

**Carlos Prytz Corrales**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA:  
EL ABUSO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS COMO FACTOR DE RIESGO  
PARA EL DESARROLLO DE ESQUIZOFRENIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**dirigido por la Dra. Diana Ribes Fortanet**

**Grado en Psicología**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Tarragona**

**2022**

## **Resumen**

El objetivo principal de este estudio es ver cómo afecta el abuso de sustancias psicoactivas en el desarrollo y mantenimiento de la esquizofrenia. Este vínculo se examina a partir de cuatro categorías: los alucinógenos, las anfetaminas, los opioides y el cannabis, para comparar el riesgo de cada una de ellas, además de su incidencia y su relación con otros factores de riesgo. Para ello se realizó una búsqueda de artículos en inglés, usando las bases de datos de PubMed y Google Académico, para acabar así con una muestra de 15 artículos después de aplicar criterios de inclusión y exclusión. Los resultados indican que el abuso de sustancias aumenta entre 6-8 veces el riesgo de desarrollar esquizofrenia para los alucinógenos, las anfetaminas y los opioides, y hasta un 16.5 para el cannabis. También se concluye que no solo aumenta el riesgo, sino que también empeora la calidad de vida de aquellos que la padecen.

Palabras clave: esquizofrenia, abuso, sustancias psicoactivas, factores de riesgo.

## **Abstract**

The main objective of this study is to see how the abuse of psychoactive substances affects the development and maintenance of schizophrenia. This connection is examined from four categories: psychedelics, amphetamines, opioids and cannabis, to compare the risk of each of them, in addition to their incidence and their relationship with other risk factors. For this purpose, a search for articles in English was carried out, using the databases of PubMed and Google Scholar, to end up with a sample of 15 articles after applying inclusion and exclusion criteria. The results indicate that substance abuse increases the risk of developing schizophrenia by 6-8 times for psychedelics, amphetamines and opioids, and up to 16.5 times for cannabis. It is also concluded that it not only increases the risk, but also worsens the quality of life of those who suffer from it.

Keywords: schizophrenia, abuse, psychoactive substances, risk factors.

## **ÍNDICE**

<b>Justificación del estudio</b>	<b>3</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>4</b>
<b>Objetivos</b>	<b>12</b>
<b>Metodología</b>	<b>12</b>
<b>Resultados</b>	<b>15</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>30</b>

## **1. Justificación del estudio**

El abuso de sustancias psicoactivas es uno de los mayores problemas sociales relacionados con la salud. Según la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES), realizada en 2021 por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones del Ministerio de Salud, hasta un 8% de la población ha presentado un consumo de cannabis en los últimos 30 días, y de este 8%, hasta un 22% presenta consumo problemático. También encontramos un 4,3% de consumo problemático para los opioides, y un 2,5% para la cocaína. Estos números mantienen un incremento anual que no parece detenerse (OEDA, 2021).

Asimismo, más de 600.000 personas padecen trastornos psicóticos en España, lo que supone entre un 0,8 y un 1,3% de la población. La esquizofrenia es el más prevalente de ellos, con más de 177.000 diagnosticados en 2019 en España (Statista Research Department, 2021).

Los factores de riesgo para la misma son muy variados, comprendiendo múltiples factores genéticos y ambientales que pueden ejercer su efecto a la hora de desarrollarla. Entre ellos, el más conocido por la población general es el abuso de sustancias. Por lo general se suele hablar del efecto y mediación del cannabis, pero se sabe que todas las sustancias psicoactivas pueden crear cambios a nivel neurológico en el cerebro que pueden propiciar la esquizofrenia (Li et al., 2020).

La idea principal del estudio era desentrañar los mecanismos de acción del cannabis y su efecto en el cerebro, para ver qué relación tiene con el desarrollo de la misma. Después de revisar varios artículos, se pudo ver que hay un claro énfasis científico en la relación entre el cannabis y la esquizofrenia, pero la literatura parecía haber dejado de lado el efecto de otras sustancias. Por ello, finalmente con este trabajo se decidió investigar más sobre el resto de sustancias, ver cómo pueden afectar a su desarrollo y comprobar si, realmente, el cannabis es la sustancia psicoactiva más peligrosa, o bien el riesgo es el mismo para otras sustancias como los psicodélicos, las anfetaminas o los opioides.

## **2. Marco teórico**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004), las sustancias psicoactivas son sustancias químicas que, una vez consumidas o administradas de forma externa en el organismo, afectan a diferentes procesos mentales y físicos como la percepción, la conciencia, la cognición o el comportamiento. Estas sustancias afectan al sistema nervioso central (SNC), alteran las funciones cerebrales en mayor o menor medida e intervienen en la recepción de ciertos neurotransmisores en el cerebro. Algunas drogas tratan de imitar el efecto de dichos neurotransmisores, por ejemplo los opioides sintéticos, que actúan en los receptores de opioides en la sustancia gris periacueductal, mientras que otras alteran el funcionamiento de los neurotransmisores ya segregados en el cuerpo interactuando con sus componentes a nivel molecular, como por ejemplo la cocaína (Basu, 2015).

El término "psicoactivo" incluye un abanico muy amplio de sustancias, algunas controladas y de uso legal, mientras que otras son de uso ilegal o se encuentran en proceso de ser legalizadas en la actualidad. Asimismo, no existe una clasificación oficial y legal de los diferentes tipos de drogas psicoactivas, por ello se utilizará la clasificación de la OMS según sus efectos sobre el SNC, al ser considerada la más precisa.

### **2.1. Clasificación de las drogas psicoactivas según la OMS**

#### Depresores

Los depresores del SNC son sustancias diseñadas para actuar en el cerebro aumentando los niveles de ciertos neurotransmisores y así provocar una sensación de relajación, tranquilidad, calma y cierta somnolencia, además de un efecto analgésico. Principalmente actúan sobre los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA), un químico que inhibe la actividad cerebral, aumentando su eficacia, pero actúan también sobre los receptores opioides del sistema nervioso, la dopamina o la corticotropina. Estas sustancias se utilizan, principalmente, para tratar trastornos de ansiedad, depresión, pánico, estrés, insomnio y epilepsia. Estas sustancias tienen, debido a su efecto relajante, una

alta capacidad de generar adicción en el individuo, y es común su uso fuera de la prescripción médica (Soyka, 2017).

En esta categoría se incluyen, principalmente, las siguientes sustancias (O'Mahony, 2010):

- Alcohol etílico
- Barbitúricos (pentotal, fenobarbital, pentobarbital)
- Benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, alprazolam)
- Hipnóticos sedantes (eszopiclona, zaleplón)
- Antidepresivos en altas dosis (fluoxetina, citalopram, reboxetina)
- Opioides naturales y sintéticos (morfina, codeína, heroína, fentanilo, metadona)
- Inhalantes (disolventes volátiles, aerosoles, nitritos)

### Estimulantes

Los estimulantes del SNC, al igual que los depresores, actúan en el cerebro aumentando la actividad de ciertos neurotransmisores, en este caso principalmente la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Estas sustancias aumentan los niveles de actividad motriz y cognitiva, la concentración, el estado de vigilia, el estado de ánimo y la libido, además de aumentar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. Se utilizan para tratar principalmente la depresión, el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad y la narcolepsia. Otros trastornos incluyen los trastornos del sueño y la vigilia, los trastornos del ánimo, la obesidad y el asma (Heal et al., 2014).

Por lo general, es muy común desarrollar una adicción psicológica con este tipo de sustancias debido a las fuertes sensaciones de placer y control que otorgan al individuo, y esta adicción a largo plazo suele comportar un grave deterioro médico, psiquiátrico y social. En el caso de la nicotina, existe también un componente de adicción física, siendo esta una de las sustancias psicoactivas más adictivas.

En esta categoría se incluyen, principalmente, las siguientes sustancias (O'Mahony, 2010):

- Anfetaminas (anfetamina, dextroanfetamina y metanfetamina)
- Cocaína
- Cafeína
- MDMA (éxtasis)
- Metilfenidato
- Teobromina y teofilina
- Nicotina
- Nuevas sustancias psicoactivas (GHB, PCP, mCPP, catinonas sintéticas)

### Alucinógenos

Los alucinógenos o psicodélicos son sustancias con una capacidad exclusiva de, como dijo Jaffe en 1990, "inducir estados de percepción, pensamiento y sensación alterados, sin poder ser experimentados de otra forma excepto en sueños o en momentos de exaltación religiosa".

