



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Adicción, Cannabis y Psicosis

¿Drogas inofensivas en la adolescencia?

Nuevos paradigmas en el abordaje y prevención de
psicosis

Addiction, Cannabis and Psychosis

Harmless drugs in adolescence?

New paradigms in the approach and prevention of
psychosis

Autor

Roberto Carrera Abad

Directores

Laura Montes Reula
Carmelo Pelegrín Valero

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave.....	3
2. Introducción.....	5
3. Justificación del tema.....	10
4. Metodología.....	11
5. Resultados:	
5.1) Datos epidemiológicos	12
5.2) Mecanismo de acción del cannabis en el SNC.....	14
5.3) Criterios diagnósticos de consumo.....	16
5.4) Síntomas psicóticos y cannabis.....	18
5.5) Abordaje terapéutico	23
5.6) Abordaje rehabilitador	27
6. Discusión.....	29
7. Conclusiones.....	31
8. Anexos.....	32
9. Bibliografía.....	33

1.RESUMEN

El cannabis es la droga ilegal más consumida en el mundo. Los jóvenes son la población que más consumo problemático asocian y se han constatado múltiples efectos adversos derivados del consumo. Hasta la actualidad se han publicado numerosas informaciones acerca de la relación entre consumo de cannabis y psicosis. Sin embargo, aún no está claramente definida cual es la verdadera asociación, si es causa única generadora de psicosis o sin embargo es un desencadenante en pacientes predispuestos.

El objetivo de esta revisión es conocer el funcionamiento del cannabis a nivel del sistema nervioso, establecer la relación exacta entre cannabis y psicosis y, por último, dar una visión global sobre el abordaje terapéutico en estos pacientes. Se ha realizado una revisión bibliográfica apoyada tanto en bases médicas de datos como PubMed o Medline, así como en guías clínicas de psiquiatría.

Las investigaciones realizadas reflejan que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de padecer psicosis en personas vulnerables. Otros factores relacionados son la edad de inicio temprana y la cantidad de consumo. En cuanto al tratamiento, el inicio precoz tras los primeros síntomas se ha relacionado con una disminución de la morbilidad, menor deterioro funcional y cognitivo y mejor pronóstico.

En definitiva, el consumo de cannabis aumenta el riesgo de psicosis, sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la relación exacta entre ambas. A la hora de evaluar esta relación, influyen múltiples factores que hacen referencia a la vulnerabilidad individual propia de cada sujeto. Se trata de una situación bastante compleja a nivel asistencial, la cuál requiere de un abordaje multidisciplinar que de respuesta a las consecuencias médicas y sociales derivadas de la asociación de cannabis y psicosis.

Palabras clave: cannabis, psicosis, primer episodio psicótico, tratamiento precoz.

ABSTRACT

Cannabis is the most widely used illegal drug in the world. Young people are the population with the highest levels of problematic use, and multiple adverse effects of cannabis use have been reported. To date, numerous reports have been published on the relationship between cannabis use and psychosis. However, it is still not clearly defined what the true association is, whether it is the sole cause of psychosis or whether it is a trigger in predisposed patients.

The aim of this review is to understand how cannabis works in the nervous system, to establish the exact relationship between cannabis and psychosis and, finally, to give an overview of the therapeutic approach in these patients. A literature review has been carried out using medical databases such as PubMed or Medline, as well as psychiatric clinical guidelines.

Research shows that cannabis use increases the risk of psychosis in vulnerable individuals. Other related factors are early age of onset and quantity of use. In terms of treatment, early onset after the first symptoms has been associated with reduced morbidity, less functional and cognitive impairment and better prognosis.

In summary, cannabis use increases the risk of psychosis, but more research is needed to establish the exact relationship between the two. When it comes to assessing this relationship, there are multiple factors that influence the individual vulnerability of each subject. This is a rather complex situation at the care level, which requires a multidisciplinary approach to address the medical and social consequences of the association between cannabis and psychosis.

Keywords: cannabis, psychosis, first psychotic episode, onset early treatment.

2. INTRODUCCIÓN

La planta de cáñamo hindú *Cannabis sativa* es una hierba anual aromática, resistente, conocida en Asia central y China desde hace más de 4000 años. Las sustancias bioactivas que se derivan de ella se conocen en conjunto con el nombre de cannabis.

Principalmente existen dos productos del cannabis, presentes en el mercado europeo.

El primero es la parte herbácea de la planta “marihuana”, procedente del cultivo europeo interno. El segundo es la resina de cannabis “hachís”, importada en su mayor parte desde Marruecos. Todas las partes de la planta contienen cannabinoides psicoactivos, de los cuales el Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC) es el más abundante. Debido al extensísimo número de sustancias encontradas en la planta, y en particular los numerosos cannabinoides, es posible que varios de estas sustancias actúen de forma sinérgica, aditiva o incluso antagónica.(1) Quizá sea ésta una de las causas por las que los efectos varían tanto de unos individuos a otros.

Los tipos de cannabis y las pautas de consumo, desde el experimental hasta la dependencia, pueden llevar aparejados riesgos diferentes. Las pautas que pasan por consumir dosis elevadas, pueden entrañar un mayor riesgo de dependencia u otros problemas.(2) Este mayor riesgo es debido a que el cannabis actúa sobre el sistema de gratificación y recompensa cerebral, a través del estímulo de la liberación de dopamina. Por eso, el consumo continuado de cannabis produce tolerancia y adicción. La dependencia se genera por la coexistencia de dos grandes factores: el ambiente psicosocial y la susceptibilidad del sistema nervioso del sujeto, puesto que la exposición continuada al reforzador, produce neuroadaptaciones específicas que afectan a la fisiología cerebral (sistema endocanabinoide).

Según la encuesta EDADES, el cannabis se trata de la droga ilegal más consumida y más fácil de conseguir para los jóvenes. (3) Es un hecho constatado que la prevalencia de consumo de cannabis, disminuye a medida que aumenta la edad, situación que se da tanto en hombres como en mujeres. Además la máxima prevalencia para ambos sexos se da en el colectivo de 15 a 24 años, donde el 20,4% reconoce haber consumido cannabis en el último año.(2)

En España, la prevalencia de consumo de cannabis alguna vez en la vida en los estudiantes de 14 a 18 años, fue del 33 %.(4) La edad media de inicio de consumo se sitúa en los 15 años.(3) El consumo temprano de drogas se encuentra asociado a comportamientos de riesgo y problemas psicosociales del sujeto. Los factores genéticos y ambientales se reparten a partes iguales como causa del inicio.(5)

En cuanto a la cantidad consumida, entre los estudiantes que han fumado cannabis en los últimos 30 días, la media en un día de consumo es de 3,4 porros. Los varones

realizan un consumo más intenso de esta sustancia, ya que por término medio fuman aproximadamente un porro más que los declarados por las chicas.(2,4) La cantidad de cannabis consumido, presenta una relación directamente proporcional con el riesgo de padecer un evento psicótico.(6)

Respecto al consumo problemático de cannabis, el 4,0% de los estudiantes europeos de 15 a 16 años están en riesgo de desarrollar problemas relacionados con el consumo de cannabis.(2) Se observa una gran variabilidad entre los países. Para medir dicho comportamiento se utilizó la escala CAST (Cannabis Abuse Screening Test). (Anexo 1). En España la prevalencia de consumo problemático de cannabis fue de un 5,6% (6% en hombres y 5,3% en mujeres).(7) Se trata de unos valores superiores a la media europea. La elevada prevalencia de su consumo significa que el impacto sobre la salud pública es significativo.

A rasgos generales, el THC, cuando se consume a bajas dosis actúa como un depresor del Sistema Nervioso Central. Cuando se aumenta la dosis de consumo, puede tener efectos más alucinógenos.(8) Algunos síntomas que pueden hacer sospechar de la existencia de un trastorno por dependencia del cannabis son: irritabilidad, agresividad, angustia, nerviosismo, disminución del apetito, aislamiento social, desinterés por actividades no relacionadas con el consumo, uso compulsivo de cánnabis, problemas en el rendimiento escolar o laboral, dificultades de sueño...

Los riesgos y consecuencias a nivel orgánico son importantes: aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, efectos oculares, efectos gastrointestinales, efectos sobre el sistema inmunitario, efectos sobre el sistema endocrino y sexual, e incremento de algunos tipos de cáncer...

A nivel mental cabe destacar el impacto negativo del tóxico en la capacidad cognitiva y perceptiva: disminución en la concentración y atención, junto con menor capacidad de abstracción y memoria; dando como resultado una obstaculización en el proceso de aprendizaje y rendimiento mental que tan importante va a ser en la población adolescente y joven en pleno desarrollo. En personas con predisposición a padecer trastornos mentales, puede provocar la aparición de estos trastornos, o agravar los que ya se padecen. Se ha relacionado con un incremento importante de trastornos emocionales, siendo los más prevalentes la depresión y la ansiedad. Así mismo también se puede relacionar con un aumento del riesgo de trastornos de personalidad y trastornos psicóticos.

