



Consumo de Cannabis y Esquizofrenia: Revisión narrativa de la relación clínico-neurobiológica y sus implicaciones en salud pública

Cannabis Use and Schizophrenia: A Narrative Review of Their Clinical and Neurobiological Relationship

Paloma Marylí Prado-López¹, Carlos Domínguez-Vargas²

Maestría en Neuropsicología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.¹

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.²

Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde", Universidad de Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas
Correo:
carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 17 de octubre, 2025.

Aceptado: 03 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Prado-López PM, Domínguez-Vargas C.
Consumo de Cannabis y Esquizofrenia:
Revisión narrativa de la relación clínico-
neurobiológica y sus implicaciones en
salud pública. Universidad de Guadalajara,
México. Ósmosis Revista Médica
Estudiantil. 2026;(5):páginas 65-73.

Resumen

Cannabis sativa es la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial y su uso temprano se ha vinculado con un mayor riesgo de psicosis y esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico crónico y altamente discapacitante. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue analizar críticamente la relación clínico-neurobiológica entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, así como sus implicaciones en salud pública. Para ello, se efectuó una revisión narrativa en PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO (2000–2025), incluyendo estudios en humanos con enfoque clínico, neurobiológico, genético y epidemiológico sobre la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, con análisis cualitativo crítico de la evidencia disponible.

El tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis, actúa como agonista parcial del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), alterando la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y ácido gamma-aminobutírico (GABA). En individuos con predisposición genética —como variantes en los genes catecol-O-metiltransferasa (COMT) o AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1)—, el THC interfiere en la poda sináptica y la maduración cortical durante la adolescencia, incrementando la vulnerabilidad a síntomas psicóticos. Asimismo, factores como el inicio precoz, la alta potencia de THC y el estrés psicosocial potencian dicho riesgo.

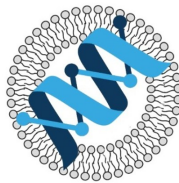
En conclusión, el consumo intensivo de cannabis puede actuar como desencadenante o acelerador de esquizofrenia en sujetos vulnerables. Aunque la evidencia apoya una asociación consistente, persisten limitaciones metodológicas que impiden establecer causalidad. Por ello, se requiere mayor investigación sobre interacciones gen-ambiente y políticas preventivas enfocadas en adolescentes y poblaciones de riesgo.

Palabras clave: cannabis, esquizofrenia, psicosis, tetrahidrocannabinol.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, grave y altamente discapacitante, caracterizado por alteraciones persistentes en la percepción de la realidad, el pensamiento, la afectividad y la cognición, con un impacto sustancial en la funcionalidad social y ocupacional. A nivel mundial, afecta aproximadamente al 1 % de la población y se asocia con una reducción significativa en la expectativa y calidad de vida, así como con una elevada carga para los sistemas de salud y la sociedad en general (1).

Su etiología es compleja y multifactorial, resultado de la interacción dinámica entre



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Cannabis sativa is the most widely used illicit substance worldwide, and early consumption has been linked to an increased risk of psychosis and schizophrenia, a chronic and highly disabling psychiatric disorder. In this context, the objective of the present study was to critically analyze the clinical and neurobiological relationship between cannabis use and schizophrenia, as well as its public health implications. To achieve this, a narrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO databases (2000–2025), including human studies with clinical, neurobiological, genetic, and epidemiological approaches examining the association between cannabis use and schizophrenia, with a qualitative critical analysis of the available evidence.

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), the main psychoactive compound of cannabis, acts as a partial agonist of the cannabinoid receptor type 1 (CB1), disrupting dopaminergic, glutamatergic, and gamma-aminobutyric acid (GABA) neurotransmission. In genetically predisposed individuals—such as carriers of variants in catechol-O-methyltransferase (COMT) or AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1)—THC interferes with synaptic pruning and cortical maturation during adolescence, increasing vulnerability to psychotic symptoms. Furthermore, early onset of use, high THC potency, and psychosocial stressors further potentiate this risk.

In conclusion, intensive cannabis use may act as a trigger or accelerator of schizophrenia in vulnerable individuals. Although current evidence supports a consistent association, methodological limitations prevent the establishment of a direct causal relationship. Therefore, further research on gene–environment interactions and preventive strategies targeting adolescents and high-risk populations is warranted.