Son poderosas sustancias que actúan como agonistas sobre los receptores de serotonina en el cerebro, alteran diferentes procesos cognitivos y suelen provocar alucinaciones sensoriales junto a estados de ánimo extremos, paranoia, despersonalización y comportamiento errático. A pesar de que son relativamente seguros para la salud, son extremadamente peligrosos para la psique y pueden acarrear graves consecuencias psicológicas. Asimismo, se consideran fisiológicamente seguros, no desembocan en dependencia o adicción y diversos estudios demuestran que en toda la historia clínica escrita no se ha podido atribuir ni una sola muerte al consumo de los alucinógenos clásicos como LSD, mescalina o psilocibina (Nichols, 2016).

En esta categoría se incluyen, principalmente, las siguientes sustancias (O'Mahony, 2010):

- LSD
- Mescalina
- Psilocibina
- Triptaminas (DMT, psilocibina, chacruna)
- Derivados de la fenetilamina (NBOMe, 2C-B)

## Cannabis

En revisiones anteriores de la clasificación de drogas de la OMS el cannabis estaba incluido dentro del apartado de depresores, pero en el 41.º informe del Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia, se afirma que debe pertenecer a una categoría aparte, debido a unos efectos más específicos.

El término "cannabis" es un término genérico, utilizado para describir las diferentes preparaciones de la planta *Cannabis sativa*. Los componentes principales de esta sustancia son dos cannabinoides: el tetrahidrocannabinol, conocido por las siglas THC, y el cannabidiol, también conocido como CBD. El cannabis actúa sobre las vías dopaminérgicas y los receptores de cannabinoides, creando un efecto placentero, analgésico y de relajación (Bloomfield et al., 2014). Este altera diversas funciones cerebrales relacionadas con la función psicomotriz, la cognición, la atención, la motivación, el control emocional y el control sensorial. Además, el consumo diario de cannabis durante años parece producir alteraciones persistentes de la memoria y la cognición (Meier et al., 2012).

Asimismo, se trata de la droga ilegal más consumida a nivel mundial: de las 32000 personas que participaron en la Encuesta Global de Drogas de 2021 de la OMS, un 57.4% afirmó haber consumido cannabis en los últimos 12 meses, comparado con el 26.3% del MDMA, la segunda droga ilegal más consumida (Winstock et al., 2021).

Para realizar el estudio sobre el estado de la cuestión actual acerca de la relación entre el consumo de sustancias psicoactivas y el desarrollo de esquizofrenia, se investigará principalmente el uso de sustancias provenientes de cada categoría: **anfetaminas, opioides, alucinógenos y cannabis.**

## **2.2. La esquizofrenia y sus factores de riesgo**

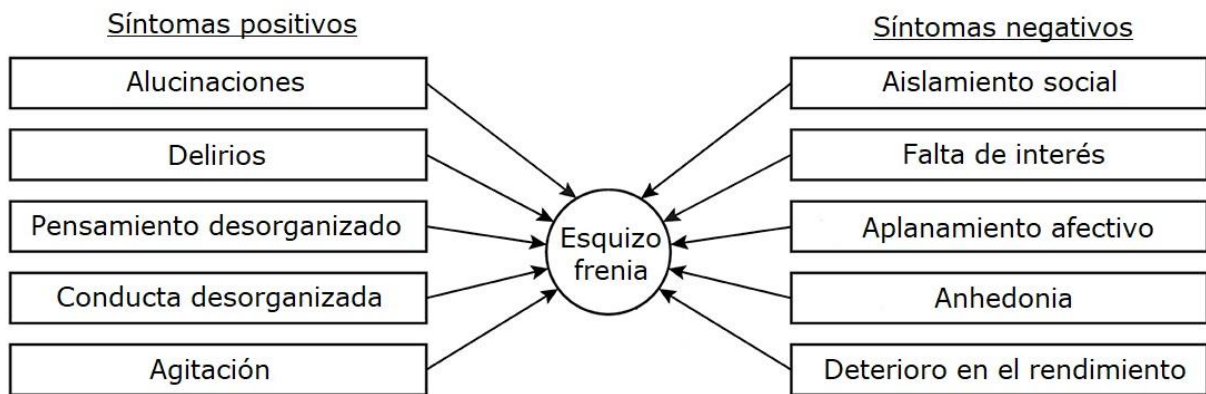
La esquizofrenia es un trastorno psicótico complejo con una sintomatología bastante diversa, caracterizada principalmente por una pérdida de contacto con la realidad, una profunda disrupción en la cognición y la percepción y una falta de emocionalidad (Janoutová et al., 2016). La esquizofrenia surge de una disrupción del desarrollo cerebral provocado por una combinación de factores ambientales y genéticos. Aproximadamente un 0.5% de la población sufre de este trastorno, más del 50% de individuos que tienen un diagnóstico de esquizofrenia sufren de problemas psiquiátricos intermitentes a largo plazo, y alrededor de un 20% sufren síntomas crónicos y discapacidad (Janoutová et al., 2016). En España, la incidencia estimada de este trastorno es de 0,8 casos por cada diez mil habitantes, y una prevalencia estimada de 3 y 2,86 por cada mil habitantes por año para hombres y mujeres respectivamente (Navarro, 2013). Existen claras diferencias de género: la ratio de hombres es 1.4 hombres por cada mujer, y la edad de inicio se estima entre 18-25 años en hombres, mientras que para las mujeres es entre los 25-35 años (Ochoa et al., 2012).

El diagnóstico de esquizofrenia se basa en el desarrollo del individuo según su historial clínico y la examinación del estado mental en diversas etapas, ya que no existe un test diagnóstico o un marcador biológico que nos permita realizar un diagnóstico directo. Según la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2013), la esquizofrenia suele presentarse con psicosis, con un diagnóstico diferencial con otros trastornos como el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno del espectro autista o el trastorno de déficit de atención (Owen et al., 2016).

Los criterios diagnósticos según el DSM-5 (APA, 2013) se basan, principalmente, en la aparición de los siguientes síntomas: síntomas positivos (delirios, alucinaciones), habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico y síntomas negativos. Si se dan, como mínimo, dos de los siguientes síntomas durante un mes o más, entonces podemos empezar a hablar de un posible caso de esquizofrenia. También se precisa una disminución significativa

del nivel de funcionamiento en diversas áreas como el trabajo, las relaciones interpersonales o el autocuidado, y que esta disminución se de durante un tiempo mínimo de 6 meses. Para finalizar, ya que el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia es tan diverso, se tiene que descartar la sintomatología de otros trastornos, principalmente el trastorno esquizoafectivo y el depresivo o bipolar con características psicóticas; además, los síntomas tampoco pueden estar inducidos a partir de los efectos fisiológicos de una sustancia, sea una droga de abuso o un medicamento. En la figura 1 se resumen los principales síntomas.

**Figura 1.** *Síntomas de la esquizofrenia*



Fuente: adaptado a partir de Carrà et al. (2019)

A pesar de que se trata de un trastorno muy estudiado en el ámbito clínico, no hay un consenso claro sobre su etiología y, hoy por hoy, se trata de un trastorno incurable. Los individuos que la padecen pueden sufrir sus síntomas durante muchos años hasta recibir un diagnóstico claro, y sus factores de riesgo incluyen un abanico tan amplio y extenso de factores que resulta prácticamente imposible determinar con precisión sus causas. De hecho, ha sido sólo durante los últimos dos siglos que se ha estudiado la esquizofrenia de manera exhaustiva, ya que apenas hay descripciones de ella en textos antiguos, hecho que nos da a entender que la proliferación de los síntomas en la actualidad ha podido ser provocada por diversos factores de nuestra era como la industrialización, el incremento en la población y la urbanización (Tandom et al., 2008).