La psicosis se refiere a la presencia de síntomas tales como delirios, alucinaciones, pensamiento y lenguaje desorganizado y comportamiento motor extraño e inapropiado, que indican pérdida de contacto con la realidad.(9) Los síntomas psicóticos aislados,

son comunes en la infancia y adolescencia y no implican necesariamente la presencia de un trastorno psicótico. Sin embargo, la presencia de expresiones psicóticas subclínicas, puede suponer un riesgo de desarrollo de psicosis. Los síntomas psicóticos atenuados son similares a la psicosis, pero están por debajo del umbral de un trastorno psicótico completo. En comparación con los trastornos psicóticos, los síntomas son menos graves y más transitorios, y la introspección está relativamente conservada.(9) La intoxicación aguda por cannabis, puede producir síntomas psicóticos transitorios tales como despersonalización, desrealización, sensación de pérdida de control e ideas paranoides; que desaparecen a las pocas horas o a medida que el THC es eliminado del organismo. Se ha demostrado que la expresión de la sintomatología psicótica, está supeditada al grado de interacción posterior con factores de riesgo ambiental, que actúan como inductores, en primer lugar, de la persistencia de las experiencias psicóticas y, en segundo lugar, de la progresión a la aparición de la necesidad de atención y cuidados asistenciales.(10)

En cuanto a los síntomas que pueden desarrollar estos pacientes principalmente los podemos dividir en síntomas positivos o negativos. Los negativos, hacen referencia principalmente a un aplanamiento afectivo, alogia o bloqueos en el pensamiento. En cambio, los síntomas positivos hacen referencia a las ideas delirantes, alucinaciones o un lenguaje desorganizado. Éstos últimos síntomas, son los que están íntimamente relacionados con el posterior desarrollo de la enfermedad.

Los datos epidemiológicos de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes son muy limitados. Quizás la explicación pueda tener relación, con que se trata de episodios con un comienzo más insidioso que en la edad adulta, que pueden asociarse además con una superposición de síntomas de otros diagnósticos.(11) Actualmente, la prevalencia en la población general es desconocida, dada la falta de consenso todavía existente alrededor del diagnóstico de alto riesgo clínico para la psicosis y la ausencia de criterios específicos y únicos para su evaluación.

La evolución de los pacientes con riesgo de desarrollar psicosis, es un aspecto clave en el estudio de este síndrome, dada la importancia de la identificación precoz de la psicosis para retrasar y/o evitar la aparición del trastorno. El riesgo de transición a psicosis en muestras de individuos con síndrome de riesgo de psicosis (SRP) varía en función de los estudios y los resultados son aún inconsistentes. Los datos publicados sugieren que menos del 40% de los individuos con SRP, desarrollarán una psicosis en un periodo de tiempo relativamente corto (entre 1 y 3 años).

El consumo prolongado e intenso de cannabis, puede originar psicosis inducida de corta duración, en general inferior a 4 semanas, y que cede con la abstinencia prolongada.(5,11) El consumo reiterado de cánnabis, aumenta más de cinco veces el riesgo de padecer psicosis a lo largo de la vida. Cuanto antes se comienza a consumir y más frecuente es el consumo, mayor es el riesgo.(7)

Aunque la relación entre el uso de estas sustancias y la producción de síntomas psicóticos está demostrada, cuando el abuso precede a la aparición de una psicosis, está por aclarar si se debe a los efectos de la sustancia o a que ésta pudiera actuar desenmascarando la enfermedad ya subyacente en un individuo con vulnerabilidad. Lo que sí está demostrado es que el consumo de sustancias tóxicas adictivas, a menudo concurre con el primer episodio psicótico (PEP) lo que complica el diagnóstico preciso y el tratamiento de este trastorno por la dificultad que conlleva diferenciar los trastornos psicóticos inducidos por estas sustancias, respecto a los trastornos psicóticos primarios. Un PEP consiste en la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonía, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.

Es importante destacar que el consumo de cannabis puede estar relacionado con mayores puntuaciones de síntomas positivos en pacientes con PEP. Se ha sugerido que existe una relación dosis-dependiente entre la exposición a cannabis y el riesgo a desarrollar un trastorno psicótico.(12) Lo más efectivo a la hora de abordar esta patología, es una intervención rápida y precoz con una combinación de fármacos y ayudas para conseguir una recuperación a nivel social, familiar y laboral. (13)

Globalmente los estudios muestran que el consumo de cannabis puede aumentar en dos a tres veces el riesgo de aparición de psicosis a lo largo de la vida. En la adolescencia se ha demostrado que el consumo de cannabis de manera únicamente puntual, también puede producir cambios estructurales y cognitivos en el cerebro.(14) Algunos resultados de estudios permiten afirmar que hay una relación causa-efecto entre consumo de cannabis y aparición posterior de psicosis. El consumo de cannabis al principio de la adolescencia aumenta el riesgo de psicosis posterior.(15)

Se han descrito una serie de mecanismos biológicos que pueden explicar esta asociación. Los más probables como hemos mencionado con anterioridad, son los que implican los efectos del THC en la regulación de la dopamina en el cerebro. La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, propone que los síntomas psicóticos están causados, al menos en parte, por un aumento en la transmisión dopaminérgica por los

terminales nerviosos, que proyectan en el sistema límbico y en el neo córtex. Hay evidencias de que la estimulación de los receptores cannabinoides por el THC, pueden aumentar la liberación de dopamina.(16) Otro mecanismo implicado puede ser la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo regular de cannabis, en la que los sujetos se hacen progresivamente más vulnerables a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducidas por la dopamina y progresan a síntomas psicóticos completos.(17)

3. JUSTIFICACIÓN

Existen en la literatura científica, escasos estudios epidemiológicos que proporcionen datos de incidencia, prevalencia y pronóstico de las psicosis inducidas por sustancias, y en concreto por cannabis, en la población adolescente. Muchos de estos estudios, se centran en corroborar el hecho de que el cannabis se vincula con el desarrollo de esquizofrenia, sin exponer las implicaciones clínicas de su consumo y sus consecuencias pronósticas. A esa causalidad demostrada, la evidencia también nos permite afirmar que la sintomatología psicótica inducida por el cánnabis, anticipa la aparición de trastornos psicóticos en el adulto y, por tanto, constituyen un importante factor predictivo en el adolescente.(18)

Otro de los aspectos relevantes como se ha mencionado en la introducción, es la relación que se establece entre el primer episodio psicótico en la adolescencia y el aumento del riesgo de desarrollar eventos psicóticos en la edad adulta, si se mantiene el consumo de cánnabis de forma regular.

A pesar de la importancia clínica y pronóstica de la psicosis inducida por sustancias tóxicas en la población adolescente; también existe escasez bibliográfica sobre el curso de esta condición, después de su manifestación aguda. Los modelos de tratamiento están generalmente orientados al paciente adulto, lo que limita las oportunidades tanto preventivas como terapéuticas, a nivel sanitario y social. Es por ello que la atención sanitaria a estos pacientes jóvenes se produce de forma tardía y poco sistemática en general. La divergencia e inicial disparidad entre los estudios científicos revisados, protocolos asistenciales aplicados y evolución y pronóstico del paciente adolescente con psicosis inducida por consumo de cánnabis; suponen mi interés y motivación para la realización de una revisión bibliográfica sobre este tema.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la relación entre el consumo de cannabis en personas jóvenes y la asociación con primeros episodios psicóticos; así como explorar la influencia y/o diferencias en la atención sanitaria, tanto en la detección del episodio agudo, como en la posterior evolución y pronóstico de estos pacientes.

La búsqueda se ha basado en la utilización de guías clínicas de psiquiatría, (con especial mención sobre la Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia; Cibersam) y todo ello apoyado en el manual DSM-V.

Los datos estadísticos acerca del consumo de Cannabis, se han extraído del Observatorio Español de Drogas y Adicciones (OEDA) y del Informe Europeo sobre Drogas. Los datos estadísticos también se han contrastado en el INE (Instituto Nacional de Estadística).

Además, se han revisado artículos científicos, en la base de datos de PubMed, Biblioteca Cochrane y en Google Académico. Para la búsqueda se han usado palabras clave como: cannabís, psychosis, psychiatric disorders, early cannabis treatment psychosis. Como filtros a la búsqueda realizada y aportar mayor rigor científico, se ha limitado a una antigüedad máxima de los últimos 10 años, aunque centrando la información en los últimos 5; así como artículos en habla inglesa sin límites geográficos.

5.RESULTADOS

5.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cannabis se trata de la droga ilegal más consumida en Europa y la de más fácil acceso para la población.(3) La prevalencia del consumo de cannabis en España es una de la más altas de Europa. Así, la máxima prevalencia para ambos sexos se da en el colectivo de 15 a 24 años, donde el 20,4% reconoce haber consumido cannabis al menos una vez, en el último año.(2) Siguiendo el registro histórico a lo largo de los años del consumo de cannabis en la sociedad española, se aprecia una estabilidad en la prevalencia con el paso de los años, manteniéndose las cifras estables con ligeros incrementos. Solamente se ha visto aumentado en gran magnitud el consumo ocasional alguna vez en la vida. Este dato puede ser debido al fácil acceso que tienen los jóvenes actualmente a este tipo de droga y es lo que les puede llevar a probar el cannabis por primera vez.

Evolución de la prevalencia de consumo de cannabis entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14-18 años (%) y edad media de inicio del consumo (años). España, 1994-2018.

