

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**DEPENDENCIA A MARIHUANA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
ESQUIZOFRENIA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA: SHEYLLA ANABELLA MONCADA MORENO

ASESORA: Dra: ERICKA DIAZ LEÓN

CO-ASESOR: Dr. PEDRO SEGUNDO DÍAZ CAMACHO

Trujillo – Perú

2019

INDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTO.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
PRESENTACIÓN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	12
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
MATERIALES Y METODOS.....	13
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	13
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	14
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	17
PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.....	19
PROCESAMIENTOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS.....	38

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Dios por siempre acompañarme en todo este trayecto y permitirme vivir el sueño de una vida.

Se lo dedico en especial a mi padre Enrique por nunca dejar de creer en mí y haber sacrificado todo por mi causa. A mi madre Anabela por nunca dejarme desistir y empujarme en los momentos que más necesitaba. A mis hermanos y familia por todo el cariño.

También se lo dedico con mucho cariño a mi asesora Ericka Díaz León, co-asesor Pedro Segundo Díaz Camacho y todo profesor involucrado en la realización de este trabajo. No podría haber realizado nada sin ayuda de su grande experiencia y compromiso. Tuve a los mejores respaldándome.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, sin Él no estaría aquí, por siempre guiarme y protegerme
llevándome a lugares y momentos inolvidables.

Agradezco a mis padres. Gracias papá y mamá por siempre estar ahí en las buenas y en las malas demostrándome una vez más que la familia es lo más importante. Gracias por sacrificarse día y noche con el objetivo de darme las mejores oportunidades, estoy segura que seguiremos derrumbando barreras.

Agradezco a mis amigos peruanos y brasileños por su apoyo incondicional, por darme ánimos en todo momento. Gracias por demostrarme que cuando se quiere no hay barreras que te impidan estar presente.

Agradezco a mi asesora y co-asesor por todo su cariño y dedicación con este trabajo. No saben lo agradecida que estoy por ayudarme y a la vez enseñarme a cómo hacer investigación.

Agradezco a mi persona, por toda la paciencia durante el camino. Gracias por no desistir y siempre creer en ti misma.

RESUMEN

Objetivo: Identificar si la dependencia a marihuana es factor de riesgo para esquizofrenia en los pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero-diciembre del 2017.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 245 pacientes con edades entre 15 a 50 años, según criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: pacientes con esquizofrenia y pacientes sin esta patología; aplicándose el odds ratio y la prueba estadística chi cuadrado.

Resultados: En pacientes con esquizofrenia la frecuencia de dependencia a marihuana fue 18.4%. En pacientes sin esquizofrenia la frecuencia de dependencia a marihuana fue 15.3%. La dependencia a marihuana no es factor de riesgo para con un odds ratio de 1.25 (0,55- 2,83) IC 95% el cual no fue significativo. En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para los factores: grado de instrucción y antecedentes de enfermedad durante el embarazo.

Conclusión: La dependencia a marihuana no es factor de riesgo para esquizofrenia en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo enero-diciembre 2017.

Palabras clave: *Dependencia a marihuana, factor riesgo, esquizofrenia.*

ABSTRACT

Objective: To identify if marijuana abuse is a factor of risk for schizophrenia in patients of the Docent Regional of Trujillo Hospital between january-december 2017

Material and methods: A retrospective case-control study was conducted in which 245 patients aged between 15 and 50 years were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: patients with schizophrenia and patients without this pathology; applying the odds ratio, and the chi square statistical test.

Results: In patients with schizophrenia the frequency of marijuana abuse was 18.4%. In patients without schizophrenia the frequency of marijuana was 15.3%. Marijuana abuse is not a factor of risk for schizophrenia with an odds ratio of 1.2 (0,55- 2,83) which was not significant ($p >0.05$). In the multivariate analysis through logistic regression, the significance of the risk for the factors is corroborated: scholarship and obstetrics illness as risk factors for schizophrenia.

Conclusion: Marijuana abuse is not a factor of risk to schizophrenia in patients of the Docent Regional of Trujillo Hospital between january-december 2017.

Key words: *Marijuana abuse, factor of risk, schizophrenia.*

PRESENTACIÓN

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “ DEPENDENCIA A MARIHUANA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESQUIZOFRENIA ”, la cual tiene como propósito identificar si la dependencia a marihuana es un factor potencial en el desarrollo de la esquizofrenia en los pacientes del servicio de psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero-diciembre del 2017, de esta manera, aportar para el gremio médico información sobre la prevención de la esquizofrenia, enfermedad de gran interés por ser un problema de salud pública.