Existen tres teorías principales para explicar la neurobiología de la aparición de la esquizofrenia. Para empezar, tenemos la teoría dopaminérgica: la psicosis es producida por una hiperactividad en los receptores D2 de dopamina en el cerebro, que al llegar al cuerpo estriado ventral provoca las alucinaciones sensoriales y las paranoias. Los primeros antipsicóticos comerciales como el haloperidol y la flufenazina actúan sobre estos receptores dopaminérgicos para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia. La segunda teoría es la glutamatérgica: la hiperactividad de los receptores D2 ocurre debido a una desregulación de GABA en el córtex prefrontal, a causa de un incorrecto neurodesarrollo de los receptores NMDA del córtex prefrontal. Para finalizar, la tercera teoría es la serotoninérgica: los receptores 5HT2A del cerebro reciben demasiada serotonina, lo que implica una hiperactividad de los mismos que causa las alucinaciones sensoriales y los delirios. Los antipsicóticos "atípicos" como la risperidona, la olanzapina o la quetiapina actúan sobre estos receptores (Stahl, 2018). Más adelante se hablará sobre la relación entre estos receptores y las sustancias psicoactivas.

Gracias al florecimiento de múltiples estudios epidemiológicos sobre la esquizofrenia, se han podido identificar y demostrar correlaciones con varios factores de riesgo ambientales y genéticos. En el estudio de 2014 "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci", realizado con el esfuerzo combinado de más de 200 autores de la *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*, a partir de un estudio de todo el genoma humano, se encontró una relación entre 108 locus cromosómicos con el desarrollo de la esquizofrenia, es decir, con el descubrimiento de las implicaciones de varios genes relacionados con diversas funciones, como la neurotransmisión glutaminérgica o regulación de los canales de calcio en el cerebro.

Este, siendo el estudio genético molecular más extensivo hasta la fecha sobre la esquizofrenia, nos deja con una importante conclusión: únicamente el 3.8% de la heredabilidad genética de este trastorno puede ser explicada por el efecto directo de los locus cromosómicos involucrados en su desarrollo. Dicho de otra forma, la genética por sí sola es capaz de explicar un porcentaje muy pequeño de los factores de riesgo de la esquizofrenia. Por tanto, debemos

asumir que una significativa proporción de esta heredabilidad se debe a la interacción entre genes y ambiente, o mecanismos epigenéticos que reflejen el efecto de los factores ambientales (Stilo, 2019).

Los factores ambientales han sido el objeto de estudio principal en los últimos años, al haberse demostrado su prevalencia en la heredabilidad del trastorno. A continuación, se revisan los factores que han demostrado tener una mayor correlación con la aparición del mismo.

Las complicaciones obstétricas están documentadas como un factor de riesgo muy importante para la esquizofrenia. En esta categoría se incluyen el uso de cesáreas seccionales de emergencia, el sangrado durante el embarazo, la preeclampsia y el peso bajo al nacer (Kotlicka-Antczak al., 2014).

El trauma y las experiencias infantiles adversas han demostrado tener una alta correlación para la aparición de la esquizofrenia. Varese et al. demostraron en 2012 en su meta-análisis de diversos estudios de caso que las siguientes experiencias, vividas en la niñez, multiplican el riesgo de padecer esquizofrenia por 2.78: abuso sexual, abuso físico, abuso psicológico, muerte parental, *bullying* y negligencia de los cuidados básicos.

Durante muchos años se han realizado estudios para analizar si el hecho de crecer y vivir en un ambiente urbano tiene algún efecto en el desarrollo de la esquizofrenia. Los estudios de los últimos 20 años indican un consenso claro: el urbanismo tiene un efecto sobre la esquizofrenia y los trastornos psicóticos. El estudio de Vassos et al. de 2012 demuestra que crecer en un ambiente urbano multiplica el riesgo de padecer esquizofrenia por 2.39, comparado a crecer en un ambiente rural. Asimismo, cambiar de residencia en la niñez de un ambiente rural a urbano multiplica por dos la probabilidad, y cuantos más años pase el niño en un ambiente urbano más aumenta el riesgo.

Finalmente, el factor de riesgo más conocido y más estudiado es el abuso de sustancias, principalmente de cannabis. El uso general de sustancias psicoactivas es muy prevalente en los pacientes con trastornos psicóticos: hasta un 50% de pacientes con esquizofrenia (de aquí en adelante PES) presentan una dependencia al alcohol o drogas ilegales durante su vida y más de un 70%

presentan una dependencia a la nicotina. Así, los PES presentan tres veces más trastornos por consumo de sustancias, comparados con la población general (Khokhar et al., 2017). Además, los estudios en la población demuestran que, por lo general, la edad de inicio de los síntomas de la esquizofrenia es menor en aquellos pacientes que consumían drogas antes de la misma, unos 5 o más años (Winklbaur et al., 2006).

### **3. Objetivos**

#### **Objetivo general**

Revisar el consenso científico sobre los efectos del consumo de alucinógenos, opioides, anfetaminas y cannabis en la aparición y desarrollo de esquizofrenia.

#### **Objetivos específicos**

- Estudiar los efectos del consumo de sustancias psicoactivas en el cerebro y el bienestar psicológico que puedan propiciar la psicosis
- Investigar sobre cómo se relaciona el efecto psicoactivo de dichas sustancias, la aparición de los brotes psicóticos y el mantenimiento de los trastornos
- Indagar en la relación entre el consumo de sustancias psicoactivas y otros factores de riesgo ambientales o genéticos de la esquizofrenia

### **4. Metodología**

#### **Diseño**

Para realizar este trabajo se ha utilizado la información recopilada en diversos artículos científicos, todos obtenidos a través de Google Académico y PubMed.

Para empezar se ha realizado una amplia búsqueda de artículos a través de las bases de datos previamente mencionadas, usando palabras clave en inglés: "sustancia psicoactiva" y "abuso" y "dependencia" y "alucinógenos" y "LSD" y "cannabis" y "anfetaminas" y "opioides" y "heroína" y "morfina" o

“esquizofrenia” o “psicosis” o “genético” o “factores de riesgo”. Se combinaron estas palabras clave para encontrar varios artículos de interés, por ejemplo “abuso de cocaína esquizofrenia”, “abuso factor de riesgo esquizofrenia” o “relación genética esquizofrenia cannabis”. Una vez realizada la búsqueda, se encontraron 145 artículos que se revisan individualmente a partir de los títulos y el abstract. Con los artículos que hablen más específicamente de las relaciones entre el consumo de sustancias psicoactivas y la esquizofrenia se ha construido un marco bibliográfico. Este consiste en 15 artículos científicos comprendidos en un período de tiempo de 10 años, entre 2012 y 2022. A partir de estos artículos se ha redactado el apartado de resultados, en los que se exponen los casos e investigaciones publicadas que detallen las conexiones encontradas entre las sustancias y el trastorno.

El criterio de inclusión para los artículos del marco bibliográfico es hablar explícitamente sobre alguno de los siguientes temas:

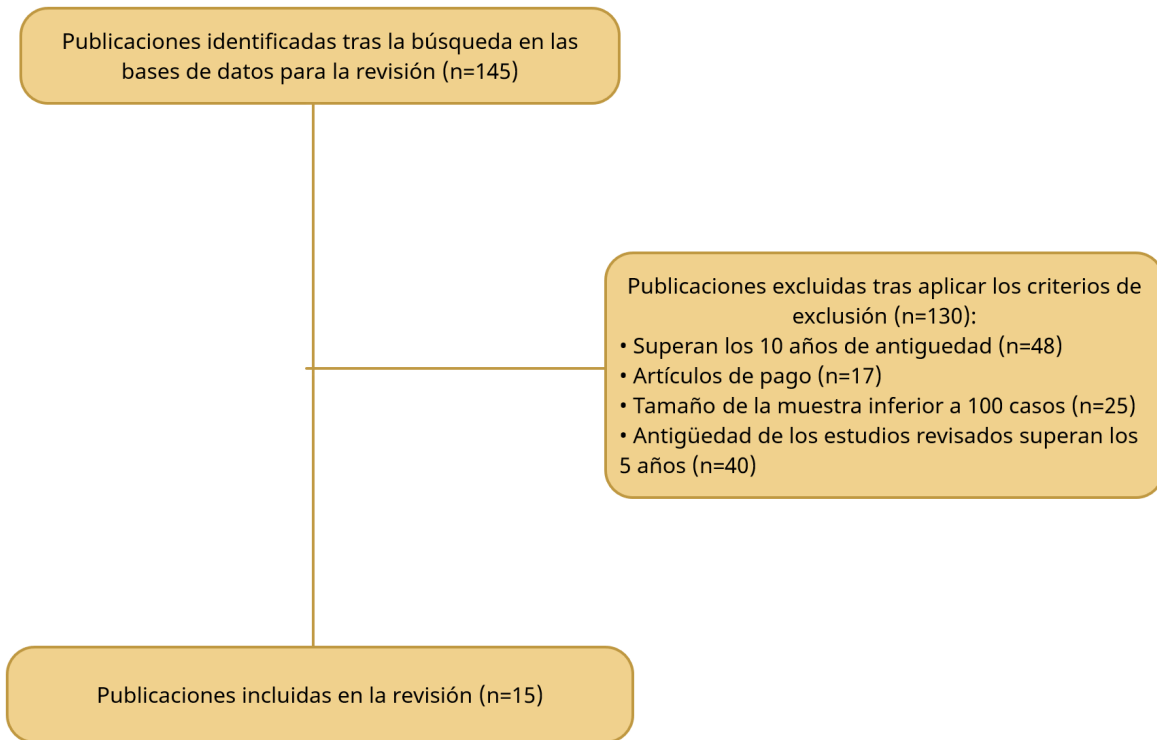
- Estadísticas sobre los PES y/o trastornos por abuso de sustancias
- Relación entre el consumo y los factores genéticos o ambientales de la esquizofrenia y la dependencia a las sustancias
- La neurobiología del consumo y la esquizofrenia, relaciones entre neurotransmisores y receptores
- Similitudes entre los estados alterados del consumo y la esquizofrenia
- Vacíos de investigación en el conocimiento actual de la materia