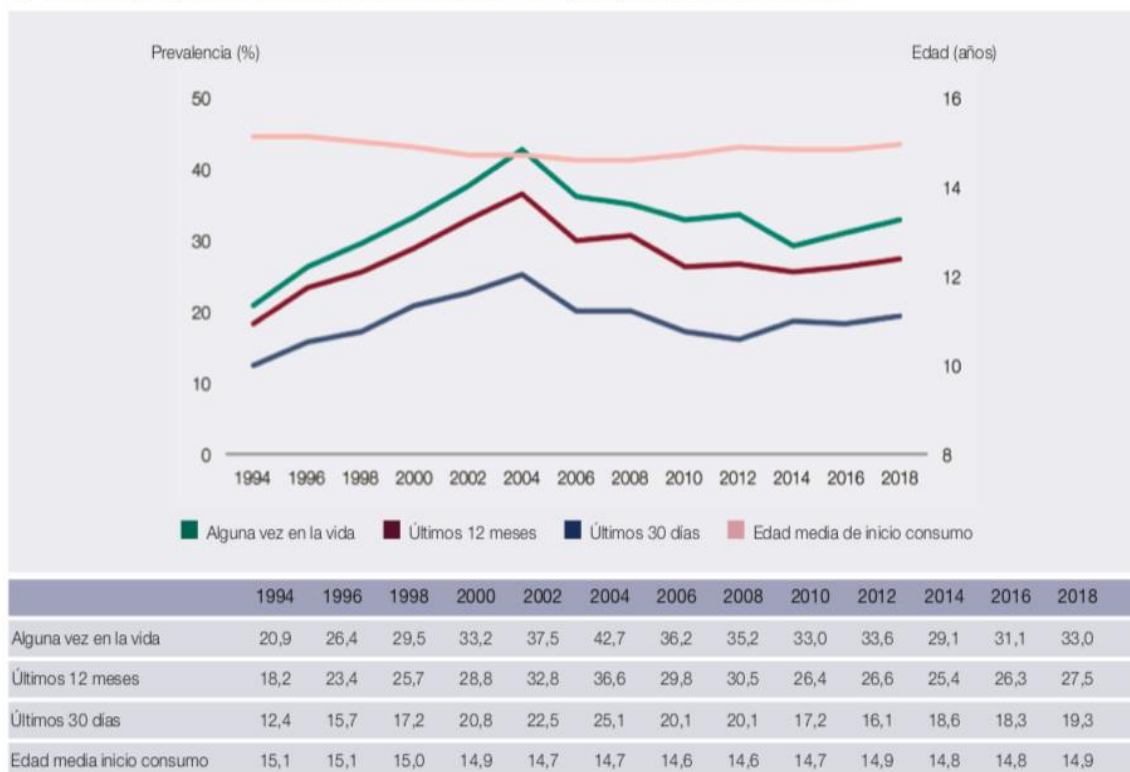


Figura 1. Prevalencia Consumo Cannabis. Fuente: OEDA

En España, como se observa en la imagen, la prevalencia de consumo de cannabis alguna vez en la vida en los estudiantes de 14 a 18 años fue del 33 % en el año 2018. Según los datos obtenidos, la edad media de inicio de consumo se sitúa en los 15 años. En cuanto a la incidencia en el consumo, según el informe del Ministerio de España(4), en estos últimos años se ha producido un repunte en las cifras de nuevos consumidores, alcanzando los 222.000 consumidores que se iniciaron en el año 2019. Como aspecto característico, la incidencia siempre había sido mayor en el género masculino, pero en estos últimos años, son las mujeres las que se han iniciado más en el consumo respecto a los hombres.

Respecto a la cantidad consumida, entre los estudiantes que han fumado cannabis en los últimos 30 días, la media en un día de consumo es de 3,4 porros. Los varones realizan un consumo más intenso de esta sustancia, ya que por término medio fuman aproximadamente un porro más que los declarados por las chicas. La cantidad de cannabis consumida presenta una relación directamente proporcional con el riesgo de padecer un evento psicótico. La forma de consumo mayoritaria es el cannabis exclusivamente. Hay un porcentaje minoritario de jóvenes que lo combina con el hachís. Casi el 90% de los fumadores, consumen ambas sustancias en combinación con el tabaco. La gran mayoría de consumidores de cannabis, también son consumidores de otro tipo de drogas, principalmente el alcohol.

En referencia al consumo problemático de cannabis, el 4,0% de los estudiantes europeos de 15 a 16 años están en riesgo de desarrollar problemas relacionados con el consumo de cannabis. Se observa una gran variabilidad entre los países. Para medir dicho comportamiento se utiliza la escala CAST (Cannabis Abuse Screening Test), definiendo a los consumidores con un posible consumo problemático a aquellos que cumplieran los requisitos con un punto de corte de 2 o más en dicha escala. (*Anexo 1*)

En España la prevalencia de consumo problemático de cannabis es de un 5,6% (6% en hombres y 5,3% en mujeres). Se trata de unos valores superiores a la media europea. La elevada prevalencia de su consumo significa que el impacto sobre la salud pública es significativo.



Figura 2. Consumo perjudicial de cannabis según escala CAST. Fuente: OEDA

Finalmente, reseñar el aspecto de los consumidores de cannabis que solicitan ayuda en busca de tratamiento para su adicción. Evolutivamente, a rasgos generales, el número de personas admitidas a tratamiento tiene una tendencia ascendente. El desencadenante que los lleva a acudir en busca de tratamiento son los problemas ocasionados en su salud. El 97% de los jóvenes que acude por primera vez, es por un problema en su salud, como pueda ser un episodio psicótico o un desvanecimiento, por ejemplo. Se observa un aumento en los pacientes que aún viven en el domicilio familiar y acuden por esa presión ejercida por el entorno. El perfil de esta persona corresponde a un varón de unos 25 años aproximadamente, que consume cannabis a diario y suele ser consumidor a la vez de otro tipo de drogas, mayoritariamente el alcohol.

5.2) MECANISMO DE ACCIÓN DEL CANNABIS EN EL SNC

El cannabis tiene múltiples de efectos perjudiciales conocidos en todo el cuerpo humano. Sin embargo, sus efectos más dañinos se van a producir sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). El cannabis tiene diferentes componentes que pueden ocasionar daños, de todos ellos, el principal componente tóxico es el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC).

A nivel del SNC, existe un sistema endógeno llamado endocannabiboide. Las funciones de este sistema a nivel del sistema nervioso, son por ejemplo el control y coordinación de movimientos y funciones como la memoria o el aprendizaje. Fuera del sistema

nervioso, se le conocen funciones sobre el sistema cardiovascular o inmunológico o regulaciones en el apetito o temperatura corporal. Está formado principalmente por dos lípidos, el 2AG (2-araquidonoilglicerol) y la anandamida (N- araquidonoiletanolamida). Los dos grandes principales receptores del sistema endocannabinoide, son los receptores CB-1 y CB-2. Los receptores CB-1 se expresan mayoritariamente en hipocampo, cerebelo y ganglios basales.(19) Los receptores CB-2 se encargan sobre todo de la función inmunológica. Dentro del sistema nervioso se comportan mayoritariamente como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores.(20) Es decir, se encargan de ejercer una autorregulación negativa. Se han visto relacionados con la adrenalina, dopamina, serotonina o GABA. (21) La exposición a THC produce, entre otros, cambios en la corteza prefrontal del sistema glutamatérgico y GABAérgico, alteraciones en el sistema dopaminérgico que influyen en funciones cognitivas, funciones motoras, aspectos emocionales y síntomas psicóticos.(22) Es de este modo, cuando las sustancias producidas por el cannabis, se unen a los receptores CB-1, impiden que las sustancias endocannabinoideas fisiológicas del organismo lo puedan hacer. Esto desencadena finalmente un aumento en la producción de neurotransmisores como por ejemplo la dopamina que va a dar la clínica característica de euforia.(23)

Un aspecto a destacar del cannabis es la presencia de otro componente que se conoce con el nombre de *Cannabidiol*. Al contrario que el THC, este fitocannabinoide no se une ni a los receptores CB-1 ni a los CB-2. (24) Se demostró en un estudio que la administración conjunta de cannabidiol con THC, producía un descenso de los efectos del THC. (25) Esto es debido gracias a su función como modulador alostérico negativo de los receptores CB-1. Esto significa que el CBD reduce la capacidad del THC para producir efectos psicotrópicos mediante su unión con el CB1. Gracias a ello se le presupone el poder de ser ansiolítico, motivo por el cual ha sido usado también como tratamiento en patología como el estrés post traumático o dolores refractarios a tratamiento médico.(26) Además, también es capaz de producir una mejora de los síntomas positivos de esa psicosis a lo que se puede añadir posibles efectos beneficiosos a nivel cognitivo. (23) También se ha valorado la posibilidad de que el cannabidiol sea capaz de producir una disminución del consumo de cannabis.

De todos modos, aún no hay suficiente evidencia científica al respecto. Se necesitan nuevos estudios que profundicen mejor en la interacción entre estos dos componentes y, sobre todo, los efectos del cannabidiol por separado sobre el sistema nervioso.

