 1); 22-02-2023 (Versión 2)

Editor: Dr. Adrián Alejandro Rojas Concepción 

RESUMEN

Introducción: la esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta a alrededor de 24 millones de personas en el mundo, dentro de esta enfermedad es común encontrar el consumo de sustancias psicoactivas por parte de los pacientes en las que el cannabis encabeza esta lista, esta droga tiene relaciones particulares con la esquizofrenia por medio del efecto de los cannabinoides propios de la planta.

Objetivo: determinar la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica narrativa; para la búsqueda de información utilizándose bases de datos como Scopus y PubMed con descriptores MESH/DECS mediante palabras clave, teniendo en cuenta artículos desde el 2009 hasta el 2023, en idiomas inglés y español y con criterios de inclusión y exclusión de los artículos a analizar.

Resultados: se evaluó que el consumo de cannabis podía desencadenar un episodio psicótico en individuos vulnerables; se encontró que la transición a la psicosis se produjo entre quienes empezaron a consumir cannabis antes de los 15 años y continuaron con su consumo de manera frecuente. Los consumidores de cannabis no fueron más propensos a desarrollar psicosis que aquellos que nunca habían consumido cannabis.

Conclusiones: el consumo de cannabis es uno de los factores de riesgo modificables con mayor importancia en el desarrollo de psicosis ya que este actúa como una causa componencial para el desarrollo de un evento psicótico que se enmarque dentro del espectro de la esquizofrenia.

Palabras clave: Cannabis sativa; Cannabidiol; Esquizofrenia; Tetrahidrocannabinol.

ABSTRACT

Introduction: schizophrenia is a chronic mental pathology that affects about 24 million people in the world, within this disease it is common to find the consumption of psychoactive substances by patients in which cannabis tops this list, this drug has particular relationships with schizophrenia through the effect of the plant's own cannabinoids.

Objective: to determine the relationship between cannabis consumption and schizophrenia.

Methodology: a narrative literature review was carried out; for the search of information, Scopus and PubMed databases were used with MESH/DECS descriptors using keywords, taking into account articles since 2014, in English and Spanish and with inclusion and exclusion criteria of the articles to be analyzed.

Results: in a study conducted in London where we evaluated how cannabis use could trigger a psychotic episode in vulnerable individuals, we found that the transition to psychosis occurred among those who started using cannabis before the age of 15 years and continued with frequent use. Despite this, in the overall sample cannabis users were no more likely to develop psychosis than those who had never used

Conclusion: cannabis use is one of the most important modifiable risk factors for the development of psychosis, as it acts as a component cause for the development of a psychotic event within the schizophrenia spectrum.

Key words: Schizophrenia; Cannabis sativa; Tetrahydrocannabinol; Cannabidiol.

INTRODUCCIÓN

Cannabis sativa es una planta perteneciente a la familia cannabaceae. Dentro del espectro de esta planta es encomiable citar el papel de los cannabinoides quienes le dan su particularidad que la caracteriza aquí destacan el THC (tetrahydrocannabinol) y el CBD (cannabidiol).⁽¹⁾ El THC tiene un potente efecto psicoactivo al que se alude al uso recreativo de la planta, por otro lado cuando hablamos de los componentes no psicoactivos de la planta, el CBD representa el objeto más valioso visto desde el punto de sus propiedades medicinales.⁽²⁾

El consumo de sustancias psicoactivas está asociado con la esquizofrenia pues se estima que entre un 30 y 66 % de quienes padecen la enfermedad han informado el abuso de distintas sustancias como el alcohol, Cannabis, Tabaco y cocaína, en donde el cannabis sigue encabezando la lista.⁽³⁾

En la práctica clínica es común encontrar a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con dependencia a sustancias psicoactivas⁽⁴⁾; como explicaciones al respecto se ha propuesto como comorbilidad a este hecho la drogo inducción por disfunciones dopaminérgicas, mismas que provocan los síntomas negativos que son sugerentes de un consumo compulsivo debido al estado afectivo decadente del individuo.⁽⁵⁾

Según sugiere la Organización mundial de la salud la esquizofrenia es un trastorno mental que posee una frecuencia que varía de entre el 1 y el 1,5 % de la población a escala mundial.⁽⁶⁾

La frecuencia de la presentación de esta enfermedad no es alta, sin embargo es importante destacar que la esquizofrenia es una de las 10 enfermedades que provoca discapacidad a nivel mundial.⁽⁷⁾

En los últimos años se ha podido destacar las causas de la esquizofrenia asociando estas a componentes genéticos y factores ambientales que repercuten en el posterior desarrollo de la enfermedad.⁽⁸⁾ La exposición al cannabis puede formar parte de una etiología componente de la enfermedad que al interactuar con otros factores desencadenantes de un episodio psicótico pueden inducir la aparición de la enfermedad, aunque no es de menester que la exposición al cannabis sea el único factor desencadenante.⁽⁹⁾ Sin embargo en la privación de las etiologías conocidas de la enfermedad, la etiología componencial no deja de tener importancia.