Los criterios de exclusión para los artículos del marco bibliográfico son los siguientes:

- No debe superar los 10 años de antigüedad
- No debe ser un artículo de pago
- Puede ser tanto una investigación experimental u observacional como una revisión bibliográfica
  - Si se trata de una revisión, la antigüedad de los estudios revisados debe ser como máximo de 5 años a partir de la realización del mismo
- Si es un estudio de casos, el tamaño de la muestra debe ser superior a 100 sujetos

En la figura 2 se detalla el procedimiento de inclusión y exclusión.

**Figura 2.** Diagrama de flujo sobre el procedimiento de inclusión de artículos



Fuente: elaboración propia

Finalmente, se ha realizado un apartado de discusión para comentar y organizar los datos obtenidos para poder ver cuál es el consenso entre las diferentes investigaciones realizadas a lo largo de los años y realizar un estado de la cuestión actual en la materia, explicando posibles líneas futuras de investigación.

## 5. Resultados

### LSD

En un meta-análisis de 2016 de Fusar-Poli et al., se estudiaron 42 artículos y se encontró cierta relación entre los brotes psicóticos inducidos por sustancias (posteriormente BPS) y el desarrollo de la esquizofrenia: el 21% de las personas que son diagnosticadas con BPS son posteriormente diagnosticadas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Otro estudio de 2019 de Murrie et al. nos deja con unas conclusiones similares. Después de realizar un meta-análisis de 50 estudios longitudinales acerca del desarrollo de esquizofrenia a partir de los brotes psicóticos inducidos por una sustancia, en las conclusiones se afirma que el 25% de personas con diagnóstico de BPS tuvieron más adelante un diagnóstico de esquizofrenia. Además, también encontramos que, de esas personas con diagnóstico de BPS, un 36% han obtenido posteriormente un diagnóstico de trastorno psicótico no especificado, y hasta un 65% un diagnóstico de trastorno esquizofreniforme. El riesgo de desarrollar esquizofrenia a partir de un BPS cambia dependiendo de la sustancia, con un 34% con el cannabis, un 26% con los alucinógenos, un 22% con anfetaminas y un 12% con los opioides.

Un descubrimiento interesante es el vínculo entre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y el desarrollo de la esquizofrenia. Se trata de un subgrupo de receptores de serotonina y es el principal foco de acción de la gran mayoría de drogas alucinógenas como el LSD. Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> también tienen relación con la etiología de la esquizofrenia y varios trastornos psicóticos caracterizados por las alucinaciones sensoriales (Abdolmaleky et al., 2012). Por ello, en los últimos años se han realizado varios estudios sobre el uso de los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> como antipsicóticos, entre otros neurotransmisores, en los conocidos como "antipsicóticos de segunda generación" o "atípicos" como la olanzapina, la risperidona, la clozapina o la quetiapina (López-Giménez, 2018).

Un experimento en humanos de Preller et al. de 2017 demuestra que los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (específicamente la ketanserina) son capaces de revertir las alucinaciones y los efectos psicóticos subjetivos provocados por el LSD y la psilocibina en pacientes sanos. De esta forma se

puede vislumbrar cierta relación entre las alucinaciones provocadas por la esquizofrenia, las alucinaciones provocadas por el LSD y el receptor 5-HT2A. En un estudio longitudinal de Mestre et al. de 2013 acerca del uso de antagonistas del receptor 5-HT2A para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos como Alzheimer, Parkinson o TOC, se habla sobre una mutación del gen HTR2A, que está relacionado con la recaptación de serotonina y comporta una mayor susceptibilidad a la esquizofrenia y los efectos psicóticos de los alucinógenos. En varios estudios post-mortem con PES también se registra una mayor densidad de los lugares de unión de los receptores 5-HT2A (Diez-Alarcia et al., 2021; García-Bea et al., 2019).

Otro estudio de Leptourgos et al. en 2020, llamado "Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum", estudia las diferencias subjetivas y neurológicas entre las alucinaciones que presentan los sujetos bajo LSD y psilocibina, dos alucinógenos agonistas del receptor 5-HT2A, y la esquizofrenia, detalladas en la tabla 1.

**Tabla 1.** Diferencias entre alucinaciones de la esquizofrenia y los alucinógenos.

	<b>Espectro de la esquizofrenia</b>	<b>Agonistas 5-HT2A</b>	<b>Comparación</b>
Modalidad sensorial	Principalmente auditivas, en ciertos casos multisensorial	Principalmente visuales, en ciertos casos multisensorial	Diferente
Contenido	Alucinaciones no geométricas y complejas, principalmente entidades ordinarias	Alucinaciones geométricas y complejas, entidades ordinarias y extraordinarias	Diferente
Significado	Existencial y metafísico	Existencial y metafísico	Similar
Pérdida de la realidad	Bajo control de la realidad y autoconsciencia	Control de la realidad y autoconsciencia generalmente altos	Diferente
Duración	Los episodios psicóticos son recurrentes y pueden durar semanas o meses, los episodios alucinatorios suelen	Episodios transitorios que suelen durar horas, no suele haber efectos perceptivos a largo plazo	Diferente

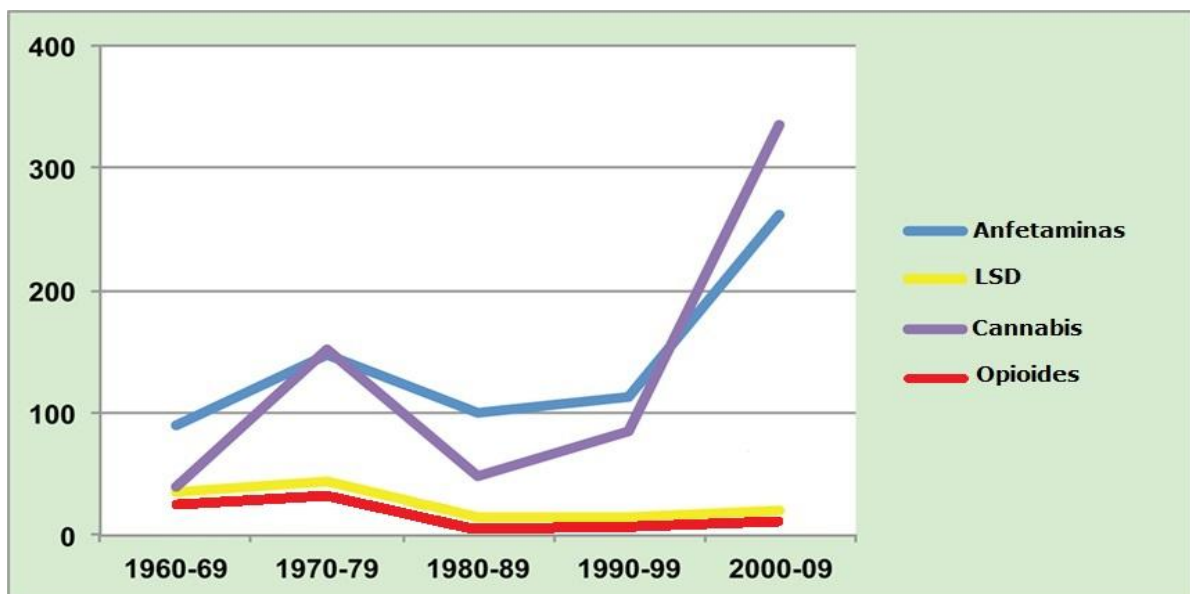
	durar segundos o minutos pero pueden ser constantes en ciertos individuos		
--	---	--	--

Fuente: elaborado a partir de Leptourgos et al. (2020)

Además, en el estudio se revisa la bibliografía acerca de las conexiones neuronales entre los receptores serotoninérgicos y la esquizofrenia. Las conclusiones de este estudio nos dejan con un dato interesante: después de varios estudios a nivel computacional, se han observado indicios de que la exposición a agonistas serotoninérgicos como el LSD después de un brote psicótico facilita, más o menos, entre 20-40% el desarrollo de la esquizofrenia (Leptourgos et al., 2020).