5.3) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CONSUMO

Cuando una persona realiza una actividad que le supone un gran disfrute y satisfacción, se libera un neurotransmisor llamado dopamina. Éste es liberado por el sistema dopaminérgico. Cuando una persona consume cannabis, este sistema puede llegar a secretar hasta 10 veces más de dopamina que cuando se realiza otra actividad. Es por este motivo por el que los pacientes consumidores de cannabis, necesitan volver a consumir porque es la actividad que les reporta más placer y satisfacción.

Una adicción es un comportamiento compulsivo que impulsa a un individuo a rendirse repetidamente ante el deseo irresistible de tomar un estimulante concreto, incluso cuando tiene efectos negativos sobre su propia salud y su entorno. Sin embargo, la dependencia se refiere a un estado fisiológico en el que el individuo no es capaz de funcionar normalmente sin usar una sustancia, y cuando deja de consumir dicha sustancia es capaz de experimentar síntomas desagradables y hasta adversos, lo que se conoce como el síndrome de abstinencia. Por lo que, en resumen, una persona puede ser adicta sin ser dependiente, y viceversa. Durante un largo tiempo se ha debatido sobre la posibilidad de que el consumo de cannabis pudiera producir, con su retirada, síndrome de abstinencia, y por tanto, dependencia y adicción. Finalmente, en la última actualización del DSM-V, ya se añade el síndrome de abstinencia al cannabis como parte del diagnóstico.

Según el DSM-V, para diagnosticar un trastorno por consumo de sustancias, deben cumplirse al menos dos criterios de los siguientes:

- Uso peligroso
- Problemas sociales derivados del consumo
- Síndrome de abstinencia
- Tolerancia (aumento de dosis progresivo para conseguir el mismo efecto)
- Intentos repetidos de abandonar el consumo o de intentar controlarlo
- Presencia de problemas físicos o psicológicos derivados del consumo
- Abandono de otras actividades para consumir sustancias.

Un aspecto relevante es el síndrome de abstinencia. Cuando una persona consumidora de cannabis interrumpe el consumo por completo, aparece el síndrome. Durante este periodo se pueden experimentar multitud de síntomas que hacen referencia mayoritariamente al estado de ánimo y al comportamiento. Estos síntomas pueden ser tratados ambulatoriamente. Los primeros aparecerán en torno a los 2-3 primeros días de dejar el consumo y alcanzan su punto álgido a los 6 días.(27) Estos efectos suelen variar en función de la sustancia consumida, la cantidad, el tiempo de exposición al consumo, las condiciones biológicas y el perfil psíquico del paciente. (27)

La ingesta regular de cannabis está relacionada con una desensibilización y regulación a la baja de los receptores cannabinoides CB-1. Esto comienza a revertirse dentro de los primeros 2 días de abstinencia y los receptores regresan al funcionamiento normal dentro de las 4 semanas de abstinencia.(28)

Los principales síntomas que pueden presentarse durante este periodo incluyen los siguientes. Según el manual DSM-V, se considera diagnóstico cuando el sujeto presenta 3 o más de los síntomas descritos una semana después del cese total del consumo de cannabis.

Tabla 1 Criterios propuestos para el síndrome de abstinencia a cannabis
Síntomas comunes
Rabia o agresividad
Pérdida de apetito o peso
Irritabilidad
Nerviosismo/ansiedad
Inquietud
Insomnio, incluyendo pesadillas
Síntomas menos frecuentes o equívocos
Escalofríos
Humor deprimido
Dolor abdominal
Temblor
Sudoración

Tomado de Budney².

Figura 3. Síndrome de abstinencia al cannabis. Fuente: DSM-V

La manera de abordar la sintomatología en este síndrome es compleja. Este tipo de pacientes necesita un tratamiento multidisciplinar basado en la psicoterapia de apoyo. Diversos estudios han argumentado a favor del uso de la gabapentina y análogos del THC en el tratamiento farmacológico. La mirtazapina se ha observado que mejora los síntomas de insomnio en estos pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que la venlafaxina empeora el pronóstico en estos pacientes. (29) Teniendo en cuenta la importancia de la detección precoz, en la valoración de niños y adolescentes con PEP, se han desarrollado instrumentos como entrevistas semiestructuradas o escalas para la medición de síntomas psicóticos, que permiten identificar la especificidad clínica y diagnóstica y, en ocasiones, su gravedad sintomática y funcional.(30) En concreto el DSM-V(9) ha promovido para ello, el cuestionario K-SADS-PL (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version). La extensa bibliografía que avala el valor de la entrevista semiestructurada K-SADS-PL, permite recomendar su utilización como instrumento diagnóstico para investigación en niños y adolescentes con PEP.

5.4) SÍNTOMAS PSICÓTICOS Y CANNABIS

La psicosis se refiere a síntomas tales como delirios, alucinaciones, pensamiento y lenguaje desorganizado y comportamiento motor extraño e inapropiado que indican pérdida de contacto con la realidad. Se define como el paso previo al desarrollo de la posterior enfermedad que es la esquizofrenia. La intoxicación aguda por cannabis, puede producir síntomas psicóticos transitorios tales como despersonalización, desrealización, sensación de pérdida de control e ideas paranoides; que desaparecen a las pocas horas o a medida que el THC es eliminado del organismo.

La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial. Para su desarrollo es necesaria una predisposición genética a la que se añaden factores estresantes medioambientales como el abuso de cannabis. La esquizofrenia es una enfermedad crónica que puede atravesar distintas fases, aunque la duración y los patrones de cada una de ellas son variables. Los pacientes con esquizofrenia en general han tenido síntomas psicóticos una media de 12-24 meses antes de acudir a la consulta médica. (9)

A continuación, se exponen las 4 fases de la esquizofrenia. Al principio se va a producir una fase prodrómica donde los sujetos sufrirán síntomas leves como una desorganización del pensamiento o ligeras distorsiones en la percepción de la realidad. Los sujetos no son conscientes de ello. A continuación, aparecerán los síntomas positivos y activos de la enfermedad, los más graves. Esta forma de aparición puede ser paulatina o aparecer de forma brusca. Finalmente tendrán unas fases de mantenimiento de la enfermedad.

En cuanto a los síntomas que pueden desarrollar estos pacientes principalmente los podemos dividir en síntomas positivos o negativos. Los negativos, hacen referencia principalmente a un aplanamiento afectivo, alergia o bloqueos en el pensamiento. En cambio, los síntomas positivos hacen referencia a las ideas delirantes, alucinaciones o un lenguaje desorganizado. Éstos últimos síntomas son los que están íntimamente relacionados con el posterior desarrollo de la enfermedad.

Según el DSM-V, para el diagnóstico de esquizofrenia se requiere la presencia de ≥ 2 síntomas característicos durante un periodo de 6 meses.

Algunos autores han defendido que la psicosis inducida por cannabis puede ser una entidad clínica distinta de la psicosis como tal. Defienden que en esta entidad predomina la ansiedad, situaciones de pánico y agitación psicomotriz.(31) Sin embargo, no hay suficiente evidencia para apoyar esta hipótesis. Lo que sí parece evidente es que esta psicosis inducida por cannabis podría ser un signo precoz de desarrollo de una esquizofrenia en el futuro.(18)

Una vez establecido en que consiste la psicosis y la esquizofrenia, podemos empezar a relacionar el consumo de cannabis y la psicosis. La relación entre la exposición al cannabis y la esquizofrenia, cumple algunos de los criterios habituales de causalidad, pero no todos. De ahí que la causalidad no esté definida completamente. (32)

La mayoría de las personas que consumen cannabis no desarrollan esquizofrenia y muchas personas diagnosticadas con esquizofrenia nunca han consumido cannabis. Por lo tanto, es probable que la exposición al cannabis sea una "causa componente" que interactúa con otros factores para "causar" esquizofrenia u otro trastorno psicótico, pero no es necesaria ni suficiente para hacerlo solo. A lo largo del tiempo, han sido numerosos los estudios que han intentado establecer una relación causal entre el cannabis y la aparición de psicosis y a posteriori de esquizofrenia. La gran mayoría de todos ellos, llegan a la misma conclusión; que existe una relación entre ambas entidades, pero no se puede establecer una relación causal al 100%. Se necesitan más estudios que ahonden en el tema.

Hay pocas dudas de que la intoxicación por cannabis puede provocar episodios psicóticos transitorios agudos en algunos individuos (33) y que puede producir una exacerbación o reaparición de síntomas psicóticos preexistentes a corto plazo. También está claro que en las personas con un trastorno psicótico establecido, los cannabinoides pueden exacerbar los síntomas, desencadenar una recaída y tener consecuencias negativas en el curso de la enfermedad.(34)

Uno de los grandes problemas a la hora de analizar esta asociación era la presencia de las comorbilidades asociadas que podían presentar los sujetos. La presencia de factores de confusión pueden ser el bajo coeficiente intelectual, consumo concomitante de otras sustancias, bajo nivel socio-económico, ausencia de escolarización, o no conocer con exactitud el consumo real de cannabis.(35) Como se puede entender, estos factores influían en las conclusiones de muchos estudios realizados, los cuáles se han rechazado por falta de consistencia.