Keywords: cannabis, schizophrenia, psychosis, tetrahydrocannabinol.

factores genéticos, procesos del neurodesarrollo y exposiciones ambientales a lo largo del curso vital. Modelos contemporáneos integran alteraciones en múltiples sistemas de neurotransmisión (principalmente dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico y GABAérgico) junto con disrupciones en la conectividad y maduración cerebral, lo que explica la heterogeneidad clínica y pronóstica del trastorno [1].

El cannabis es una sustancia psicoactiva de amplia distribución global y constituye la droga ilícita más consumida en el mundo. Informes recientes de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito estiman que más de 200 millones de personas han consumido cannabis en el último año, con una prevalencia particularmente elevada en adolescentes y adultos jóvenes, grupo etario que coincide con una etapa crítica del neurodesarrollo cerebral [2].

Este patrón de consumo resulta especialmente relevante, ya que la adolescencia y la adultez

temprana representan periodos sensibles caracterizados por procesos de maduración cortical, poda sináptica y reorganización de circuitos neuronales. La exposición a sustancias psicoactivas durante estas etapas puede interferir con dichos procesos, modulando la vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos en individuos susceptibles [3].

Diversos estudios han documentado una asociación consistente entre el consumo de cannabis y un mayor riesgo de síntomas psicóticos, así como del desarrollo de esquizofrenia, particularmente cuando el inicio del consumo ocurre a edades tempranas, se utilizan productos con alta potencia de tetrahydrocannabinol (THC) o existe una vulnerabilidad biológica previa [4–6]. La evidencia disponible sugiere que el cannabis no actúa como un factor causal único, sino como un modulador del riesgo que interactúa con una predisposición genética y neurobiológica subyacente, configurando un modelo de interacción gen–ambiente [6–8].

En este contexto, la exposición al THC durante

etapas críticas del neurodesarrollo puede interferir con sistemas clave de neurotransmisión y con procesos de maduración cerebral, facilitando la aparición o aceleración de síntomas psicóticos en individuos vulnerables. Dada la magnitud del consumo de cannabis y la carga clínica, social y económica asociada a la esquizofrenia, resulta fundamental comprender los mecanismos que vinculan ambas entidades y sus implicaciones para la práctica clínica y la salud pública.

El objetivo de la presente revisión narrativa es analizar críticamente la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia desde una perspectiva clínica, neurobiológica y genético-ambiental, así como discutir sus implicaciones en salud pública y la necesidad de estrategias preventivas dirigidas a poblaciones de riesgo.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de Cannabis sativa y el desarrollo de esquizofrenia, integrando evidencia clínica, neurobiológica, genética y epidemiológica.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO, abarcando publicaciones desde enero de 2000 hasta marzo de 2025. Se emplearon descriptores y palabras clave en inglés y español, entre los que se incluyeron cannabis, marijuana, tetrahydrocannabinol, psychosis, schizophrenia, endocannabinoid system y neurodevelopment, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones narrativas y sistemáticas, así como metaanálisis realizados en humanos, con enfoque clínico, neurobiológico, genético o epidemiológico, que evaluaran el consumo de cannabis como factor de riesgo, desencadenante o modulador del desarrollo de psicosis o esquizofrenia. Aunque no se establecieron restricciones formales de idioma durante la búsqueda inicial, la evidencia finalmente seleccionada correspondió predominantemente a publicaciones en inglés y español, al concentrar la mayor parte de la literatura relevante identificada.

Se excluyeron publicaciones duplicadas, resúmenes de congresos sin texto completo disponible,

estudios preclínicos sin correlato clínico humano y artículos con escasa relación con los objetivos de la revisión o con información insuficiente sobre el consumo de cannabis o el diagnóstico de esquizofrenia.

Tras aplicar los criterios de selección, se revisaron de manera cualitativa 21 artículos considerados pertinentes. El análisis de la información se realizó de forma narrativa y crítica, priorizando la identificación de mecanismos neurobiológicos implicados en la acción del tetrahydrocannabinol, las interacciones gen-ambiente asociadas a vulnerabilidad psicótica, el impacto del inicio temprano del consumo, la potencia del THC y los factores psicosociales concurrentes, así como las implicaciones clínicas y de salud pública. Los hallazgos se integraron destacando coincidencias, discrepancias y limitaciones metodológicas de la literatura disponible.