Es necesario destacar que los alucinógenos, principalmente el LSD, son de las sustancias psicoactivas con menos estudios clínicos recientes (Liechti, 2017; Paparelli et al., 2011). En la figura 3, adaptada de un estudio de Paparelli et al. (2017), se muestra una comparación entre diferentes sustancias y el número de artículos publicados sobre psicosis inducida por las mismas.

**Figura 3.** *Número de artículos publicados sobre psicosis inducida por drogas (PubMed)*



Fuente: elaborado a partir de Paparelli et al. (2011)

## Anfetaminas

En un estudio bibliográfico de Jaanus Harro (2015), llamado "Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine", se nos habla de los efectos neurológicos adversos del consumo de anfetaminas a corto y largo plazo. Un efecto a largo plazo de las anfetaminas son los síntomas psicóticos, parecidos a los que causa la esquizofrenia. Harro afirma lo siguiente:

Ya que la liberación de dopamina y la subsecuente activación de los receptores D2 están ambas implicadas en el mecanismo de acción de las anfetaminas y derivados, además de estar implicadas también en la patogénesis de la adicción y la esquizofrenia, este mecanismo genético molecular podría ser uno de los eslabones de conexión entre el uso de sustancias y los síntomas psicóticos (p. 6).

En el estudio se explican estos mecanismos genéticos, principalmente mutaciones en los genes NPYR1 y G72 que afectan a la activación de los receptores NPY Y1 (neuropéptido Y) y de glutamato, respectivamente.

Otros datos nos indican, por ejemplo, que entre el 26-46% de los pacientes con dependencia a las anfetaminas acaban desarrollando un BPS. A pesar de que los brotes psicóticos inducidos por sustancias suelen ser transitorios, la susceptibilidad a que ocurran de manera recurrente aumenta con el uso crónico de las anfetaminas, y aumenta más aún si la vía de consumo de la droga es inyectada. La psicosis inducida por las anfetaminas suele presentar delirios persecutorios y alucinaciones auditivas, muy similar a la esquizofrenia (Harro, 2015). Después de varios estudios sobre el BPS inducido por las anfetaminas en diferentes países como Japón o Tailandia, con tasas muy altas de consumo de anfetaminas y derivados, se observan conclusiones acerca de la posibilidad de que los estados psicóticos inducidos por las sustancias no sean únicamente una precipitación de los síntomas psicóticos en sujetos con predisposición a ellos, sino que se trate de un verdadero desarrollo de la esquizofrenia, inducida por la droga (Harro, 2015).

Otro estudio experimental de 2015 de J. G. Bramness, "Psychosis induced by amphetamines" nos enseña la relación entre la sustancia y la esquizofrenia

mediante datos objetivos, como con una investigación de 2014 de Sara et al. basado en el historial clínico de 13.624 pacientes de un hospital psiquiátrico en el Reino Unido, en el cual se encontró que, de todos los PES, el 51% tenían un trastorno de abuso de sustancias. De la misma manera, de todos los PES, un 14% tenían un trastorno por abuso de anfetaminas o metanfetaminas, y más de un 80% de los pacientes con este trastorno compartían una dependencia con el cannabis. Asimismo, el grupo de PES con dependencia al cannabis y los estimulantes es el que presentaba más problemas clínicos y adaptativos, incluyendo múltiples ingresos a las unidades de cuidados intensivos, autolesiones, enfermedades infecciosas, múltiples cambios de residencia y mendicidad. La conclusión principal del trabajo es que la prevalencia de trastornos de abuso de anfetaminas es 10 veces mayor en la población con esquizofrenia que en la población general.

A través del mismo estudio de Bramness (2015) se nos explica que el abuso de anfetaminas puede acarrear, a primera vista, síntomas psicóticos parecidos a los de la esquizofrenia, pero la evidencia clínica demuestra que los pacientes con psicosis inducida por las anfetaminas presentan síntomas psicóticos mucho más extremos que los de la esquizofrenia, con estados de delirio total o una sensación de incapacidad para controlar el movimiento o el pensamiento. En general, se concluye que los delirios inducidos por las anfetaminas son significativamente distintos a los de la esquizofrenia, incluso en pacientes con un diagnóstico previo de BPS o psicosis incipiente (Ghaffari-Nejad et al., 2014). La conclusión final del estudio de Bramness (2015), a partir de datos obtenidos de varios estudios experimentales a nivel neurobiológico, nos indica que el factor más importante a la hora de predecir cómo pueden afectar las anfetaminas a nivel psiquiátrico es la vulnerabilidad genética. Por lo general, aquellos que no presenten una mayor vulnerabilidad a padecer BPS no llegarán a desarrollar esquizofrenia como tal, pero sí sufrirán los efectos de la psicosis inducida y, si es recurrente, sí puede llegar a desencadenar más brotes psicóticos o, en casos extremos, una esquizofrenia.

## Opioides

En 2019 Watkins et al. llevaron a cabo una investigación con una muestra de 312 personas fallecidas a causa de una sobredosis de opioides, con datos del Sistema Nacional de Salud en Gales. De los 312 fallecidos, más de un 7% habían recibido un diagnóstico clínico de esquizofrenia o trastorno esquizotípico o esquizoafectivo en un período de 36 meses antes de su fallecimiento, lo que implica una prevalencia 8 veces mayor en la población con abuso de opioides de alto riesgo que en la población normal. Otro estudio de 2017 de Chiapelli et al. recoge una muestra de 1.723.400 pacientes con problemas por abuso de sustancias en todo EEUU. De ellos, 1437 presentaban esquizofrenia, y los resultados son contrarios al estudio de Watkins: la proporción de consumidores abusivos de opioides con esquizofrenia es de un 7.2%, comparado con el 14.8% de pacientes sin trastornos psiquiátricos que acudían por abuso de opioides. En cambio, para la cocaína (35.4% vs 22.6%) y el cannabis (53% vs 39.1%) sí se encontraron proporciones mucho superiores.

La revisión sistemática de Kern et al. en 2014 estudia la dependencia a los opioides en PES. En el apartado "neurología de la comorbilidad", se nos detalla el funcionamiento de los receptores kappa opioides (KOP), relacionados con el estado de ánimo, la nocicepción y el control motor, entre otras. Hay estudios que demuestran que, en humanos sanos, los agonistas de los receptores KOP producen efectos comportamentales muy similares a los que presentan los PES y BPS. Asimismo, los antagonistas KOP presentan efectos antipsicóticos inmediatos en PES. Estos receptores también están involucrados en la respuesta de estrés estimulando regiones del hipotálamo y la pituitaria, lo que permite establecer una relación entre altos niveles de estrés y el desarrollo de esquizofrenia o abuso de sustancias.

Las conclusiones del estudio nos indican que el abuso de opioides en PES suele venir después de la patogénesis del trastorno. En EEUU más del 50% de prescripciones de opioides se emiten a personas con patología dual, como una manera de tratar la dependencia a los mismos. Los antipsicóticos tienen un funcionamiento similar a los opioides, por eso una clásica hipótesis científica para explicar la alta proporción de abuso de sustancias en PES dice que usan

estas sustancias psicoactivas ya que, al actuar como antipsicóticos, rebajan mucho los síntomas del trastorno. Estos resultados se encuentran en consonancia a los de Miller de 2021, que explica en su estudio de caso que los PES que toman antipsicóticos y opioides prescritos tienen un riesgo de más del 60% de sufrir una sobredosis no intencional, debido a sus efectos similares. Por lo general, cuando el abuso de sustancias existe antes del diagnóstico de esquizofrenia, se trata de un abuso de cocaína, cannabis o alcohol.