Con el fin de esclarecer el panorama neurobiológico de la exposición al cannabis y el desarrollo de psicosis. Se ha estipulado una relación causal en donde se considera la posibilidad de que exista una repercusión en el proceso de desarrollo neurobiológico como es la neuroplasticidad sináptica.⁽¹⁰⁾

Se han propuesto varios medios por los cuales el cannabis y la esquizofrenia guardan relación, entre ellos se puede destacar: Factores sociodemográficos comunes y la genética compartida, la hipótesis de la automedicación, la hipótesis de la vulnerabilidad y también la intoxicación aguda que se presenta con experiencias psicóticas.⁽¹¹⁾

Es evidente que el cannabis provoca un empeoramiento de la sintomatología psicótica, planteando así la posibilidad de la existencia de un grupo "vulnerable". En una investigación en la cual se administró THC intravenoso a pacientes que padecían esquizofrenia y recibían terapia antipsicótica, se pudo encontrar que tras la administración de THC los síntomas positivos se exacerbaban. De la misma forma hubo un grupo enmarcado dentro del espectro de individuos con alta vulnerabilidad quienes experimentaron síntomas más inusuales como una percepción inusual, paranoia y hostilidad. Esta teoría ha sido usada para explicar la vulnerabilidad propia del individuo para denotar su asociación con la psicosis.⁽¹²⁾

Dentro de los factores sociodemográficos en un estudio que empleó la utilización de imágenes a nivel cerebral evidenció que tanto hombres como mujeres que emprendieron el consumo antes de los 17 años, carecían de un importante porcentaje de sustancia gris en la corteza cerebral y una mayor proporción de sustancia blanca en comparación con el grupo que empezó el consumo de manera más tardía, proponiendo así que la edad temprana de consumo podría enmarcarse dentro de un periodo proclive para los efectos que produce el cannabis a nivel cerebral.⁽¹³⁾

En un estudio en donde se analizó la interacción entre el polimorfismo Vall158Met del genotipo (COMT) (relacionado con la regulación dopaminérgica) y el consumo de cannabis en los estadios iniciales de la psicosis, los usuarios canabicos tenían un inicio significativamente más temprano de psicosis. La relación cannabis- COMT denotó un significativo efecto en la edad de inicio de la psicosis, como duración de la psicosis no tratada. De esta forma el cannabis podría ejercer una modulación sobre el genotipo, suprimiendo el efecto retardador en la aparición de este episodio en pacientes que poseen el alelo MET.^(14,15)

El principal objetivo de la presente investigación es determinar la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa recopilándose información en bases de datos como Pubmed, Lilacs y Scopus, en inglés y español.

Entre los criterios de selección estuvieron los artículos relacionados al consumo de cannabis y sus efectos adversos; así como artículos sobre esquizofrenia y su relación con el consumo de sustancias psicoactivas. Se excluyeron los artículos duplicados y aquellos sin resultados relevantes al tema estudiado.

Se utilizaron las palabras clave: Cannabis and schizophrenia, Schizophrenia and neurobiology, Cannabis and psychosis, según los términos MESH/DECS así mismo, se realizó la combinación de los operadores booleanos “And”, “Or” y “Not”.

Finalmente se incluyeron 8 artículos para el análisis, luego de aplicar criterios de selección (Figura 1).