Discusión

El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar críticamente la relación clínico-neurobiológica entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, así como sus implicaciones en salud pública. La evidencia disponible muestra de manera consistente una asociación entre el uso de cannabis — particularmente cuando el inicio es temprano, el consumo es frecuente y la potencia del tetrahydrocannabinol (THC) es elevada— y un mayor riesgo de síntomas psicóticos y de esquizofrenia en subgrupos vulnerables (6–9). No obstante, la lectura más parsimoniosa de la literatura no respalda al cannabis como causa única o determinante del trastorno, sino como un factor modulador del riesgo, capaz de precipitar un primer episodio psicótico o adelantar la aparición de la enfermedad en individuos con una predisposición previa (10–12).

En este sentido, resulta fundamental distinguir clínicamente la psicosis inducida por cannabis de la esquizofrenia primaria, ya que ambas entidades difieren en su curso, pronóstico y abordaje terapéutico. Mientras que la psicosis inducida por cannabis suele remitir con la suspensión del consumo, un subgrupo de pacientes progresa hacia esquizofrenia, lo que sugiere la existencia de una vulnerabilidad subyacente que el cannabis contribuye a desenmascarar [10, 13].

Cannabis

El cannabis, también conocido como marihuana, es una sustancia psicoactiva que se obtiene de la *Cannabis sativa*, la planta del cáñamo, perteneciente a la familia Cannabaceae [2].

Su principio activo psicoactivo es el tetrahidrocannabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol; THC), que tiene efectos tanto recreativos como terapéuticos. Además, posee varios cannabinoides, aparte del THC, que tienen un efecto biológico distinto, pero también actúan a nivel del sistema nervioso, como el cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y la tetrahidrocannabivarina [2, 3].

Se encuentra en distintas presentaciones, desde las flores y hojas enteras, hasta quife, hachís, cannabis líquida, wax, rosin y aceite [2]. La concentración de THC presente en cada una de estas presentaciones es variable y se utiliza como medida de la potencia del cannabis. La marihuana en general contiene alrededor de 5% de THC, pero en otras presentaciones puede superar el 60%. Mientras mayor sea la potencia del cannabis, mayor es el riesgo para la salud [4, 19].

Las formas de administración son varias, pero principalmente se consume por vía respiratoria (fumando o inhalando) y por vía oral; de esto depende su biodisponibilidad [3, 6].

A pesar de que los mecanismos de acción no están completamente comprendidos, se tiene una caracterización general de sus principales efectos. El THC, principal componente psicoactivo, interactúa con los receptores cannabinoides CB1 (sistema nervioso central) y CB2 (tejidos periféricos y sistema inmunológico), inhibiendo la adenilato ciclasa. El CBD, por su parte, es el principal componente no psicoactivo y puede reducir la psicoactividad y mejorar la tolerancia del THC [4–6].

El cannabis actúa a nivel molecular y fisiológico por medio del sistema endocannabinoide, un sistema de señalización neuromodulador. Este se compone principalmente de receptores cannabinoides (CB1 y CB2), endocannabinoides endógenos (anandamida y 2-araquidonilglicerol) y enzimas de degradación, como la FAAH y la MAGL [3, 5].

El tetrahidrocannabinol es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, con mayor afinidad por CB1, lo que explica sus efectos neurológicos y psiquiátricos: euforia mediada por estimulación dopaminérgica en el núcleo accumbens,

alteraciones de la memoria por interferencia en el hipocampo y psicosis inducida por disrupción en la modulación dopaminérgica y glutamatérgica. Asimismo, inhibe la liberación de GABA y glutamato, alterando la excitabilidad neuronal [5, 6].

El cannabidiol no es psicoactivo, a diferencia del THC, y no genera euforia ni distorsiones cognitivas. Su acción farmacológica incluye un antagonismo funcional de los receptores CB1 y CB2, modulando negativamente la activación inducida por THC. Además, actúa como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, ejerciendo efectos ansiolíticos y antidepresivos, es modulador del receptor TRPV1 e inhibidor de la FAAH, prolongando los efectos endocannabinoides de la anandamida [4–6].

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico con distorsiones cognitivas, conductuales, emocionales, del lenguaje y de la conciencia; afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial y es considerada una de las enfermedades más discapacitantes. Se caracteriza por alteraciones en la percepción de la realidad, que pueden manifestarse como delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico, así como síntomas negativos como alogia, abulia y aplanamiento afectivo [1, 11].