Se llevó a cabo una revisión sistemática sobre 10 estudios de cohortes que investigaban la asociación entre cannabis y psicosis(36). Se estableció un mayor riesgo de episodio psicótico en personas que alguna vez habían consumido cannabis (OR: 1,41, IC del 95%: 1,20–1,65). En consonancia a los hallazgos, también se demostró más episodios psicóticos en relación a la cantidad de cannabis consumida (OR: 2,09 con un IC: 1,54-2,84) Se concluyó que, si la asociación final entre el cannabis y la psicosis fuera causal, supondría un riesgo del 2% de desarrollar esquizofrenia en los consumidores habituales de cannabis. El 98% restante de la población no tendría este riesgo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esos datos son modificables por la predisposición genética de

los sujetos a padecer episodios psicóticos o según la potencia del cannabis consumido; lo que supondría un incremento del riesgo.(37) Como se ha comentado, esta predisposición genética individual, supone el mayor impedimento para poder establecer una clara relación causal.

Otro aspecto importante es conocer los aspectos del funcionamiento en sujetos que ya han sufrido un primer episodio psicótico. Se realizó un estudio, el cual fue presentado en 11º Congreso Nacional de Psiquiatría. (38) El objetivo de este estudio fue conocer mejor el funcionamiento en aquellos pacientes que seguían consumiendo cannabis respecto a los que dejaban el consumo. Se dividió a los pacientes según: un primer grupo consumía cannabis antes del primer episodio y siguieron consumiendo, otro grupo consumía antes del primer episodio, pero dejaron el consumo después y un tercer grupo que no consumía ni antes ni después, como grupo control. La cantidad de cannabis consumida por los dos últimos grupos fue similar.

Se siguió a los pacientes durante 8 años y se analizaron los datos según tres variables:

-PANSS: Escala de síntomas Positivos y Negativos.

-EEAG: Escala de evaluación de la actividad global.

-ASI: Escala para valorar grado de severidad de la adicción.

No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto al funcionamiento global o los síntomas en la evaluación basal en el seguimiento a corto plazo. A largo plazo se pudo ver que la funcionalidad en el grupo que dejaron de consumir cannabis fue mejorando progresivamente con el paso de los años mientras que en los pacientes que no lo abandonan su funcionamiento empeora paulatinamente con el paso del tiempo. El grupo de pacientes que dejaron el consumo, 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 síntomas negativos. Respecto a los síntomas positivos y negativos, se encontró una reducción considerable en ambos grupos. Sin embargo, solo los pacientes que dejaron de consumir cannabis, tuvieron un descenso significativo de los síntomas negativos a largo plazo. Es decir, la principal consecuencia del consumo prolongado de cannabis es un aumento de los síntomas negativos que cada vez van resultando mayores en número, duración y morbilidad. Todos los pacientes mejoraron los síntomas positivos a largo plazo.

Hay evidencia de que estos pacientes que consumen cannabis de forma mantenida y regular, predominan los síntomas positivos en sus psicosis.(39) En cuanto a la morbilidad en estos pacientes, se observó que aquellos que presentan un consumo prolongado durante el tiempo, presentan mayor número de ingresos hospitalarios.(40)

Es decir, hay una asociación estadísticamente significativa que conforme aumenta el tiempo mayor probabilidad de ingreso hospitalario.(Al año, OR: 1,37; a los dos años, OR: 1,40; a los 3 años, OR: 1,48; a los 4 años, OR: 1,51; a los 5 años, OR:1,50)

Del mismo modo también se observó una relación directamente proporcional entre el tiempo de consumo y el número de días de ingreso hospitalario.(40) (Los resultados fueron estadísticamente significativos con valor $p < 0,05$). La causa del aumento de la morbilidad se relacionó con los diferentes tratamientos que recibían durante el ingreso. Se ha sugerido que el consumo prolongado de cannabis podría estar asociado a peores resultados clínicos en la psicosis al contribuir al fracaso del tratamiento antipsicótico.(40)

Follow-up period	Number in sample	*Number of admissions to hospital Incidence rate ratio (95% CI), p value	†Compulsory hospital admission OR (95% CI), p value	‡Number of days spent in hospital β coefficient (95% CI), p value
1 year	2026	1.37 (1.21 to 1.56), $p < 0.001$	1.33 (1.06 to 1.67), $p = 0.02$	4.1 (-0.6 to 8.7), $p = 0.09$
2 years	1738	1.40 (1.23 to 1.59), $p < 0.001$	1.45 (1.16 to 1.81), $p = 0.001$	9.6 (0.7 to 18.5), $p = 0.03$
3 years	1461	1.48 (1.28 to 1.70), $p < 0.001$	1.65 (1.30 to 2.09), $p < 0.001$	21.6 (8.5 to 34.8), $p = 0.001$
4 years	1185	1.51 (1.29 to 1.76), $p < 0.001$	1.56 (1.20 to 2.02), $p = 0.001$	24.1 (6.1 to 42.0), $p = 0.009$
5 years	926	1.50 (1.25 to 1.80), $p < 0.001$	1.55 (1.16 to 2.08), $p = 0.003$	35.1 (12.1 to 58.1), $p = 0.003$

Figura 4. Análisis multivariable entre consumo de cannabis y probabilidad de ingreso hospitalario.

Otro de los aspectos relevantes a la hora de valorar esta psicosis inducida por cannabis es identificar correctamente al sujeto. Cada persona tiene sus propias variabilidades genéticas y sus determinadas predisposiciones a desarrollar diferentes patologías. Una de las grandes incógnitas a cuando aparecen episodios psicóticos en los consumidores de cannabis es si realmente es producido por el cannabis o si influye una predisposición previa del sujeto a desarrollar esa psicosis. Para ello se llevó a cabo un estudio prospectivo con elevado interés científico en el que se valoraba el consumo de cannabis en sujetos con predisposición a tener psicosis y además consumían cannabis, frente a sujetos sin predisposición que consumían cannabis.(15) Se demostró que el consumo de cannabis aumentaba la frecuencia de eventos psicóticos en ambos grupos. Sin embargo, en el grupo de sujetos que presentaban una predisposición a ello al inicio del estudio, se observó que la frecuencia de estos episodios era mayor. Tras los resultados de este estudio se desarrollaron nuevas hipótesis para conocer mejor estos factores genéticos que interaccionaban en la aparición de eventos psicóticos en fumadores de THC.

Cannabis use at baseline	No with psychosis outcome*	No without psychosis outcome*	Risk of psychotic symptoms at follow up	Difference in risk	
				Unadjusted	Adjusted† (95% CI)
No predisposition for psychosis at baseline					
None	294	1642	15%	6%	5.6% (0.4 to 10.8) P=0.033
Any (≥5 times)	59	216	21%		
Predisposition for psychosis at baseline†					
None	47	133	26%	25%	23.8% (7.9 to 39.7) P=0.003
Any (≥5 times)	23	22	51%		

Figura 5. Cannabis y predisposición psicosis.

En cuanto a la cantidad consumida, se presupone que tendrán mayor morbilidad aquellos sujetos que consuman mayor cantidad de cannabis. Sobre esta relación se han realizado varias investigaciones poco concluyentes hasta que se llevó a cabo un estudio prospectivo donde se dividieron los grupos según la cantidad de cannabis consumida a la semana.(15) Se observaron asociaciones mucho mayores con eventos psicóticos en aquellos que fumaban mayor cantidad. En el grupo que consumía cannabis 3-4 veces al mes, tuvieron una OR de 1,5. En comparación, el grupo que consumía cannabis prácticamente a diario, presentó una OR de 2,4. Estos hallazgos confirman las hipótesis de cuanto mayor cantidad de consume, mayor es la probabilidad de psicosis.

Otro de los aspectos fundamentales es como y cuando se produce ese primer episodio psicótico. En pacientes que habían sufrido este primer episodio, se observaron peores puntuaciones a nivel cognitivo frente a aquellos sujetos sanos.(12) Es interesante conocer, si estos pacientes previamente a desarrollar el episodio psicótico, habían sufrido otros síntomas premonitorios o habían sufrido una disminución es sus funciones cognitivas. En cuanto a este aspecto ha habido bastante controversia en los estudios previamente realizados ya que muchos autores comentan la influencia de la predisposición genética en esta morbilidad prepsicótica. Sin embargo, en un estudio se afirmó que aquellos consumidores graves de cannabis que desarrollaban un primer episodio psicótico, en el año previo mostraban una alteración de la memoria verbal, tanto a corto plazo como a largo plazo.(41) Asimismo, se ha visto cómo los pacientes con primer episodio psicótico que dejan el consumo de cannabis muestran una mejoría en memoria verbal.(30) En cuanto a memoria de trabajo, estos pacientes con consumo de cannabis parecen tener un peor rendimiento.(42)