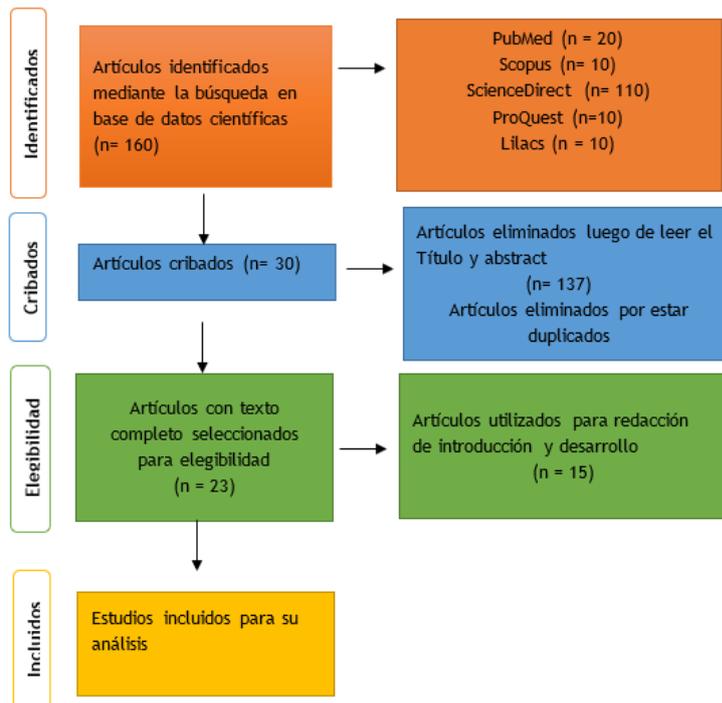


Figura 1. Criterios de elegibilidad

RESULTADOS

Tabla 1. Relación del consumo de cannabis con la aparición de un primer episodio psicótico

Autor(es)	Título	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Valmaggia et al. ⁽¹⁶⁾ 2014 London	Consumo de cannabis y transición a la psicosis en personas con riesgo alto	134	Prospectivo	La transición a la psicosis se produjo entre quienes empezaron a consumir cannabis antes de los 15 años y siguieron consumiéndolo con frecuencia (consumo frecuente al principio: 25 %; consumo infrecuente o tardío: 5 %; $\chi^2 1 = 10,971, p = 0,001$). Sin embargo, en la muestra global, los consumidores de cannabis no eran más propensos a desarrollar psicosis que los que nunca habían consumido cannabis (consumo: 12,7 %; no consumo: 18,8 %; $\chi^2 1 = 1,061, P = 303$).

Wobrock et al. ⁽¹⁷⁾ 2009 Saarland, Alemania	Abuso de sustancias comórbido y morfología cerebral en la psicosis de inicio reciente	68	Prospectivo	Haciendo uso de la entrevista (Europ-ASI), 32 de 68 pacientes con esquizofrenia establecida o con un diagnóstico reciente de esquizofrenia declararon haber abusado de sustancias a lo largo de su vida. La sustancia de abuso fue el cannabis (THC) en 31 pacientes, los estimulantes (anfetaminas, éxtasis) en nueve pacientes, la cocaína en seis pacientes, los opioides en cuatro pacientes, los alucinógenos en cuatro pacientes y el alcohol en cuatro pacientes. En todos los casos, los pacientes experimentaron su primer ingreso referente la psicopatología de la esquizofrenia. Veinte pacientes tenían detecciones de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) o de sus metabolitos y de derivados anfetamínicos en su orina al ingreso, y dos pacientes tenían detecciones de ambas sustancias.
Peters et al. ⁽¹⁸⁾ 2009 Ámsterdam	Esquizofrenia de inicio reciente y consumo de cannabis en adolescentes: ¿Evidencia de hiperconectividad estructural mediante resonancia magnética?	35	Prospectivo	Este estudio encontró un aumento de la anisotropía en la materia blanca frontal y cápsula interna anterior en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente que habían consumido cannabis o drogas más severas antes de los 17 años en comparación con los controles en pacientes sanos, esto se debe a que hubo un considerable enmascaramiento entre los dos grupos de pacientes, independientemente de si el resultado estaba relacionado con el consumo propiamente de cannabis u otro tipo de sustancia de abuso.
Hindley et al. ⁽¹⁹⁾ 2020 Reino Unido	Síntomas psiquiátricos causados por los constituyentes del cannabis: revisión sistemática y metanálisis	-	Revisión sistemática/Meta análisis	Los síntomas totales fueron evaluados por nueve estudios, diez ensayos (incluyendo dos ensayos independientes) y 196 participantes; el THC aumentó significativamente la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia en comparación con el placebo y el efecto fue grande (SMR 1-10 [IC 95 % 0-92-1-28]. $p < 0-0001$
Colizzi et al. ⁽²⁰⁾ 2020 London	El delta-9-tetrahidrocannabinol aumenta los niveles de glutamato estriatal en individuos sanos: implicaciones para la psicosis	16	Prospectivo	Se identificaron 11 sujetos (69 %) que respondieron a los efectos psicoestimulantes del 9-THC debido a un aumento de ≥ 2 puntos en los ítems asociados del PANSS. Los síntomas psicóticos iniciales aumentaron en 5,91 puntos ($\pm 4,18$), en comparación con los 0,6 puntos ($\pm 0,55$) de los demás participantes (efecto del fármaco, $t = 4,13$, $P = 0,002$).
Welch et al. ⁽²¹⁾ 2011 Edinburgh, Escocia	El impacto del uso de sustancias en la estructura cerebral en personas con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia	150	Casos y controles	Al comparar los sujetos con una o más exposiciones al cannabis con aquellos que tenían una menor exposición, los primeros tenían una mayor prevalencia de esquizofrenia ($P = 0,029$, $OR = 3,18$, IC del 95 % =