El mecanismo por el cual el consumo de cannabis incrementa el riesgo de esquizofrenia es multifactorial y resulta de una compleja interacción entre factores neurobiológicos, genéticos y ambientales. Este proceso puede explicarse a través de cinco mecanismos fisiopatológicos principales: activación de los receptores CB1, disregulación dopaminérgica, interacción gen–ambiente, alteraciones del neurodesarrollo y cambios estructurales cerebrales [7, 16].

La activación excesiva de los receptores CB1 a nivel cerebral es inducida por el THC, agonista parcial de estos receptores, los cuales se expresan en áreas cerebrales clave involucradas en la regulación dopaminérgica (vías mesolímbica y mesocortical), el procesamiento emocional (amígdala), las funciones ejecutivas (corteza prefrontal) y la memoria (hipocampo) [4, 5]. Esta sobreactivación crónica de CB1 por el THC puede inducir tres fenómenos principales: disminución de la liberación de GABA y

glutamato, con afectación de la modulación inhibitoria; disregulación dopaminérgica similar a la observada en la esquizofrenia; y alteración de la maduración sináptica y de la poda neuronal durante la adolescencia [7, 17].

La exposición al THC perturba el equilibrio del sistema endocannabinoide, el cual modula la actividad de otros sistemas de neurotransmisión, lo que resulta en una señalización dopaminérgica desorganizada y facilita la atribución errónea de saliencia a estímulos neutros. Este proceso puede dar lugar a síntomas psicóticos y, en individuos vulnerables, contribuir al desencadenamiento de esquizofrenia [7, 16, 17].

El THC actúa principalmente en cerebros vulnerables; el cannabis no causa esquizofrenia por sí solo, sino que funciona como un desencadenante en individuos con una vulnerabilidad genética o neurobiológica previa [16, 17]. Polimorfismos en genes como COMT, relacionado con la degradación de dopamina, y AKT1, implicado en señalización dopaminérgica y procesos de neurodesarrollo, han sido asociados con una mayor susceptibilidad a los efectos psicóticos del cannabis [18, 16]. Estas variantes genéticas incrementan el riesgo de aparición de esquizofrenia en este contexto. En particular, las variantes en COMT confieren una mayor vulnerabilidad a los efectos pro-psicóticos del cannabis, acelerando los déficits cognitivos mediante una neurotransmisión dopaminérgica anómala [16, 18].

El consumo intensivo y/o prolongado de cannabis se ha relacionado con un deterioro en la conectividad de la sustancia blanca, afectando fibras de asociación como el fascículo fronto-occipital y el fascículo longitudinal superior. Estas alteraciones se asocian con afectación de funciones cognitivas como el control motor, la atención espacial y la memoria de trabajo [7, 20]. Dichos cambios estructurales contribuyen a la disminución del rendimiento cognitivo y a una mayor vulnerabilidad a procesos psicóticos [18].

Cabe resaltar que el cannabis también puede alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, modificando la respuesta del cortisol y potenciando la aparición de síntomas psicóticos en individuos vulnerables [17, 19].

Plausibilidad neurobiológica: del sistema

endocannabinoide a la disrupción de circuitos

Los mecanismos propuestos son coherentes con el rol neuromodulador del sistema endocannabinoide. El THC, agonista parcial con mayor afinidad por CB1, puede alterar la liberación de GABA y glutamato y, de manera indirecta, modular la neurotransmisión dopaminérgica; estos sistemas se encuentran ampliamente implicados en la fenomenología psicótica y en modelos contemporáneos de esquizofrenia [3–7, 13–16]. Esta plausibilidad se fortalece por la distribución de los receptores CB1 en regiones cerebrales clave como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, relevantes para funciones ejecutivas, memoria y procesamiento emocional [3–5, 16]. En contraste con el THC, el CBD se ha descrito como un modulador no psicoactivo con potencial para atenuar parcialmente algunos efectos del THC a través de múltiples blancos moleculares; por ello, la relación THC:CBD emerge como un determinante clínicamente significativo del perfil de riesgo [4, 17].

Dada la naturaleza heterogénea de la esquizofrenia, no todos los pacientes presentan los mismos mecanismos alterados. No obstante, se han identificado patrones comunes de disfunción en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico y GABAérgico [14, 15].

Se plantea que una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica se asocia con la aparición de síntomas positivos, como alucinaciones y delirios, mientras que una hipoactividad dopaminérgica en la vía mesocortical contribuye a síntomas negativos y déficits cognitivos [11, 15].