5.5) ABORDAJE TERAPÉUTICO

En el año 2002, la Asociación Internacional de Psicosis Temprana (IEPA) junto a la OMS, redactó un documento de consenso sobre la intervención temprana en psicosis detallando 10 acciones estratégicas fundamentales a desarrollar.(43) La alta incidencia de los trastornos psicóticos en la población, especialmente entre los jóvenes, subraya la importancia de llevar a cabo estrategias terapéuticas que impulsen una reducción del tiempo desde que se producen los primeros síntomas y el primer contacto terapéutico, con el objetivo de mejorar el pronóstico, reducir el deterioro funcional y cognitivo, y conseguir una más rápida recuperación, un mejor desarrollo psicológico y social, y una menor interrupción de los estudios y la vida laboral de los pacientes.(44) En línea con estos objetivos, diferentes países han desarrollado e impulsado institucionalmente programas de intervención temprana en psicosis (Australia, Reino Unido, Nueva Zelanda, Dinamarca, Estados Unidos y Noruega), no incluyéndose España entre ellos. España carece de un programa a nivel nacional, que desarrolle una estrategia común, siendo muy limitadas las experiencias de gobiernos autonómicos que hayan apoyado el desarrollo de un programa específico de intervención temprana en psicosis. Esta situación ha conducido a la elevada heterogeneidad en el grado de implementación, que se sustenta en la existencia de un grupo reducido de Comunidades Autónomas que han priorizado y dedicado presupuesto desde la administración en estas iniciativas (Cataluña, País Vasco y la Comunidad Foral de Navarra); y otras que destacan por la ausencia total de programas ITP estructurados

El informe de la LSE (45) destaca que en España los programas, se limitan a acciones locales, desarrolladas por equipos con alto interés en su desarrollo, en muchos casos vinculados a proyectos de investigación, con importantes carencias en cuanto a recursos físicos y económicos. A pesar de esta situación, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de diferentes documentos publicados, ha recogido la importancia de intervenciones tempranas en los primeros episodios psicóticos (PEP), y algunos planes de Salud Mental autonómicos también recogen de manera expresa líneas de trabajo en esta dirección. Un ejemplo es la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, que incluye como Objetivo General 4 “Mejorar la calidad, la equidad y la continuidad de la atención a problemas de salud mental”(46) y en concreto como objetivo específico 4.18 que “las Comunidades Autónomas pondrán en marcha acciones para identificar e intervenir precozmente en las personas con psicosis”.(46)

La sociedad española de neuropsiquiatría, elaboró un documento para presentar al ministerio de sanidad, con objeto de contribuir al desarrollo e implantación en la

Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, planteando una serie de recomendaciones para el abordaje de estos pacientes.

Por otro lado, la Guía de Práctica Clínica sobre Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente (47), supone una actualización que pretende dar información rigurosa de la evidencia científica disponible, para el tratamiento de dichos trastornos, y facilitar de esta manera el desarrollo de intervenciones preventivas, terapéuticas y rehabilitadoras, que permitan mejorar el curso clínico, el pronóstico y la calidad de vida de quienes los padecen y de su entorno familiar y social. Encontramos también información en la Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y la adolescencia, CIBERSAM. El objetivo de esta guía es conseguir optimizar y homogeneizar los criterios de toma de decisión sobre la mejor opción en el diagnóstico y el tratamiento, relacionado con los primeros episodios psicóticos (PEP) en la infancia y adolescencia.(48) Para ello se describen una serie de recomendaciones.

En el caso de nuestra comunidad autónoma de Aragón, a finales de 2017 se ha publicado el nuevo Plan de Salud mental para el periodo 2017-2021, que sustituye al Plan Estratégico 2002-2010 de Atención a la Salud Mental en la Comunidad Autónoma de Aragón. En el anterior documento no se definía ninguna línea estratégica u objetivo enfocado en la intervención temprana de la psicosis. En el nuevo plan de Salud Mental 2017-2021, dentro de la línea estratégica 2 (Garantizar la autonomía y desarrollo de las personas con trastornos de salud mental mediante una atención de calidad, integral, con continuidad y comunitaria), se marca como uno de los objetivos: Disponer en las unidades de salud mental de un programa específico para primeros episodios psicóticos que permita su identificación, intervención temprana, abordaje intensivo y que garantice su continuidad asistencial.(49) Por el momento no hay programas desarrollados ni estructuralmente implantados de intervención temprana en psicosis en la Comunidad Autónoma, ni a nivel autonómico ni por área de salud. La intervención puede variar entre centros, pero depende exclusivamente de los clínicos que la llevan a cabo. Es decir, en este momento actual, son los propios facultativos los que tienen la totalidad de la independencia en el abordaje que ellos decidan llevar a cabo con estos pacientes.

A nivel general, el tratamiento tiene que tener como objetivo principal la intervención lo más temprana posible. Desde las primeras semanas o meses en los que se detecta algún síntoma, se tiene que iniciar un plan integral y multidisciplinar con medidas terapéuticas destinadas al tratamiento de las personas con psicosis.(50) Son tratamientos comunitarios, intensivos, duraderos e integrales, realizados por equipos multidisciplinarios de salud mental.. Los primeros meses o años desde el comienzo de los síntomas, constituyen el momento de mayor oportunidad terapéutica. La evolución

funcional de las psicosis depende, en gran medida, de la atención que se proporcione en los primeros años después del inicio de los síntomas. Tradicionalmente, se ha considerado que los 2-5 primeros años, que siguen al debut sintomático constituyen un “periodo crítico” durante el cual tanto el riesgo de deterioro como la oportunidad de recuperación son mucho mayores, sugiriendo que se trata de una etapa de mayor plasticidad neuronal y psicosocial. (51)

Los datos disponibles demuestran que la intervención temprana, mejora el pronóstico clínico y funcional. De hecho, el pronóstico y la respuesta al tratamiento farmacológico son peores cuanto más tiempo se retrasa el tratamiento especializado una vez iniciada la psicosis, tanto en adultos como en niños y adolescentes especialmente. (52) Sin embargo, los datos apuntan que un alto porcentaje de personas con un primer episodio psicótico, nunca entran en contacto con los servicios de salud mental. La duración media de la psicosis sin tratar se sitúa entre 1-3 años, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento especializado.

Tras la detección y valoración inicial ambulatoria, el adolescente puede requerir la necesidad de ingreso hospitalario para su estabilización y recuperación. En el año 2005, el Early Psychosis Association Writing Group (53) elaboró una guía internacional sobre la psicosis temprana, que destacó que el ingreso hospitalario de los pacientes con PEP que así lo requirieran, debe tener como objetivo proporcionar un entorno terapéutico y de seguridad para el paciente. En este sentido, incluyeron criterios para el ingreso hospitalario de los pacientes con PEP, incluyendo las conductas disruptivas por consumo activo de tóxicos. También se detallaron las condiciones de abordaje óptimo en estos casos, insistiendo en la idoneidad de ingresar al paciente en unidades expertas en PEP y adecuadas para la edad de desarrollo del mismo. Otros dispositivos como el hospital de día, pueden resultar efectivos cuando el paciente no presenta riesgo de daño para sí mismo o para los demás.

Los protocolos comunitarios vigentes reflejan que la intervención terapéutica temprana y acorde a la situación del paciente, es un factor de optimización tanto en la resolución del PEP, como en las expectativas de evolución del paciente.

Un abordaje terapéutico tardío se asocia con un desenlace más lento y menos completo de la sintomatología y, por tanto, con una futura peor respuesta a los fármacos y mayores probabilidades de recaída del adolescente. El periodo de tiempo entre inicio de los síntomas y el contacto con el sistema sanitario es fundamental en el pronóstico de los PEP, y depende en gran medida, del reconocimiento de la sintomatología por el entorno cercano del paciente y el acceso a los adecuados abordajes asistenciales. (40)

Hay que destacar la importancia de la entrevista motivacional en estos pacientes. Este tipo de entrevista es un método basado en la evidencia y centrado en el paciente que facilita el cambio para fomentar la autonomía del paciente y mejorar la concordancia del tratamiento, la satisfacción y los resultados clínicos.(54) Se llevo a cabo un metaanálisis donde se observó una mejora en los resultados globales de pacientes consumidores de cannabis en los que se había llevado a cabo una entrevista motivacional.(55)

La intervención farmacológica tiene como objetivo vincular al paciente a la toma de conciencia de enfermedad, y por tanto abordar la adherencia al tratamiento, como factor clave en su recuperación, y evitación de recaídas. A pesar de que no se han encontrado recomendaciones farmacológicas concretas, en fuentes bibliográficas para niños y adolescentes; existen paneles de expertos con recomendaciones que pueden resultar útiles. (48) El tratamiento antipsicótico debe instaurarse asociado a una intervención psicoterapéutica para ampliar sus beneficios, teniendo en cuenta que en ocasiones es suficiente con la psicoterapia. Puesto que ningún antipsicótico disponible (excepto clozapina en esquizofrenia resistente), ha demostrado ser claramente superior a los demás en términos de eficacia; los problemas de seguridad deben determinar la elección del antipsicótico.

En cuanto a estudios de evaluación del tratamiento farmacológico, se puede considerar que la mayoría de las personas con un PEP, responden clínicamente a la medicación antipsicótica. (56) La remisión de los síntomas psicóticos en pacientes con PEP, independientemente de su edad, se produce en el 50% en los primeros 3 meses de tratamiento antipsicótico. En el 75% dentro de los primeros 6 meses y hasta en el 80% dentro del 1 año.

Los PEP tienen algunas particularidades a destacar que influyen en los efectos del tratamiento antipsicótico:

1. Las personas con un PEP son particularmente sensibles a los efectos secundarios de los antipsicóticos, tales como el aumento de peso.
2. El cumplimiento de la medicación es variable, con tasas medias de cumplimiento del 33%-50%, entre los 6 y 12 meses.
3. Hasta el 20% de los individuos con un PEP muestran síntomas psicóticos persistentes
4. Más del 50% de las personas con un PEP reportan depresión y/o ansiedad secundaria a la propia naturaleza de la psicosis.