Por lo que, someto a evaluación del Jurado la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano.

I. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad que está clasificada e incluida por la Organización Mundial de la Salud en el ranking de las diez enfermedades que provocan más muertes, con una prevalencia de vida a nivel mundial de 1% de la población¹. Es por ello que adquiere una gran importancia a nivel de Salud Pública.

Esta enfermedad se define como un síndrome de etiología desconocida donde se presentan alteraciones a nivel cognitivo, emocional, de la percepción, del pensamiento y de la conducta². Es una enfermedad compleja con una etiología multifactorial.

Los principales factores etiológicos de la esquizofrenia son: Transmisión genética, un componente biológico y un componente psicoambiental^{2,3}. En relación a la genética se ha observado por ejemplo que, un familiar de un paciente en primer grado esquizofrénico tiene un riesgo diez veces más de padecer la enfermedad en comparación con el resto de la población⁴.

Las teorías de origen biológico dan a conocer el rol de los neurotransmisores en la fisiopatología de la esquizofrenia colocándolo como el principal causante de la sintomatología florida de esta enfermedad⁵. La hipótesis dopamínica^{2,6} plantea una elevación de dopamina a nivel del sistema límbico y una disminución de este neurotransmisor a nivel de córtex frontal^{2,6}. En cambio, la hipótesis glutamatérgica² está basada en la neurotoxicidad inducida por el glutamato y un aumento de dopamina debido a hipofunción de los receptores glutamatérgicos NMDA⁷⁻⁹. Así mismo existe otro neurotransmisor que estaría involucrado, el ácido gamma amino butírico GABA² ya que su disminución predispone a un aumento de la actividad dopaminérgica^{6,10}.

Es importante conocer esto, porque al hablar sobre la acción que tiene el cannabis la literatura nos presenta datos importantes sobre la interacción entre los principales neurotransmisores en la fisiopatología de la esquizofrenia y el sistema endocannabinoide^{11,12}.

El sistema endocannabinoide¹³ podría definirse como un sistema de regulación de neurotransmisión que está conformado por los endocannabinoides (ECBs) y los receptores cannabinoides. Entre los receptores cannabinoides tenemos principalmente al CB1 (El más predominante en el sistema nervioso central con acción inhibitoria de diversos neurotransmisores) y al CB2 (encontrado más en la periferia y con una función más dirigida al sistema inmunitario). Las funciones que tiene este sistema en el cuerpo humano son muy variadas. Aparte de su acción en la modulación de liberación de diversos neurotransmisores (acetilcolina, la dopamina, el GABA, la histamina, la serotonina, el glutamato, la norepinefrina, las prostaglandinas y los péptidos opioides), también tiene una función en la regulación de la percepción del dolor, función a nivel cardiovascular, inmunitario, gastrointestinal y hepáticos^{11,14}.

La perfecta funcionalidad de este sistema se ve interrumpida al introducir cannabinoides exógenos encontrados en la marihuana. Estos interactúan con los receptores cannabinoides y alterarían la estabilidad de todo el sistema encannabinoide¹⁵.

La marihuana es una de las principales drogas consumidas a nivel mundial y es también conocida como cannabis, el cual tiene como principal componente psicoactivo al tetrahidrocannabinol, un cannabinoide exógeno. Se calcula que un 3 a 5 % de la población mundial ha consumido marihuana con al menos un uso reciente, exceptuando a aquellos que han utilizado el cannabis medicinal¹⁶.

La hipótesis plantea que los cannabinoides exógenos podrían originar o exacerbar la psicosis por un incremento en la actividad o sensibilidad del sistema dopaminérgico ocasionado a su vez por la inhibición de los receptores NMDA¹⁵.

Por lo anteriormente mencionado, se le viene dando gran importancia a aquellas personas que han abusado del consumo de esta droga y han sido diagnosticados como dependientes a marihuana. La dependencia a marihuana está definida como “una enfermedad donde existe un consumo de esta sustancia de forma compulsiva que lleva a un deterioro clínicamente observado durante un periodo de 12 meses” *Kaplan*², un

verdadero problema en la población por el gran costo que implica su tratamiento, así como el tiempo que conlleva su reintegración a la sociedad.