En el sistema serotoninérgico, la hiperactividad de los receptores 5-HT_{2A} puede contribuir a la desregulación de la actividad neuronal y a dificultades en la integración sensorial y cognitiva. Estas alteraciones se asocian tanto con síntomas negativos, como apatía, aplanamiento afectivo y déficits cognitivos, como con fenómenos perceptivos, particularmente alucinaciones [14, 15].

Respecto al sistema glutamatérgico, se ha observado una hipofunción de los receptores NMDA, lo cual representa una de las principales alteraciones implicadas en la fisiopatología del trastorno. Esta disfunción puede generar una activación excesiva o desregulada de circuitos neuronales, afectando la plasticidad sináptica y la modulación de otros neurotransmisores, como la

dopamina y el GABA. Estas alteraciones se vinculan con síntomas cognitivos, como problemas de memoria de trabajo, atención y razonamiento, así como con síntomas negativos y desorganización del pensamiento [14, 15].

En el sistema GABAérgico, se ha documentado una disminución en la función de interneuronas inhibitorias que expresan parvalbúmina, particularmente en la corteza prefrontal dorsolateral. Esta disfunción compromete la sincronización oscilatoria gamma, crucial para la coordinación de la actividad neuronal durante tareas cognitivas. El desequilibrio entre excitación e inhibición afecta el control ejecutivo, la atención sostenida y la memoria de trabajo, contribuyendo directamente a los síntomas cognitivos y a la desorganización del pensamiento característica de la esquizofrenia [13–15].

Ventana adolescente y modelo bidireccional gen-ambiente

Un punto clave para una lectura actualizada es que la relación cannabis-psicosis debe entenderse como un fenómeno gen-ambiente con componentes bidireccionales. La adolescencia representa una ventana de vulnerabilidad debido a procesos de maduración cortical, reorganización sináptica y mielinización; la exposición al THC durante este periodo podría favorecer trayectorias neurodesarrollativas con menor reserva funcional o mayor inestabilidad neuroquímica en individuos predispuestos [17, 21].

Por otra parte, estudios genéticamente informados sugieren la existencia de una susceptibilidad compartida entre el uso de cannabis y los trastornos psicóticos, es decir, factores genéticos que aumentan simultáneamente la probabilidad de consumo y el riesgo de psicosis, lo que obliga a interpretar con cautela una dirección causal simple [18].

Este marco es compatible con escenarios clínicos en los que síntomas prodrómicos o rasgos de vulnerabilidad incrementan la probabilidad de consumo (por ejemplo, como forma de automedicación), mientras que la exposición al cannabis, particularmente, a productos de alta potencia, puede disminuir el umbral para la transición a psicosis o adelantar su manifestación en individuos con un riesgo basal elevado [16–18].

Modificadores de riesgo: potencia, frecuencia, edad y trastorno por uso

Los factores de mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia asociados al consumo de cannabis son múltiples, entre los que destaca el inicio a edades tempranas, particularmente antes de los 15 años [21]. Asimismo, el uso frecuente y prolongado o el consumo de variedades con alto contenido de THC incrementan el riesgo, al igual que la presencia de antecedentes familiares de psicosis o esquizofrenia [7, 19–21].

La edad constituye un factor crítico debido al estado de intensa remodelación cerebral durante la adolescencia; la exposición al THC interfiere con procesos como la poda sináptica, la migración neuronal y la mielinización, alterando la estructura y la conectividad cerebral en regiones clave [21].

De igual manera, la concomitancia con estrés, experiencias traumáticas o el consumo de otras sustancias psicoactivas amplifica el riesgo de desarrollar esquizofrenia [17, 19].

Más que la dicotomía “consume/no consume”, la evidencia actual apunta a un patrón de riesgo dependiente de la intensidad del consumo, la potencia del THC y la edad de inicio. La asociación con psicosis es mayor cuando el consumo comienza en etapas tempranas y se refuerza con el incremento de la potencia del THC observado en productos contemporáneos [19, 21].

Asimismo, el diagnóstico de trastorno por uso de cannabis se asocia con una relación particularmente robusta con esquizofrenia, con señales de mayor magnitud en varones jóvenes en estudios poblacionales recientes [20]. En el ámbito clínico, deben considerarse además cofactores que amplifican el riesgo, como estrés crónico, trauma, consumo concomitante de otras sustancias y condiciones previas de vulnerabilidad. Estos elementos son consistentes con modelos de carga alostática y con la participación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal como modulador de la expresión psicótica [17, 19].