James et al. ⁽²²⁾ 2011	Mayores cambios en la materia blanca y gris asociados con el consumo temprano de cannabis en la esquizofrenia de inicio en la adolescencia (EAO)	60	Casos y controles	1,08-9,36). El uso de éxtasis y anfetaminas no predijo el desarrollo de esquizofrenia. Sin embargo, dado el reducido número de sujetos expuestos a estos fármacos, los resultados no se limitan específicamente a los efectos del cannabis, sino también al consumo de éxtasis y anfetaminas.
Oxford (Inglaterra)				En comparación con los no consumidores, los consumidores de cannabis tenían una menor densidad de materia gris en el surco temporal, el córtex parahipocampal, el estriado ventral, el córtex temporal medial derecho, el córtex insular, el lóbulo parietal, el córtex parahipocampal derecho, el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex occipital izquierdo, el córtex occipital lateral y el cerebelo. Las comparaciones de grupos similares mostraron una anisotropía fraccional (AF) reducida en los pacientes consumidores especialmente en el tronco cerebral, la cápsula interna, el córtex radial y los tractos longitudinales superior e inferior; no hubo diferencias en la función cognitiva entre los pacientes que no consumían.
Stanfield et al. ⁽²³⁾ 2018	Impacto del consumo de cannabis en el volumen talámico en personas con alto riesgo familiar de esquizofrenia	57	Longitudinal	La exposición al cannabis se asoció con una reducción del volumen talámico bilateral. Este efecto fue significativo en el lado izquierdo ($F = 4,47$, $P = 0,04$) y altamente significativo en el lado derecho ($F = 7,66$, $P = 0,008$). Estos resultados siguieron siendo significativos cuando se excluyeron del análisis los sujetos que habían consumido otras drogas ilícitas.
Edimburgo, Escocia.				

DISCUSIÓN

Al analizar los distintos patrones de consumo del cannabis y como su medida puede desencadenar un episodio psicótico; se pudo encontrar que la transición a la psicosis se produjo entre quienes empezaron a consumir cannabis antes de los 15 años y siguieron consumiéndolo con frecuencia.⁽¹⁶⁾ Esto denota que el consumo precoz de cannabis (antes de los 15 años) puede inferir en la aparición de un episodio psicótico en ciertos pacientes ya que no todos los consumidores de cannabis desarrollaron un episodio psicótico, esto en sintonía con la comparación de aquellos que no consumen ningún tipo de sustancia.

Estos resultados fueron encontrados por Peters et al.⁽¹⁸⁾ quienes en su estudio demostraron que los pacientes que consumían cannabis u otro tipo de drogas antes de los 17 años desarrollaron sintomatología psicótica compatible con el espectro de la esquizofrenia. En esta investigación se hizo uso de métodos de imagen (resonancia magnética) para comparar los cambios a nivel cerebral de los pacientes consumidores de sustancias que incluían el cannabis en comparación con pacientes que no consumían ningún tipo de sustancia, arrojando resultados que denotan cambios en la materia blanca frontal y a nivel de la cápsula interna en aquellos que consumían cannabis u otras drogas antes de los 17 años. Así mismo Welch et al.⁽²³⁾ en su estudio al comparar sujetos con un periodo de exposición más prolongado al cannabis con aquellos que estaban menos expuestos, denotó que los primeros tenían una prevalencia mucho más alta de esquizofrenia.

En tal sentido bajo lo referido anteriormente y al analizar estos resultados podemos afirmar que factores como el consumo precoz de cannabis y la exposición prolongada a esta sustancia son precipitantes de un episodio psicótico compatible con el espectro de la esquizofrenia.