El estudio bibliográfico de Li et al. en 2020 estudia en profundidad el uso de opioides y el desarrollo de la esquizofrenia. Los resultados de 40 artículos comprendidos entre 2010 y 2020 muestran que los pacientes con abuso de opioides tienen un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, pero los datos son poco claros. En cambio, hay más estudios sobre la relación con el BPS por opioides: en general, los pacientes con diagnóstico de BPS que abusan de los opioides tienen menor probabilidad de desarrollar esquizofrenia que con el resto de sustancias.

Cabe destacar, de igual manera, que los estudios acerca de la relación entre la esquizofrenia y el abuso de opioides son bastante escasos. De igual manera que con el LSD, la época donde más estudios se realizaban acerca de los opioides es la época de los 60, y actualmente está en declive (Li et al., 2020).

### Cannabis

La relación entre el cannabis y el desarrollo de la esquizofrenia es un fenómeno muy estudiado, pero los resultados indican que no hay un consenso claro acerca de los factores involucrados en la misma.

En el estudio de Setién-Suero et al. de 2020 se revisa la relación entre el abuso de sustancias, principalmente el cannabis, el trauma en la niñez y el desarrollo de esquizofrenia. Los resultados nos demuestran que el trauma en la niñez y el uso de cannabis muestran una fuerte interacción entre ellos. Aún así, existe una mayor correlación entre el abuso de cannabis y la esquizofrenia que con el trauma: los individuos que presentan abuso de cannabis en la adolescencia presentan 16.5 veces más probabilidad de desarrollar esquizofrenia que los individuos sanos, y los que presentan episodios traumáticos en la

infancia tienen entre 5.2 y 7.3 veces más probabilidad de desarrollarla. La interacción entre los tres factores explica un 49% de la variación en los pacientes con esquizofrenia. Cabe resaltar que en el estudio se especifica el “abuso” y no el “uso moderado” del cannabis, ya que se explica que un uso moderado no parece tener asociación con la esquizofrenia. La explicación que se nos ofrece es mediante una interacción de doble vía: el trauma durante las etapas tempranas de la vida produce una disrupción en el SNC, la cual crea una vulnerabilidad a largo plazo a nivel neurológico que permite que el abuso de sustancias provoque daños severos en el cerebro, propiciando así el desarrollo de la esquizofrenia.

En un meta-análisis de Marconi et al. en 2016 se revisaron más de 500 artículos para intentar determinar la asociación entre el nivel de uso de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Los resultados nos indican que en los consumidores recurrentes (consumo diario) se multiplican por cuatro las posibilidades de desarrollar esquizofrenia, y para los consumidores ocasionales (consumo semanal o mensual) pueden llegar a multiplicarse por dos. El consenso general es que, de todas las drogas de abuso habitual, el cannabis es la que más probabilidades tiene de provocar una psicosis. Además, en aquellos PES con consumo recurrente los síntomas psicóticos de la esquizofrenia tienden a empeorar.

Ya que el mecanismo de acción del cannabis en el cerebro aún no está del todo descubierto, no se puede establecer un baremo para lo que es un “consumo responsable” de cannabis, es decir, un consumo que no tenga complicaciones para la salud a corto, medio o largo plazo. Debido a esto, el consenso está en que el cannabis debería ser evitado en su totalidad para personas con un diagnóstico de BPS, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo/esquizotípico o cualquier trastorno psicótico (Hamilton, 2017).

Uno de los mayores estudios a nivel genético acerca de la relación entre el cannabis y la esquizofrenia es el de Vaucher et al. de 2018, estudiando el impacto de 10 marcadores genéticos a través de una muestra de 79.845 participantes (34.241 PES vs 45.604 no PES). Estos marcadores genéticos se basan en dos genes específicos, KCNT2 y NCAM1. El gen KCNT2 está relacionado

con los canales de potasio, previamente relacionados a la dependencia a la cocaína y los opioides, y el gen NCAM1 está involucrado con la neurotransmisión dopaminérgica. Se encontró una importante relación, traducida a un incremento del 37% en el riesgo de desarrollar esquizofrenia en los consumidores de cannabis. En este estudio también se investigan varios artículos que afirman que el consumo de cannabis modifica el funcionamiento de los receptores cannabinoides del cerebro asociados a la esquizofrenia y es capaz de alterar la maduración cortical, como los de Dean et al. (2013) y French et al. (2015).

Finalmente, en el estudio de Hamilton en 2017 se habla de las limitaciones y el vacío de conocimiento actual acerca de la relación entre el cannabis y la esquizofrenia. Para empezar, existe un sesgo sobre el sexo de las muestras de las principales fuentes de literatura acerca del tema, ya que la mayoría de los artículos o bien tienen una muestra enteramente de hombres o, al ser escasa, no han reportado diferencias por sexo. Además, los estudios han estado dominados por muestras provenientes de Europa, Australia y América, probablemente por el bajo porcentaje de uso de cannabis en regiones de Asia o África (Lee, 2016). Por último, el uso de nicotina es bastante prominente en los PES, ya que entre el 50-60% de ellos son fumadores de tabaco (Šagud et al., 2018), pero poca parte de la atención se ha dirigido a los efectos combinados del tabaco y del cannabis.

En la siguiente tabla se ofrece un resumen de todos los estudios que forman parte del marco bibliográfico de esta revisión.

**Tabla 2.** Artículos seleccionados para el marco bibliográfico del estudio.

Nombre del artículo	Año	Autores	Diseño del estudio	Resultados
Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis	2016	Fusar-Poli et al.	Meta-análisis estadístico, 14.484 sujetos a través de 42 estudios y 4.5 años	El diagnóstico de esquizofrenia permanece estable en un 90% de los casos. Un 21% de pacientes con BPS son posteriormente diagnosticados con esquizofrenia.

Transition of Substance-Induced , Brief, and Atypical Psychosis to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis	2019	Murrie et al.	Meta-análisis estadístico, 40.783 sujetos a través de 50 estudios	El principal predictor de una transición de BPS a esquizofrenia es el tipo de sustancia. 34% cannabis, 26% alucinógenos, 22% anfetaminas, 12% opioides.
The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation	2017	Preller et al.	Estudio 3x3 de neuroimagen, combinando aplicaciones de placebo, LSD y ketanserina (antagonista 5-HT2A).	Los antagonistas de los receptores 5-HT2A revierten los efectos psicóticos de los alucinógenos en pacientes sanos, lo que indica un vínculo entre el receptor y la sustancia.
Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison	2020	Leptourgos et al.	Revisión bibliográfica de estudios farmacológicos y computacionales	Existen similitudes en los efectos producidos por el LSD y la esquizofrenia, tanto a nivel sensorial como cerebral.
Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine	2015	Jaanus Harro	Revisión bibliográfica, diseño no especificado	El abuso de anfetaminas comporta graves problemas neurológicos a largo plazo. Estos efectos son similares a nivel cerebral a los de la esquizofrenia.
Psychosis induced by amphetamines	2015	J. G. Bramness & E. B. Rognli	Revisión sistemática, 37 estudios de julio de 2014 a diciembre de 2015.	El abuso de anfetaminas adelanta la edad de comienzo del BPS y la esquizofrenia. 51% de PES presentan abuso de sustancias, hasta un 14% abuso de anfetaminas.