En líneas generales, podemos concluir que los protocolos autonómicos revisados a nivel nacional, coinciden en la importancia de instaurar un tratamiento individualizado, que incluya en la cartera de prestaciones: el protocolo de tratamiento farmacológico,

intervenciones psicoterapéuticas, programa de atención a las familias, programa de atención física, protocolo de determinaciones analíticas y biológicas, intervención sobre consumo comórbido de drogas, adherencia terapéutica y recuperación de actividades formativas y vocacionales.

5.6) ABORDAJE REHABILITADOR

Tras un PEP, se inicia un periodo de recuperación de duración variable, que algunas guías han situado entre los 6 y los 18 meses.(53) Tras padecer un PEP, las posibilidades de recaídas y complicaciones son más elevadas durante los años siguientes, donde es importante estrechar la observación y vigilancia, para conseguir intervenir de forma rápida y eficaz ante cualquier eventualidad. (48)

El seguimiento clínico, habitualmente va a ser a nivel ambulatorio. Como se ha explicado anteriormente, las condiciones de la asistencia, están sometidas a la variabilidad territorial (urbana, semiurbana y rural), autonómica y de nivel asistencial. En cada caso se deberá proporcionar la mejor atención posible a estos pacientes.

Como consecuencia de estas circunstancias, resulta fundamental asegurar en estos pacientes una adecuada continuidad en la atención asistencial que proporcione un tratamiento altamente especializado y de calidad, tanto psicofarmacológico como psicológico y psicosocial.(48) La actitud proactiva debe ser constante a lo largo de este periodo crítico en la evolución de estos pacientes, lo que conlleva la implicación coordinada por el especialista tanto de otros agentes asistenciales, así como de la propia familia y cuidadores del paciente. Las intervenciones a realizar dependerán de cada persona de forma individual. La drogodependencia asocia un deterioro de las relaciones familiares, y también en el ámbito laboral y económico. Se trata de personas con un alto riesgo de exclusión social.(57)

Actualmente en el ámbito de la sanidad privada si que se dispone de centros de atención hospitalaria continuada en estos pacientes. Sin embargo, el modo de proceder habitual, es el seguimiento ambulatorio de estos pacientes. En el sistema nacional de Salud se dispone de centros especializados en consumo de drogas y trastornos psiquiátricos derivados. Se podría decir que el tratamiento estaría conformado por un triángulo. Una de las esquinas supondría el tratamiento por parte del profesional sanitario y la otra la formaría el paciente. La restante estaría conformada por el entorno del paciente. En estos casos es primordial la colaboración tanto de familia, amigos, compañeros. El paciente pasa poco tiempo con el profesional y el resto del tiempo, el entorno juega un

papel fundamental. Es por ello, que, durante este periodo, los profesionales sanitarios también deben dar directrices claras al entorno del paciente ya que se ha demostrado que una buena colaboración de las personas de alrededor ha reducido la morbilidad del cuadro y la duración de los síntomas. (58)

Uno de los errores más comunes es plantear la reinserción social y laboral de estos pacientes cuando el paciente ya ha superado la enfermedad. Sin embargo, esta reinserción debe iniciarse desde el primer momento, fruto de una negociación entre paciente y personal sanitario. Es decir, si el paciente participa de forma activa en la toma de las decisiones, se asegura una mayor tasa de cumplimiento. El objetivo es conseguir que el paciente sea capaz de poder desarrollar sus capacidades personales participando de una forma activa y protagonista.(59) La educación y el empleo deben de ser objetivos centrales para los programas de intervención temprana en los PEP. A estos pacientes hay que darles una alternativa. Se ha visto que menos del 25 % de estos pacientes reciben algún tipo de asistencia para la formación y/o reinserción laboral, y sólo una parte de esos pacientes tienen acceso al empleo. Hay que potenciar las habilidades de cada paciente y ser capaces de promocionarle, darle las herramientas para que vuelva a sentirse una persona útil y sea capaz de valerse por sí mismo(60). El empleo suele acarrear una serie de responsabilidades y obligaciones que en ocasiones en estos pacientes supone una excelente ayuda. También necesitan asesoramiento sobre las ventajas e inconvenientes que puede representar la discapacidad. por eso es importante contar con servicios especializados en estas áreas desde el inicio de la enfermedad y a lo largo del seguimiento. En este sentido, hay que favorecer la comunicación activa con los centros académicos y de trabajo, en aquellos casos en los que sea posible retomar la actividad anterior al PEP y el contacto con profesionales de la comunidad educativa. En la actualidad existen programas para favorecer la obtención de trabajo en personas en riesgo de exclusión social. (3)

6.DISCUSIÓN

El cannabis es la droga ilegal más consumida entre los jóvenes (prevalencia de consumo problemático del 5.6 % España), con una edad media de inicio de 15 años, siendo una de las tasas más altas en Europa; con el consiguiente impacto sobre la salud pública. El cannabis actúa sobre el sistema de gratificación y recompensa cerebral, a través del estímulo de liberación de dopamina, el cual aumenta el riesgo de dependencia/adicción; influido por el ambiente psicosocial y la susceptibilidad del sistema nervioso del sujeto. Los varones realizan un consumo más intenso que las mujeres, presentando una proporcional y mayor vulnerabilidad, tanto a nivel orgánico como mental, afectando a las funciones cognitivas-perceptivas, motoras y aspectos emocionales; que se traslada finalmente en un incremento de la morbilidad.

En especial preocupa el riesgo de eventos psicóticos (incrementado hasta cinco veces con consumos activos de cannabis), ya que producen como resultado una obstaculización en el proceso de desarrollo y aprendizaje de los jóvenes, con un deterioro tanto funcional, como en la calidad de vida de ellos y de su entorno cercano. Aunque la relación entre abuso de cannabis y producción de síntomas psicóticos está demostrada, todavía está por aclarar si se debe a los efectos de la sustancia, o a que esta pudiese desenmascarar una enfermedad subyacente o sin embargo fuera un desencadenante en sujetos con personalidades predispuestas a padecer episodios psicóticos. En cuanto a este aspecto, ha habido bastante controversia en los estudios previamente realizados, ya que muchos autores comentan la influencia de la predisposición genética en esta morbilidad prepsicótica. Es por ello que se necesitan más investigaciones al respecto para establecer una evidencia clara.

Lo que sí está demostrado es que el consumo prolongado de cannabis, aumenta en la psicosis, los síntomas negativos que cada vez, van resultando mayores en número, duración y morbilidad. Así mismo hay evidencia de que estos pacientes que consumen cannabis de forma mantenida y regular, predominan los síntomas positivos, dando como resultado un aumento de ingresos hospitalarios para estabilización de su enfermedad. Del mismo modo se ha encontrado un aumento de la morbilidad en pacientes con inicio del consumo a edades más tempranas y aquellos que consumen mayor cantidad de cannabis. En general se podría decir que se complica tanto el diagnóstico, como el tratamiento y pronóstico; existiendo escasez bibliográfica sobre el curso de esta condición, después de su manifestación aguda.

Los modelos de tratamiento están generalmente orientados al paciente adulto, lo que limita las oportunidades tanto preventivas como terapéuticas, a nivel sanitario y social. Además, no están desarrollados a nivel nacional ni en la comunidad autónoma de Aragón, programas específicos de intervención temprana en psicosis, a pesar de la reciente mención en líneas estratégicas del actual plan de salud. Se considera que esta realidad contrasta con la alta incidencia de los trastornos psicóticos en la población, especialmente entre los jóvenes. Este seguimiento permitiría reducir el deterioro funcional y cognitivo, y conseguir una más rápida recuperación, un mejor desarrollo psicológico y social, y una menor interrupción de los estudios y la vida laboral de los pacientes, consiguiendo minimizar los riesgos y problemas de salud. Este escenario obliga a plantearse objetivos concretos que permitan mejorar la atención de las personas con un primer episodio psicótico de inicio temprano. El establecimiento de criterios de unificación de estos pacientes en la fase que precede a la aparición de los síntomas, que a menudo tiene una expresión clínica sutil e inespecífica, representa una oportunidad de intervención

El objetivo primordial del abordaje terapéutico es acortar el periodo de tiempo en el que el paciente expresa los síntomas psicóticos y no presenta cobertura terapéutica. Una mayor duración de este periodo se relaciona con peor pronóstico y mayor deterioro funcional en el futuro en estos pacientes. Como consecuencia de estas circunstancias, resulta fundamental asegurar en estos pacientes una adecuada atención asistencial, que proporcione un tratamiento altamente especializado y de calidad, tanto psicofarmacológico como psicológico y psicosocial. La actitud proactiva debe ser constante a lo largo de este periodo crítico en la evolución de estos pacientes, lo que conlleva la implicación coordinada por el especialista tanto de otros agentes asistenciales, así como de la propia familia y cuidadores del paciente.

Por último, dentro del abordaje terapéutico, también se incluye el futuro del paciente. Se trata de personas con un elevado riesgo de exclusión social. Se necesita potenciar las habilidades individuales de cada persona para conseguir que vuelva a reintegrarse en la sociedad. En la actualidad hay programas de ayuda que favorecen que este tipo de personas puedan acceder a puestos de trabajo. Gracias a ello les permitirá volver a tener cierta independencia, al igual que las responsabilidades que otorga un trabajo, lo cual se verá traducido en una mejoría de la funcionalidad de los pacientes.