La sustancia de abuso fue el cannabis (THC). Aquí podemos inferir que el consumo de cannabis en sintonía

con el consumo de otras drogas predispone a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico compatible con el espectro de la esquizofrenia como se evidenció en casi la mitad de pacientes estudiados.

Los resultados hallaron sintonía con el estudio de Colizzi et al.⁽²⁰⁾ en donde se expuso a 17 participantes al componente psicoactivo del cannabis, de los cuales el 69 % desarrollaron sintomatología psicótica a diferencia de los no expuestos; según el cuestionario Escala de síndromes positivo y negativo (PANNS) (que sirve para determinar la sintomatología negativa de la esquizofrenia) este primer grupo aumento 5,91 puntos y los no expuestos aumentaron 0,6 puntos solamente. Así también en el estudio de James et al.⁽²²⁾ se pudo esclarecer los cambios que se dan a nivel del sistema nervioso en los consumidores continuos de cannabis como son una menor densidad en la materia gris del surco temporal, córtex parahipocampal, córtex temporal derecho y el lóbulo parietal en contraste con los hallazgos de imagen en los no consumidores que no presentaron ninguna anomalía encomiable a nivel de la masa cefálica.

En referencia a los hallazgos se puede esclarecer que factores como el poli-consumo de drogas a temprana edad puede precipitar la aparición de un episodio psicótico que al repetirse continuas veces puede enmarcarse dentro del espectro de la esquizofrenia, así también los hallazgos imagenológicos con respecto a los cambios en el sistema nervioso en los consumidores continuos de cannabis en sintonía con aquellos que no consumen la sustancia son evidentes; por lo mismo es de menester mencionar que el consumo de múltiples drogas a más del cannabis a corta edad es un factor precipitante para el desarrollo de un episodio psicótico mantenido que puede ser compatible con el espectro de la esquizofrenia, hecho que se ve sustentado en los hallazgos de imagen y el espectro clínico de la enfermedad.

Estos resultados coincide con los encontrados por Peters et al.⁽¹⁸⁾ en su estudio donde observó un aumento de la anisotropía de la materia blanca del área frontal y también de la cápsula interna anterior en pacientes que presentaban esquizofrenia de inicio reciente, todos ellos habían sido usuarios de la droga desde antes de los 17 años de edad. Por su parte Valmaggia et al.⁽¹⁶⁾ en su estudio resaltan que la transición a la psicosis se produjo en aquellos usuarios que empezaron a consumir cannabis antes de los 15 años de edad con un patrón de consumo frecuente y regular.

En vista de lo encontrado podemos establecer que la mayor parte de investigaciones hace énfasis en el mismo factor desencadenante de psicosis: consumo precoz y mantenido del cannabis, este factor en sintonía con los hallazgos de imagen pone en comparación la evidente pérdida de volumen talámico en aquellos pacientes consumidores que es similar en gran magnitud y a la pérdida de volumen talámico presente en los que ya tienen un diagnóstico establecido de esquizofrenia y han sido sometidos a un estudio de imagen.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que el consumo de cannabis puede ser el precipitante de un episodio psicótico y posteriormente una esquizofrenia; principalmente aquellos con consumo antes de los 15 años y que mantienen una frecuencia y regularidad por un tiempo considerable. Los hallazgos de imagen juegan un papel importante ya que son marcadores fidedignos de los cambios a nivel de la masa encefálica, siendo ellos el más frecuente la pérdida de volumen talámico de carácter bilateral que se encuentran tanto en consumidores crónicos de cannabis como también en pacientes con un diagnóstico establecido de esquizofrenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(11):2477-82. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
2. Jenkins BW, Khokhar JY. Cannabis Use and Mental Illness: Understanding Circuit Dysfunction Through Preclinical Models. *Front Psychiatry* 2021 ;12:597725. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.597725>
3. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>
4. Jalewa J, Todd J, Michie PT, Hodgson DM, Harms L. The effect of schizophrenia risk factors on mismatch responses in a rat model. *Psychophysiology* 2023; 60(2). <https://doi.org/10.1111/psyp.14175>
5. Gunasekera B, Diederer K, Bhattacharyya S. Cannabinoids, reward processing, and psychosis. *Psychopharmacology* 2022; 239(5):1157-77. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05801-2>
6. Queirós TP, Coelho FS, Linhares LA, Correia DT. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. *Acta Med Port* 2019; 32(1):70. <https://doi.org/10.20344/amp.10768>
7. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and

Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin* 2018; 44(6):1195-203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>

8. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience* 2015; 16(10), 620-631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>

9. Hamilton I. Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction: Cannabis, psychosis and schizophrenia. *Addiction* 2017; 112(9):1653-7. <https://doi.org/10.1111/add.13826>

10. Pozo-Hernández E, Mariño-Tamayo C, , Ramos-Galarza C. EFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS POR EL CONSUMO DE MARIHUANA EN ADULTOS JÓVENES. <http://dx.doi.org/10.7714/CNPS/13.3.201>

11. Blair Thies M, DeRosse P, Sarpal DK, Argyelan M, Fales CL, Gallego JA, et al. Interaction of Cannabis Use Disorder and Striatal Connectivity in Antipsychotic Treatment Response. *Schizophrenia Bulletin Open* 2020; 1(1):sgaa014. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa014>

12. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. noviembre de 2018;64(7):690-704. <https://doi.org/10.1177/0020764018801690>

13. Wilson J, Freeman TP, Mackie CJ. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2019; 3(2):121-8. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30342-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30342-0)

14. Hamilton I, Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(7):48. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1044-x>

15. Sami MB, Bhattacharyya S. Are cannabis-using and non-using patients different groups? Towards understanding the neurobiology of cannabis use in psychotic disorders. *J Psychopharmacol* 2018;32(8):825-49. <https://doi.org/10.1177/0269881118760662>

16. Valmaggia LR, Day FL, Jones C, Bissoli S, Pugh C, Hall D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychol Med* 2014; 44(12):2503-12. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000117>

17. Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P. Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(1):28-36. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0707-x>

18. Salazar de Pablo G, Davies C, de Diego H, Solmi M, Shin JI, Carvalho AF, Radua J, Fusar-Poli P. Transition to psychosis in randomized clinical trials of individuals at clinical high risk of psychosis compared to observational cohorts: a systematic review and meta-analysis. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2021; 64(1), e51. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2222>

19. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7(4):344-53. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30074-2)

20. Colizzi M, Weltens N, McGuire P, Lythgoe D, Williams S, Van Oudenhove L, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases striatal glutamate levels in healthy individuals: implications for psychosis. *Mol Psychiatry* 2020; 25(12):3231-40. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0374-8>

21. Welch KA, McIntosh AM, Job DE, Whalley HC, Moorhead TW, Hall J, et al. The Impact of Substance Use on Brain Structure in People at High Risk of Developing Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(5):1066-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq013>

22. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, et al. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research* 2011; 128(1-3):91-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.014>

23. Welch KA, Stanfield AC, McIntosh AM, Whalley HC, Job DE, Moorhead TW, et al. Impact of cannabis use

on thalamic volume in people at familial high risk of schizophrenia. Br J Psychiatry; 199(5):386-90. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.090175>

FINANCIACIÓN

Ninguna

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andrés Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

Investigación: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andrés Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

Metodología: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andrés Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

Administración del proyecto: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andres Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

Redacción-borrador original: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andres Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

Redacción-revisión y edición: Roberto Carlos Mora Vera, Rosa Solorzano, Jorge Andres Lozano Aveiga, Byron Enrique Peña Cordero.

OBSERVACIONES DERIVADAS DE LA REVISIÓN POR PARES, GESTIÓN EDITORIAL Y RESPUESTA DE LOS AUTORES

Observaciones de la Revisión por Pares:

Revisor 1/1: las observaciones del revisor se realizaron en forma de comentarios, por lo que se han colocado los párrafos o frases donde se han colocado los comentarios con la finalidad de contextualizar la observación.

1. El término “Esquizofrenia” es más aceptado que “trastorno mental o enfermedad mental”
2. Introducción: las siglas “THC” indicar el nombre completo.
3. Introducción: las siglas “CBD” indicar el nombre completo.
4. En la metodología debes exponer los criterios de selección de artículos para el estudio.
5. En las conclusiones en la frase “nivel de la masa cefálica” debe decir “masa encefálica”
6. En la discusión en el último párrafo: en la frase “Estos resultados coincide con los que ofrece” quedaría mejor “Estos resultados coincide con los encontrados por...”
7. Revisar bien la acentuación de las palabras en todo el documento.

Respuesta a los revisores por parte de los autores: los autores no emitieron carta de respuesta a los revisores y/o editor, sin embargo, aceptaron las recomendaciones y se realizaron las correcciones necesarias.