Implicaciones en salud pública

La implicación práctica más clara es preventiva y estratificada por riesgo: el mensaje no es que “cannabis = esquizofrenia”, sino que existe un subgrupo para el cual el consumo de cannabis, en

particular cuando se caracteriza por alto contenido de THC, inicio precoz y uso frecuente, puede operar como acelerador o desencadenante del trastorno [7, 19–21].

En el ámbito clínico, esto se traduce en: (a) tamizaje sistemático del consumo de cannabis, considerando edad de inicio, frecuencia, potencia y relación THC:CBD; (b) identificación de vulnerabilidad individual, incluyendo historia familiar de psicosis, presencia de síntomas prodrómicos y antecedentes de trauma; y (c) implementación de intervenciones tempranas y estrategias de psicoeducación focalizadas en adolescentes y sus familias [7, 16, 20].

A nivel poblacional, la evidencia disponible respalda políticas y estrategias de reducción de riesgo centradas en retrasar la edad de inicio del consumo, limitar la exposición a productos de alta potencia y fortalecer campañas de alfabetización en salud mental, con énfasis en poblaciones vulnerables [19–21].

Limitaciones y agenda de investigación

A pesar de la consistencia de la asociación observada, la literatura disponible presenta limitaciones que deben hacerse explícitas, entre las que destacan el predominio de diseños observacionales y retrospectivos, la medición heterogénea del consumo de cannabis —incluida la escasa precisión en la cuantificación de la potencia real y la proporción THC:CBD—, la dependencia de autoinformes y la dificultad para controlar factores de confusión relevantes, como trauma, comorbilidades psiquiátricas, policonsumo y vulnerabilidad preexistente [7, 19–21].

Estas limitaciones impiden establecer una relación causal lineal y apoyan, en cambio, un modelo de riesgo multideterminado. En consecuencia, se requieren estudios longitudinales con una cuantificación precisa de la exposición (dosis, potencia y relación THC:CBD), así como la integración de biomarcadores, neuroimagen y diseños genéticamente informados que permitan modelar con mayor rigor las interacciones gen-ambiente, por ejemplo, variantes en COMT y AKT1, y los mecanismos implicados en la transición a psicosis [16, 17].

Conclusión

El objetivo de la presente investigación fue explorar críticamente la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia, con énfasis en los mecanismos neurobiológicos. Aunque la esquizofrenia es un trastorno multifactorial, en el que convergen factores genéticos, ambientales y del neurodesarrollo, múltiples estudios han identificado el consumo de cannabis como un factor que incrementa significativamente el riesgo de aparición del trastorno, particularmente en individuos con una vulnerabilidad genética o neurobiológica. En este contexto, un consumo elevado de THC puede dar como resultado la precipitación del primer episodio psicótico o la aceleración de la aparición de los síntomas.

El consumo de cannabis incrementa el riesgo de esquizofrenia mediante la alteración del sistema endocannabinoide y dopaminérgico; interfiere en procesos del neurodesarrollo durante la adolescencia, dejando vulnerabilidades (epi) genéticas, así como una desregulación del eje de respuesta a estrés. Al perturbarse la estabilidad neuroquímica y estructural, se favorece la aparición de síntomas psicóticos y, eventualmente, manifestaciones de la esquizofrenia en individuos vulnerables.

Es importante destacar que, si bien, la mayoría de los consumidores de cannabis no desarrollan esquizofrenia, en individuos que presenten una “vulnerabilidad” preexistente, ya sea por factores genéticos, epigenéticos o del neurodesarrollo, el consumo intensivo y precoz actúa como un factor desencadenante y/o acelerador de la enfermedad, adelantando la aparición de la sintomatología y empeorando el pronóstico.

Son determinantes también la potencia y proporción del THC, así como del CBD; mientras que el THC facilita los efectos psicoactivos y disfuncionales en la neurotransmisión, el CBD tiene propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias que pueden mitigar estos efectos. Por ello, las variedades con alto contenido de THC y menor CBD se asocian con un mayor riesgo de síntomas psicóticos y al adelanto en la aparición de esquizofrenia.