7.CONCLUSIONES

-El cannabis es la droga ilegal más consumida en Europa. En los últimos años se ha visto un mayor consumo a edades más tempranas.

-La relación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis está demostrada, aunque se desconoce la dirección de esta relación, si se trata de un factor desencadenante o una condición única y suficiente para el desarrollo de psicosis.

-El inicio precoz y mayores cantidades de consumo son factor de peor pronóstico. Estos pacientes requieren más ingresos hospitalarios.

-El consumo prolongado de cannabis aumenta el número de síntomas negativos con un aumento progresivo en la duración y en la morbilidad

-La intervención terapéutica en los primeros síntomas psicóticos mejora la evolución y pronóstico.

-El abordaje multidisciplinar debe enfocarse en aspectos médicos, familiares, sociales y laborales.

8. ANEXOS

Anexo 1. Escala CAST

CAST. Cannabis Abuse Screening Test.

Pregunta	Opciones de respuesta
1. ¿Ha fumado cannabis antes del mediodía?	Nunca Raramente De vez en cuando Bastante a menudo Muy a menudo
2. ¿Ha fumado cannabis estando solo/a?	
3. ¿Ha tenido problemas de memoria al fumar cannabis?	
4. ¿Le han dicho los amigos o miembros de tu familia que debería reducir el consumo de cannabis?	
5. ¿Ha intentado reducir o dejar de consumir cannabis sin conseguirlo?	
6. ¿Ha tenido problemas debido a su consumo de cannabis (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, bajo rendimiento laboral)? ¿Cuáles?	

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson J, Freeman TP, Mackie CJ. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2019 Feb;3(2):121–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464218303420>
2. Toxicomanías OE de las D y las. Informe Europeo sobre Drogas. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2019. 100 p.
3. Ministerio de Sanidad. Edades 2019/2020. 2020;3–11. Available from: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2019-2020_resumenweb.pdf
4. Sanidad M de. Informe ESPAD 2019 [Internet]. 2019. Available from: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/20201112_Informe_ESPAD_2019_final.pdf
5. Hernández López T, Roldán Fernández J, Jiménez Frutos A, Mora Rodríguez C, Escarpa Sánchez-Garnica D, Pérez Alvarez M. Age at initiation of drug use as an indicator for problematic use. *Age Initiat Drug Use As an Indic Probl Use*. 2010;14(14):22–31.
6. CHAUDRY HR, MOSS HB, BASHIR A, SULIMAN T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict*. 1991;86(9):1075–81.
7. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Informe 2020. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. 2020;1–260. Available from: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/INFORME_2015.pdf
8. Gutiérrez-Rojas L, Irala J de, Martínez-González M. Efectos del cannabis sobre la salud mental en jóvenes consumidores. *Rev Med*. 2006;50(1):3–10.
9. American Psychiatric Association. Actualización del DSM-5® septiembre 2016. Man diagnóstico y estadístico Trastor Ment [Internet]. 2016;01–33. Available from: http://psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf
10. Griffith-Lendering MFH, Wigman JTW, Prince van Leeuwen A, Huijbregts SCJ, Huizink AC, Ormel J, et al. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence—a TRAILS study. *Addiction* [Internet]. 2013 Apr;108(4):733–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.12050>
11. Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornieles 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;113(2–3):129–37.
12. De La Serna E, Mayoral M, Baeza I, Arango C, Andrés P, Bombin I, et al. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis: Differences between previous cannabis users and nonusers. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(2):159–62.
13. Os J van. “Schizophrenia” does not exist. *BMJ* [Internet]. 2016 Feb 2;i375. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i375>
14. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009;374(9698):1383–91.
15. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Br Med J*. 2005;330(7481):11–4.
16. Oleson EB, Beckert M V., Morra JT, Lansink CS, Cachepe R, Abdullah RA, et al. Endocannabinoids Shape Accumbal Encoding of Cue-Motivated Behavior via CB1 Receptor Activation in the Ventral Tegmentum. *Neuron*. 2012;73(2):360–73.
17. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: The impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(SUPPL. 1).
18. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: Follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005;187(DEC.):510–5.

19. Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(3):208–12.
20. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct Effects of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 Jan 1;66(1):95. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2008.519>
21. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126(6):1252–70.
22. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr;79(7):516–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315008690>
23. Campos AC, Fogaça M V., Scarante FF, Joca SRL, Sales AJ, Gomes F V., et al. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front Pharmacol*. 2017;8(MAY).
24. Hahn B. The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users with Recent-Onset Psychosis. *Schizophr Bull*. 2018;44(1):46–53.
25. Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 20;15(12):786–801. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn3846>
26. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790–805.
27. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1967–77.
28. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman RE, McGrath J, et al. The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study. *PLoS One*. 2013;8(10):9–37.
29. Bahji A, Stephenson C, Tyo R, Hawken ER, Seitz DP. Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2020;3(4):e202370.
30. Setién-Suero E, Martínez-García O, de la Foz VO-G, Vázquez-Bourgon J, Correa-Ghisays P, Ferro A, et al. Age of onset of Cannabis use and cognitive function in first-episode non-affective psychosis patients: Outcome at three-year follow-up. *Schizophr Res* [Internet]. 2018;201:159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861266>
31. Mathers DC, Ghodse AH. Cannabis and psychotic illness. *Br J Psychiatry*. 1992;161(NOV.):648–53.
32. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos de canabinoids: Relevância para a psicose e esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(SUPPL. 1):1590.
33. D'souza DC, Cho H-S, Perry EB, Krystal JH. Cannabinoid 'model' psychosis, dopamine–cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. *Marijuana and Madness*. 2009;142–65.
34. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(7):413–31.
35. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Psiquiatr Biol*. 2004;11(4):134–43.
36. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319–28.
37. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: Epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):549–56.
38. Gonzalez-Pinto AM, Barbeito S, Vega P, Alberich S. Cannabis Y El Primer Episodio Psicótico : Diferente Evolución Según Su Uso Continuado O Abandono Del Consumo. *11 Congr Virtual Psiquiatr*. 2010;1–18.
39. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* [Internet]. 2008;7(2):68–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560513>

40. Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, et al. Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: An observational study. *BMJ Open*. 2016;6(3):1–9.
41. Núñez C, Ochoa S, Huerta-Ramos E, Baños I, Barajas A, Dolz M, et al. Cannabis use and cognitive function in first episode psychosis: Differential effect of heavy use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(5):809–21.
42. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin C del M, Ayuso-Mateos JL, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):386–98.
43. Movimiento Rethinking. Libro blanco de la intervención temprana en psicosis en España. 2018;21–58. Available from: <http://www.infocop.es/pdf/LibroBP.pdf>
44. Mcdaid D, Park A, Lemmi V, Adelaja B, Knapp M, Park A, et al. Growth in the use of early intervention for psychosis services : An opportunity to promote recovery. *London Sch Econ*. 2016;2020(January).
45. Mcdaid D, Park A, Lemmi V, Adelaja B, Knapp M, Park A, et al. Growth in the use of early intervention for psychosis services: An opportunity to promote recovery amid concerns on health care sustainability. *London Sch Econ*. 2016;(January):1–69.
46. Consumo M de S y. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud.
47. Consumo MDES Y. Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. 2008.
48. Arango C. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia [Internet]. Mental, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud. 2015. 87 p. Available from: http://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/GuíaPEPinfanciaAdolescencia_v5.0.pdf
49. Iii Plan De Adicciones De La Comunidad Autónoma De Aragón. 2018-2024 . 2018;
50. Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria. Dirección General de Ordenación y Atención Sanitaria. Protocolo de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria. In.
51. M. Birchwood P Todd C Jackson. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis.
52. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Jun 28;270(4):403–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00406-019-01068-z>
53. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* [Internet]. 2005 Aug;48:s120-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055801>
54. Tylus-Earl N, Jones J. Entrevista motivacional para pacientes con trastornos del estado de ánimo. *Nurs (Ed española)*. 2018;35(5):10–2.
55. Barnett E, Sussman S, Smith C, Rohrbach LA, Spruijt-Metz D. Motivational Interviewing for adolescent substance use: A review of the literature. *Addict Behav*. 2012;37(12):1325–34.
56. Mueser KT, Rosenberg SD. Treating the trauma of first episode psychosis: A PTSD perspective. *J Ment Health* [Internet]. 2003;12(2):103–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22017277>
57. Dols ST. Rehabilitación e integración social en drogodependencias: circuito terapéutico. *Salud Drogas*. 2007;1(1):17–22.
58. Hesse K, Klingberg S. [Psychosis: Cognitive Behavioral Treatment Strategies]. *Psychother Psychosom Med Psychol* [Internet]. 2018 Nov;68(11):481–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359995>
59. Rodríguez Alvarez M. La integración sociolaboral de drogodependientes: premisas de intervención. *Salud Drogas*. 2007;7(1):187–204.
60. López F, Grau J, Pozo E. Inserción social del drogodependiente. *Redalyc*. 2007;7:9–13.