El primer estudio sobre esta relación fue de tipo longitudinal y mostró un vínculo entre el abuso del cannabis y la esquizofrenia. Su publicación fue en el año 1987 por **Andreasson et al**¹⁷ Entre 1969 y 1970 entrevistaron a un grupo de personas en Suecia sobre su consumo de cannabis y posteriormente se le hizo un seguimiento por 15 años. Los autores observaron que el riesgo relativo (RR) de padecer esquizofrenia fue 2.1 en consumidores de marihuana. Así mismo, el riesgo relativo para los consumidores de elevadas cantidades (consumo de cannabis en más de 50 ocasiones en la vida fue 6. Sin embargo, este trabajo fue criticado porque no se tomó en cuenta otros factores de confusión. Al considerar otras variables el RR se redujo a 2.3 en consumidores de elevadas cantidades (**RR: 2.3, 95% IC 1.5-3.0, p<0.05**). El trabajo fue nuevamente realizado en 1997 corrigiendo los errores que tuvieron con anterioridad dando como resultado: RR de 1.5 para consumidores y un RR de 3 para consumidores de elevadas cantidades. Se concluyó así que el consumo de cannabis es un riesgo independiente para el desarrollo de esquizofrenia. Este trabajo sirvió de base para futuras investigaciones. (**RR: 3.1; IC 1.7-5.5; P<0.05**)

Otro estudio de cohortes realizado en Holanda en el año 2002 tuvo conclusiones parecidas. Se evaluó a un grupo de pacientes consumidores de marihuana con un seguimiento de 3 años. **Van OS et al**¹⁸ concluyeron que el consumo basal de cannabis causa la aparición de síntomas psicóticos. Así mismo la severidad de síntomas psicóticos y la necesidad de recibir atención se ve influenciado por el consumo basal de marihuana (**RR 2.76, IC 1.18-6.47; p=0.001**).

En Alemania se realizó otro estudio de cohortes en el año de 2005 donde se evaluaron a personas sanas entre la edad de 14 y 24 años haciéndoles un seguimiento de 4 años. **Henquet et al**¹⁹ concluyeron que el consumo de cannabis en la línea base aumenta la incidencia de síntomas psicóticos; aún más si existe una predisposición hereditaria a la psicosis. Así mismo se observó un aumento del riesgo de padecer síntomas

psicóticos en jóvenes que usaron el cannabis en más de 5 veces (**RR:1.7; IC 1.1-2.5; p<0.05**).

Giordano G et al²⁰ en el 2014 realizó en Suecia un estudio caso control con personas de la población general diagnosticados con esquizofrenia entre 2000 y 2010 emparejadas con 5 controles. Se concluyó que hay una asociación potente, sin embargo, cuando se contó otras variables el resultado cambió y por ello la asociación con el cannabis terminó concluyéndose de una forma empírica. (**OR: 10.44, IC 8.99–12.11, p<0.05**)

Como podemos ver a lo largo del tiempo se han realizado muchos estudios importantes que han dado resultados similares incluso considerando las variables que podrían modificar esta relación, como la edad de comienzo de consumo^{21,22}, la cantidad de consumo y la tendencia a desarrollar síntomas psicóticos, enfermedades de la madre en su embarazo, signos de asfixia al momento del nacimiento, el retardo mental²³, nacimiento en invierno²⁴, enfermedades neurológicas concomitantes, edad del padre en el momento de su nacimiento²⁵, otros trastornos psiquiátricos, el consumo de otras sustancias aparte de la marihuana y muchas otras más.

Con lo presentado anteriormente podemos llegar a pensar las consecuencias que podría tener en las personas que adquieren y consumen cannabis especialmente si este consumo no es medido ni controlado^{26,27}.

En la rotación diaria de psiquiatría por el Hospital Regional Docente de Trujillo observamos una cantidad considerable de pacientes esquizofrénicos los cuales han tenido varios factores que podrían haber sido los desencadenantes de su trastorno. Así mismo, se observa un aumento en la población diagnosticada con dependencia al cannabis.

Este proyecto está orientado a aquellas personas que abusan del consumo de marihuana y no conocen el peligro al que están siendo expuestos más si son individuos vulnerables que presentan en su historia otros factores de riesgo que podrían contribuir al desarrollo de este síndrome. Por ahora no se puede conocer en su totalidad el origen exacto de la esquizofrenia por ello conocer la mayor cantidad de factores de

riesgo podría ser una ayuda social importante para poder prevenir su aparición en la comunidad y con ello se podría incluso, reducir los costos de tratamiento que requiere este tipo de enfermedad. El consumo de cannabis motiva a los profesionales de la salud a buscar estrategias de promoción, prevención, tratamiento y recuperación integral de las personas cuando su salud mental se ve alterada.

A. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿ES LA DEPENDENCIA A MARIHUANA UN FACTOR DE RIESGO PARA ESQUIZOFRENIA?

B. HIPÓTESIS

- HIPÓTESIS NULA: La dependencia a marihuana no es un factor de riesgo para esquizofrenia.
- HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN La dependencia a marihuana sí es un factor de riesgo para esquizofrenia.

C. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

-Verificar si la dependencia a marihuana es un factor de riesgo para esquizofrenia

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

-Identificar la frecuencia de la dependencia a marihuana en personas CON esquizofrenia.

-Identificar la frecuencia de la dependencia a marihuana en personas SIN esquizofrenia.

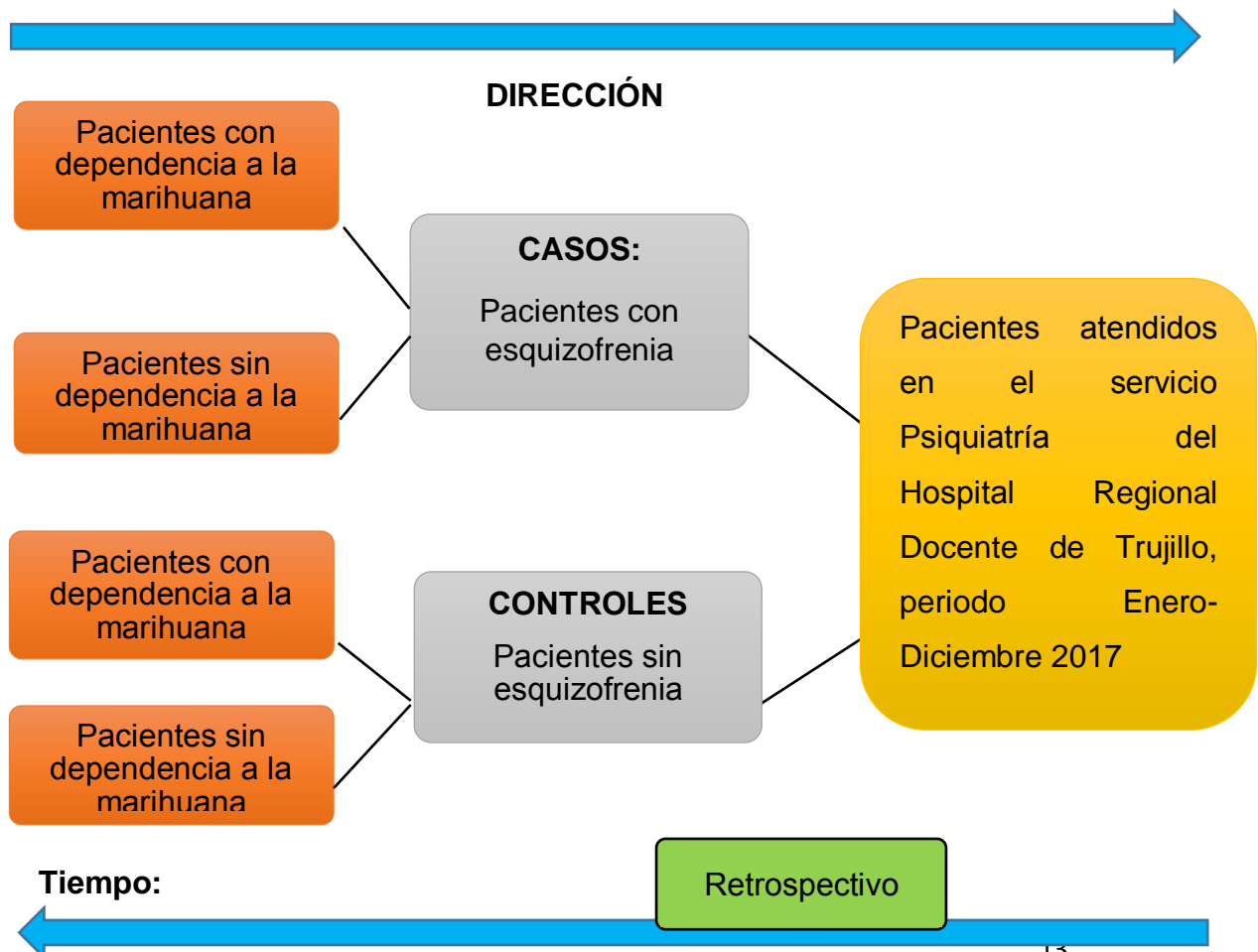
-Comparar la frecuencia de la dependencia a marihuana en personas CON esquizofrenia y la frecuencia de la dependencia a marihuana en personas SIN esquizofrenia.