Schizophrenia in high risk opioid users: A short communication on an autopsy study	2019	Watkins et al.	Estudio observacional de 312 fallecidos por sobredosis de opioides.	El diagnóstico de esquizofrenia es 8 veces mayor en personas fallecidas por sobredosis de opioides que en la población normal. Además, cada año aumenta este número.
Evidence for differential opioid use disorder in schizophrenia in an addiction treatment population	2017	Chiapelli et al.	Estudio observacional de 1.723.400 sujetos con problemas de abuso de sustancias.	El número de consumidores de opioides en los PES es un 7.2%, comparado a un 14.8% de la población normal. El número de consumidores de cocaína o cannabis es mayor, a partir de un 10% más.
Opiate dependence in schizophrenia: case presentation and literature review	2014	Kern et al.	Estudio de caso, paciente de 24 años con trastorno esquizoafectivo y dependencia a los opioides.	La relación entre la esquizofrenia y el abuso de opioides es muy compleja, interviniendo múltiples factores neurológicos. Aún así, hay evidencia para afirmar que los opioides pueden ayudar a los PES a sobrellevarla mejor.
Risk of Overdose with Antipsychotic and Opioid Co-Prescription	2021	Miller	Estudio de caso, paciente de 63 años con esquizofrenia y dependencia a los opioides.	Los PES con prescripción médica de antipsicóticos y opioides tienen un riesgo de más del 60% de sufrir una sobredosis no intencional.
Opioid use and schizophrenia	2020	Li et al.	Revisión sistemática de 40 artículos	El abuso de opioides aumenta considerablemente el riesgo de padecer esquizofrenia, al

				igual que aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia a partir de un BPS. Se explica cómo los receptores KOP pueden estar involucrados en ello.
Childhood trauma and substance use underlying psychosis: a systematic review	2020	Setién-Suero et al.	Revisión sistemática de 33 artículos	El trauma infantil y el abuso de sustancias están estrechamente vinculados. El trauma aumenta entre 5.2 y 7.3 veces más el riesgo de padecer esquizofrenia, y el abuso de cannabis en la adolescencia multiplica hasta 16.5 veces las probabilidades.
Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis	2016	Marconi et al.	Meta-análisis estadístico, 66.816 sujetos a través de 10 estudios	Los sujetos que abusan más del cannabis, de uso diario y gran cantidad, tienen hasta 4 veces más probabilidad de desarrollar esquizofrenia que los moderados.
Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study	2018	Vaucher et al.	Prueba aleatorizada y controlada entre dos grupos, 34.241 consumidores y 45.604 controles	Los factores genéticos tienen un peso muy importante a la hora de predecir el desarrollo de la esquizofrenia. Las mutaciones en determinados genes pueden aumentar hasta en un 37% el riesgo de esquizofrenia en consumidores de

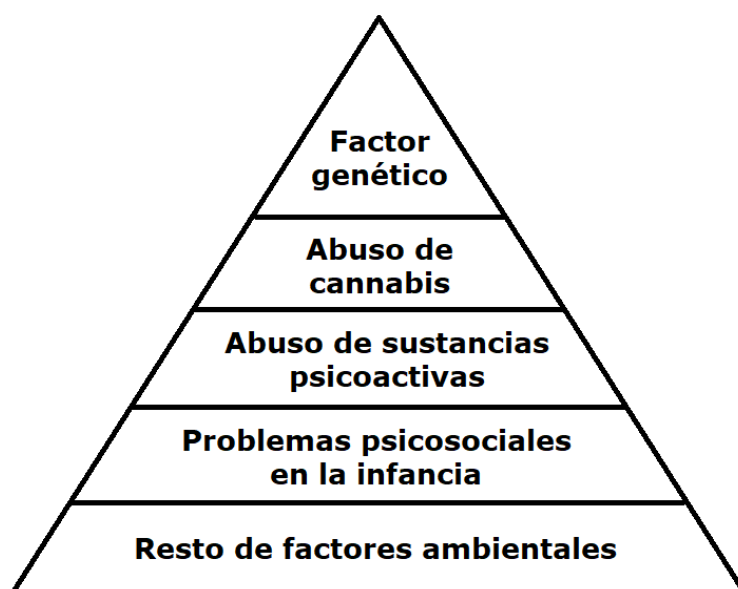
				cannabis.
Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction	2017	Hamilton	Revisión bibliográfica, diseño no especificado	Existen múltiples limitaciones a la hora de establecer relaciones causales entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia. Hay sesgos tanto por género, por país y relacionados con el tabaco.

Fuente: elaboración propia

## 6. Conclusiones

Los hallazgos de la investigación sugieren que el abuso de sustancias está altamente relacionado con el desarrollo de la esquizofrenia. El abuso de cannabis es el más peligroso de todos, seguido del resto de sustancias. Aún así, se ha observado que se trata de una relación multifactorial en la que intervienen varios procesos. En la figura 4 se detalla la relevancia de los mismos.

**Figura 4.** Relevancia de diversos factores para el desarrollo de la esquizofrenia



Fuente: elaboración propia

A través de los artículos encontrados podemos ver que el enlace principal entre la relación de consumo de sustancias psicoactivas y la esquizofrenia es meramente correlacional, es decir, no existe una causalidad directa ni determinante entre el hecho de consumir y desarrollar el trastorno, todo depende de cuán vulnerable sea el sujeto a desarrollarlo. La vulnerabilidad proviene a partir de varios marcadores genéticos que no solo configuran la vulnerabilidad a sufrir esquizofrenia como tal, sino que determinan también los diferentes rasgos de personalidad que aparecen en los PES, la vulnerabilidad a desarrollar una dependencia o a padecer síntomas psicóticos severos a partir de su abuso. Así, se reconoce el abuso de sustancias también como parte de la variación global de los factores biológicos o genéticos, ya que el abuso de dichas sustancias provoca alteraciones a largo plazo a nivel psicológico, cognitivo y físico.

Como se ha mencionado, la literatura sobre la relación entre los opioides y la esquizofrenia es bastante escasa. De los pocos estudios que hay acerca de ella se concluye que en los PES que acuden a clínicas por problemas de abuso de sustancias, hay menor probabilidad de que acudan debido a un problema con opioides que con otras sustancias. Dicho de otra forma, parece haber una menor correlación entre los opioides y la esquizofrenia que con otras sustancias. En el estudio de Chiapelli et al. (2017) se nos comentan varias hipótesis para ello, por ejemplo el hecho de que las personas con esquizofrenia carecen de las habilidades sociales necesarias para adquirir sustancias ilícitas, por ello suelen recurrir a las sustancias de más fácil acceso como la nicotina o el alcohol, o que por norma general los opioides son mucho más caros que el resto de sustancias psicoactivas como la cocaína o el cannabis y, por ende, de más difícil acceso. Otra hipótesis se basa en el efecto de los antipsicóticos en el cerebro: hay estudios que demuestran que los antipsicóticos que actúan sobre los receptores D2 también anulan el efecto recompensa de los opioides y el alcohol, pero no de drogas estimulantes como la cocaína o las anfetaminas, por ello hay más porcentaje de PES con dependencia a los estimulantes que a los depresores.

La relación con los alucinógenos también ha sido poco estudiada por la literatura reciente, lo cual resulta curioso ya que los alucinógenos son la segunda sustancia más peligrosa para los PES. La vía serotoninérgica involucrada en los

síntomas psicóticos de los alucinógenos está también involucrada en la aparición de estos mismos síntomas en la esquizofrenia, pero se necesitaría continuar con la línea de investigación para ver hasta qué punto el abuso de alucinógenos puede modificar el comportamiento de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

Las limitaciones principales de este estudio son las siguientes: para empezar, el idioma. Únicamente se han utilizado artículos en inglés ya que es el idioma en el que se han escrito más artículos, pero realizando la búsqueda principal se han encontrado múltiples artículos acerca de este tema en otros idiomas como el alemán, el polaco o el ruso. En un principio se iban a recoger también artículos en español, pero después de la búsqueda inicial se pudo ver que los artículos en español sobre el tema eran escasos y poco concluyentes, por eso se optó por no utilizarlos.

Para este trabajo se ha optado por investigar el estado de la cuestión respecto a cuatro categorías de sustancias específicas, dejando así de lado a muchas otras sustancias. Dentro de estas categorías podemos encontrar muchas otras sustancias con efectos similares pero diferentes principios de actuación en el cuerpo y en el cerebro, por lo que no podemos afirmar que todas las sustancias psicoactivas actúan igual por lo que respecta al desarrollo de la esquizofrenia. Para posteriores estudios se debería abordar un enfoque más general, hablando de más tipos de sustancias, sus efectos en el cerebro y cómo estos se relacionan con la esquizofrenia a nivel neurológico.