Es importante mencionar que la evidencia actual sobre el vínculo entre el consumo de cannabis y el incremento de riesgo de esquizofrenia, a pesar de existir, presenta ciertas limitaciones metodológicas; la mayoría de los estudios son observacionales o

retrospectivos, lo que impide establecer relaciones causales directas. A esto se suma la dificultad para controlar la interacción de múltiples variables: factores ambientales, experiencias traumáticas, consumo concomitante de otras sustancias y predisposición genética, representando un límite crucial para aislar el efecto específico del cannabis por sí solo en los síntomas psicóticos, dejando de lado la heterogeneidad de la muestra.

Asimismo, la mayoría se basan en medidas no específicas con una mínima precisión en la cuantificación del consumo de cannabis, o empleando autoinformes que no permiten determinar con especificidad la dosis, frecuencia, duración y composición de la misma.

Quedan pendientes investigaciones que profundicen en las interacciones genético-ambientales de variantes en COMT o AKT1 ante la respuesta a THC.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflictos de interés.

Financiamiento

No se contó con financiamiento para la elaboración y publicación del manuscrito.

Bibliografía

1. Leucht, S., Siasis, S., McGrath, J.J. et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 11, 83 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00667-6>
2. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1-13. doi: 10.1007/978-3-030-57369-0_1. PMID: 33332000.
3. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104822. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104822. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335286.
4. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.
5. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001 Feb;178:101-6. doi: 10.1192/bjp.178.2.101. PMID: 11157422.
6. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J*. 2020 Dec;25:1-3. doi: 10.7812/TPP/19.200. PMID: 33635755; PMCID: PMC8803256.
7. West ML, Sharif S. Cannabis and Psychosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2023 Dec;46(4):703-717. doi: 10.1016/j.psc.2023.03.006. PMID: 37879833.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022.
9. Tripathi M. Understanding schizophrenia: a comprehensive overview. *Int J Current Sci*. 2024;14(3):248-50.
10. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*. 2012;11(2):73-79.
11. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X. PMID: 35093231.
12. Crawford P, Go KV. Schizophrenia. *Am Fam Physician*. 2022 Oct;106(4):388-396. PMID: 36260895.
13. Nieto R, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar P, Bustamante L, Silva H. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review. *Front Psychiatry*. 2021;12:660749.
14. Fujihara K. Beyond the γ -aminobutyric acid hypothesis of schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2023 Apr 24;17:1161608. doi:10.3389/fncel.2023.1161608.
15. Schoretsanitis G. The Role of Neurotransmitters in Schizophrenia. *Neurosci Psychiatry Open Access*. 2024;7(4):239-41. doi:10.47532/npoa.2024.7(4).239-241.

16. Rentero D, Arias F, Sánchez-Romero S, Rubio G, Rodríguez-Jiménez R. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use. *Adicciones*. 2021 Mar 31;33(2):95-108. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1251. PMID: 32677690.
17. Hill KP, Gold MS, Nemeroff CB, McDonald W, Grzenda A, Widge AS, Rodriguez C, Kraguljac NV, Krystal JH, Carpenter LL. Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2022 Feb;179(2):98-109. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21030320. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34875873.
18. Cheng W, Parker N, Karadag N, Koch E, Hindley G, Ickick R, Shadrin A, O'Connell KS, Bjella T, Bahrami S, Rahman Z, Tesfaye M, Jaholkowski P, Rødevand L, Holen B, Lagerberg TV, Steen NE, Djurovic S, Dale AM, Frei O, Smeland OB, Andreassen OA. The relationship between cannabis use, schizophrenia, and bipolar disorder: a genetically informed study. *Lancet Psychiatry*. 2023 Jun;10(6):441-451. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00143-8. PMID: 37208114; PMCID: PMC10311008.
19. Petrilli K, Ofori S, Hines L, Taylor G, Adams S, Freeman TP. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2022 Sep;9(9):736-750. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00161-4. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35901795.
20. Hjorthøj C, Compton W, Starzer M, Nordholm D, Einstein E, Erlangsen A, Nordentoft M, Volkow ND, Han B. Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females. *Psychol Med*. 2023 Nov;53(15):7322-7328. doi: 10.1017/S0033291723000880. Epub 2023 May 4. PMID: 37140715; PMCID: PMC10719679.
21. McDonald AJ, Kurdyak P, Rehm J, Roerecke M, Bondy SJ. Age-dependent association of cannabis use with risk of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2024 Aug;54(11):2926-2936. doi: 10.1017/S0033291724000990. Epub 2024 May 22. PMID: 38775165.