-Desarrollar un análisis multivariado para identificar si las demás variables influyen en la relación entre dependencia a marihuana y esquizofrenia.

II. MATERIALES Y METODOS

A. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- **Tipo de Estudio:** Casos-controles
- **Objetivo:** Analítico
- **Orientación:** Observacional
- **Tiempo:** Retrospectivo



B. POBLACIÓN Y MUESTRA

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Está constituida por las historias clínicas de los pacientes atendidos en consultorios externos de psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero–diciembre 2017 y que cumplirán los siguientes criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión (casos):

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos entre las edades de 15 y 50 años.

Criterios de Inclusión (controles):

- Historias clínicas de pacientes sin diagnóstico de esquizofrenia.
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos entre las edades de 15 y 50 años.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas con historia clínica incompleta
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos menores de 15 años y mayores de 50 años.

2. MUESTRA Y MUESTREO

Unidad de análisis

Paciente con y sin diagnóstico de esquizofrenia atendidos en el servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre Enero-Diciembre 2017

Unidad de muestreo

La historia clínica de cada paciente con y sin diagnóstico de esquizofrenia atendidos en el servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre Enero-Diciembre 2017.

Tamaño muestral: [Machin (1997, p. 19-20)]

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó la fórmula estadística para casos y controles (comparación de dos proporciones muestras independientes) según la referencia dada por Giordano G. ²⁰. En dicho estudio se observó una proporción de pacientes con esquizofrenia de 10.28% mientras que en los pacientes sin esquizofrenia era 1,17%.

El número de pacientes atendidos con el diagnóstico de esquizofrenia en el servicio de psiquiatría del hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2017 fue de 265.

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $$\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza)
- $Z_{1-\beta} = 0,8416$
- P_1 = Proporción de casos expuestos (10,28% referencia 20)
- P_2 = proporción de controles expuestos. (1,17% referencia 20)

Cálculo: Se utilizó el Programa EPIDAT 4.2

Datos:

Proporción de casos expuestos:	10,280%
Proporción de controles expuestos:	1,170%
Odds ratio a detectar:	9,678
Número de controles por caso:	4
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	49	196	245

Se determinó que el número de casos (pacientes con esquizofrenia) fue de 49 y el de controles (pacientes sin esquizofrenia) 196.

CRITERIOS DE PAREAMIENTO: Edad (por quinquenios) y sexo.

La selección de las historias clínicas de los pacientes fue por la prueba de muestreo probabilística de **ALEATORIEDAD SIMPLE** para garantizar la representatividad de la población de pacientes atendidos.

C. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
DEPENDIENTE				
ESQUIZOFRENIA	“Trastorno mental caracterizado por alteraciones de la personalidad, alucinaciones y pérdida del contacto con la realidad” ²	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
INDEPENDIENTE				
DEPENDENCIA A MARIHUANA	“Patrón desadaptativo por consumo de marihuana que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos en un periodo continuado de 12 meses” ² . Se considerará como positiva esta variable solamente en el caso que el paciente inicie su consumo de marihuana antes de los síntomas psicóticos. En el caso contrario la variable será consignada como negativa	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No

INTERVINIENTES				
EDAD	Años de vida del paciente en el 2017 consignada en la historia clínica	CUANTITATIVA	RAZÓN	
PROCEDENCIA	Lugar donde vivió el paciente en el 2017	CUALITATIVA	NOMINAL	Rural Urbana
GRADO DE INSTRUCCIÓN	Grado más elevado de estudios que ha realizado el paciente hasta el 2017	CUALITATIVA	NOMINAL	Sin instrucción Primaria Secundaria Superior
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ESQUIZOFRENIA	Grado familiar que tiene con el pariente que fue diagnosticado de esquizofrenia	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
CONSUMO DE OTRAS SUSTANCIAS	Uso de alcohol, tabaco, cocaína, opioides, sedantes, alucinógenos, sustancias psicotrópicas, otros estimulantes consignado en la historia clínica	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Diagnóstico de trastorno bipolar, depresión, abuso de sustancias, dependencia de sustancias y otras enfermedades psiquiátricas consignada en la historia clínica	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
ANTECEDENTE DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	Antecedente de epilepsia, tumores cerebrales, traumatismo encéfalo craneano	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No