Para finalizar, y por lo que respecta a los otros factores de riesgo ambientales, existe un vacío de investigación en la literatura. No porque no se hayan estudiado como variables independientes, sino porque no se ha dado énfasis a cómo se interrelacionan con el abuso. Los únicos estudios a profundidad sobre el tema se centran en los factores socioeconómicos que propician el abuso, como los traumas familiares o la pobreza. Para futuras investigaciones se propone un énfasis entre otros factores ambientales como la urbanización, la migración o el consumo por parte de los padres, para ver cómo se pueden relacionar con el consumo y el desarrollo de la esquizofrenia.

## 7. Bibliografía

Abdolmaleky, H. M., Yaqubi, S., Papageorgis, P., Lambert, A. W., Ozturk, S., Sivaraman, V., & Thiagalingam, S. (2011). Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research, 129*(2-3), 183–190.

Bramness, J. G., & Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Current opinion in psychiatry, 29*(4), 236–241.

Carrà, G., Crocamo, C., Angermeyer, M., Brugha, T., Toumi, M., & Bebbington, P. (2019). Positive and negative symptoms in schizophrenia: A longitudinal analysis using latent variable structural equation modelling. *Schizophrenia research, 204*, 58–64.

Chiappelli, J., Chen, S., Hackman, A., & Elliot Hong, L. (2018). Evidence for differential opioid use disorder in schizophrenia in an addiction treatment population. *Schizophrenia research, 194*, 26–31.

Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., & Copolov, D. (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience, 103*(1), 9–15.

Diez-Alarcia, R., Muguruza, C., Rivero, G., García-Bea, A., Gómez-Vallejo, V., Callado, L. F., Llop, J., Martín, A., & Meana, J. J. (2021). Opposite alterations of 5-HT<sub>2A</sub> receptor brain density in subjects with schizophrenia: relevance of radiotracers pharmacological profile. *Translational psychiatry, 11*(1), 302.

French, L., Gray, C., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Richer, L., Séguin, J. R., Veillette, S., Evans, C. J., Artiges, E., Banaschewski, T., Bokde, A. W., Bromberg, U., Bruehl, R., Buchel, C., Cattrell, A., Conrod, P. J., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., ... Paus, T. (2015). Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence. *JAMA psychiatry, 72*(10), 1002–1011.

Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Heslin, M., Stahl, D., Brittenden, Z., Caverzasi, E., McGuire, P., & Carpenter, W. T. (2016). Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 42(6), 1395–1406.

Gage, S. H., & Munafò, M. R. (2015). Rethinking the association between smoking and schizophrenia. *The lancet. Psychiatry*, 2(2), 118–119.

García-Bea, A., Miranda-Azpiazu, P., Muguruza, C., Marmolejo-Martinez-Artesero, S., Diez-Alarcia, R., Gabilondo, A. M., Callado, L. F., Morentin, B., González-Maeso, J., & Meana, J. J. (2019). Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor expression and functionality in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: Selective biased agonism via G<sub>o1</sub>-proteins. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 29(12), 1453–1463.

Ghaffari-Nejad, A., Ziaadini, H., Saffari-Zadeha, S., Kheradmand, A., & Pouya, F. (2014). A study of the phenomenology of psychosis induced by methamphetamine: a preliminary research. *Addiction & health*, 6(3-4), 105–111.

Hamilton I. (2017). Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(9), 1653–1657.

Harro J. (2015). Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine. *International review of neurobiology*, 120, 179–204.

Heal, D. J., Smith, S. L., & Henningfield, J. E. (2014). CNS stimulants. *Neuropharmacology*, 87, 1–3.

Hernandez, I., & Sokolov, B. P. (2000). Abnormalities in 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying histories of neuroleptic treatment. *Journal of neuroscience research*, 59(2), 218–225.

Hubert, A., Szöke, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2011). Influence of paternal age in schizophrenia. *L'encephale*, 37(3), 199-206.

Kern, A. M., Akerman, S. C., & Nordstrom, B. R. (2014). Opiate dependence in schizophrenia: case presentation and literature review. *Journal of dual diagnosis, 10*(1), 52–57.

Kern, A. M., Akerman, S. C., & Nordstrom, B. R. (2014). Opiate dependence in schizophrenia: case presentation and literature review. *Journal of dual diagnosis, 10*(1), 52–57.

Khokhar, J. Y., Dwiell, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia research, 194*, 78–85.

Kotlicka-Antczak, M., Pawełczyk, A., Rabe-Jabłońska, J., Smigielski, J., & Pawełczyk, T. (2014). Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *Journal of psychiatric research, 48*(1), 79–85.

Krzystanek, M., & Pałasz, A. (2019). NMDA Receptor Model of Antipsychotic Drug-Induced Hypofrontality. *International journal of molecular sciences, 20*(6), 1442.

Lee, T. Y., & Kwon, J. S. (2016). Psychosis research in Asia: advantage from low prevalence of cannabis use. *NPJ schizophrenia, 2*, 1.

Leptourgos, P., Fortier-Davy, M., Carhart-Harris, R., Corlett, P. R., Dupuis, D., Halberstadt, A. L., Kometer, M., Kozakova, E., Larøi, F., Noorani, T. N., Preller, K. H., Waters, F., Zaytseva, Y., & Jardri, R. (2020). Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophrenia bulletin, 46*(6), 1396–1408.

Li, K. J., Chen, A., & DeLisi, L. E. (2020). Opioid use and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry, 33*(3), 219–224.

Liechti M. E. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 42*(11), 2114–2127.

López-Figueroa, A. L., Norton, C. S., López-Figueroa, M. O., Armellini-Dodel, D., Burke, S., Akil, H., López, J. F., & Watson, S. J. (2004).

Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological psychiatry*, 55(3), 225–233.

López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 45–73.

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262–1269.

McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201–210.

Mestre, T. A., Zurowski, M., & Fox, S. H. (2013). 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert opinion on investigational drugs*, 22(4), 411–421.

Miller, B (2021). Risk of Overdose with Antipsychotic and Opioid Co-Prescription, *Psychiatric Times*, 39:5, 17-20.

Murrie, B., Lappin, J., Large, M., & Sara, G. (2020). Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychosis to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 46(3), 505–516.

Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355.

O'Mahony Carey, S. (2010). Psychoactive substances: a guide to ethnobotanical plants and herbs, synthetic chemicals, compounds and products. Health Service Executive South.

Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., Kulkarni, J. (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review, *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 9

Paparelli, A., Di Forti, M., Morrison, P. D., & Murray, R. M. (2011). Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *5*, 1.

Preller, K. H., Herdener, M., Pokorny, T., Planzer, A., Kraehenmann, R., Stämpfli, P., Liechti, M. E., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2017). The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Current biology : CB*, *27*(3), 451–457.

Šagud, M., Vuksan-Ćusa, B., Jakšić, N., Mihaljević-Peleš, A., Rojnić Kuzman, M., & Pivac, N. (2018). Smoking in Schizophrenia: an Updated Review. *Psychiatria Danubina*, *30*(Suppl 4), 216–223.

Sara, G. E., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. C. (2014). Stimulant and other substance use disorders in schizophrenia: prevalence, correlates and impacts in a population sample. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *48*(11), 1036–1047.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427.

Schmidt, C. J., Sorensen, S. M., Kehne, J. H., Carr, A. A., & Palfreyman, M. G. (1995). The role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in antipsychotic activity. *Life sciences*, *56*(25), 2209–2222.

Setién-Suero, E., Suárez-Pinilla, P., Ferro, A., Tabarés-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2020). Childhood trauma and substance use underlying psychosis: a systematic review. *European journal of psychotraumatology*, *11*(1), 1748342.

Soyka, M. (2017). Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine*, *376*(12), 1147–1157.

Stahl, S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23(3), 187-191.

van Dijk, D., Koeter, M. W., Hijman, R., Kahn, R. S., & van den Brink, W. (2012). Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophrenia research*, 137(1-3), 50-57.

Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1118-1123.

Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., Smith, D. J., Pell, J. P., Sattar, N., Paré, G., & Holmes, M. V. (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1287-1292.

Watkins, A., John, A., Bradshaw, C., Jones, J., & Jones, M. (2019). Schizophrenia in high risk opioid users: A short communication on an autopsy study. *Psychiatry research*, 276, 112-114.

Winklbaur, B., Ebner, N., Sachs, G., Thau, K., & Fischer, G. (2006). Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(1), 37-43.

World Health Organization. Management of Substance Dependence Team. (2004). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas: resumen. Organización Mundial de la Salud.