CONCOMITANTES	severo, infecciones del sistema nervioso central y otras consignada en historia clínica			
RETARDO MENTAL	Diagnóstico de retardo mental en la historia clínica	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
ANTECEDENTE DE ENFERMEDADES DURANTE EL EMBARAZO DE LA MADRE	Antecedente de pre eclampsia, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, infecciones, amenaza de aborto y otros consignada en la historia clínica	CUALITATIVA	NOMINAL	Sí No
EDAD PATERNA AVANZADA AL MOMENTO DEL NACIMIENTO	Edad paterna al momento del nacimiento mayor de 35 años	CUANTITATIVA	NOMINAL	SÍ NO
NACIMIENTO EN LA ESTACION DE INVIERNO	Nacimiento entre el 22 de junio al 22 de septiembre	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ NO
ANTECEDENTE DE SIGNOS FISICOS DE AFIXIA PERINATAL	Antecedente de acuerdo a historia clínica de cianosis, hipotonía muscular, retardo en el primer llanto, retraso en la primera lactancia, y otros	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ NO

D. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

- Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto al Director del Hospital Regional Docente de Trujillo, y en coordinación con el

jefe de Archivos del mencionado nosocomio para otorgar el permiso para la revisión de historias clínicas.

- Se seleccionó personalmente las historias clínicas de los pacientes del servicio de Psiquiatría según las características de la muestra presentada.
- Se aplicó los criterios de inclusión y exclusión a dicha selección.
- Posteriormente los datos fueron registrados al formato de toma de datos diseñado para este trabajo el cual constituirá nuestro instrumento de recolección de datos.

Los datos obtenidos y tabulados en el formato de toma de datos fueron vaciados y procesados estadísticamente, para la posterior elaboración de resultados y conclusiones

El instrumento de investigación fue mediante una ficha de recolección de datos con las variables consideradas.

E. PROCESAMIENTOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el procesamiento de la información se realizó el vaciado de datos en el software correspondiente, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Los resultados son presentados en cuadros de doble entrada con distribución de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de acuerdo a los objetivos planteados.

Además, se emplea los gráficos de barras o sector circular para alguna variable de interés y obtener así una mejor interpretación de los resultados.

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se realizó el análisis a través de la prueba estadística chi cuadrado, una medida de asociación para variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas entre el desarrollo de esquizofrenia y adicción a la marihuana, estas asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

3. ESTADÍGRAFO PROPIO DEL ESTUDIO:

El estadígrafo usado para dicho fin es el OR (Odds Ratio), con intervalos de confianza al 95%.

Para poder hallar el OR: primero debemos crear una tabla de contingencia

	ESQUIZOFRENIA	
DEPENDENCIA A LA MARIHUANA	Presente	Ausente
Presente	A	B
Ausente	C	D

A = Pacientes con esquizofrenia y con dependencia a marihuana

B = Pacientes con esquizofrenia y sin dependencia a marihuana

C = Pacientes sin esquizofrenia y con dependencia a marihuana

D = Pacientes sin esquizofrenia y sin dependencia a marihuana

Odds ratio (OR) de casos y controles:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

- Si el $OR > 1$ el factor en estudio, es de riesgo
- Si el $OR < 1$, el factor en estudio es factor protector
- Si el $OR = 1$, ni factor protector ni factor de riesgo
- Si el $OR = 0$, no existe relación

F. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación respetó el código de ética para la investigación de la universidad privada Antenor Orrego; los principios generales del capítulo I, artículo 5 y los principios específicos del capítulo II, artículo 6 y también el código de ética del hospital donde se realizará la investigación. Por ser un estudio transversal, retrospectivo en donde no se tiene contacto directo con el paciente si no solo mediante fuentes secundaria (historias clínicas) se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (11, 12, 14, 15, 22,23) ³⁴ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) ^{34,35,36}

III. RESULTADOS

Tabla N°1: Dependencia a marihuana como factor de riesgo a esquizofrenia de los pacientes atendidos en consultorios de psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo

Dependencia a marihuana	Esquizofrenia			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	9	18.4%	30	15.3%
No	40	81.6%	166	84.7%
Total	49	100.0%	196	100.0%

OR (IC 95%): 1,25 (0,55 - 2,83)

$X^2 = 0,274$ $p = 0,600$

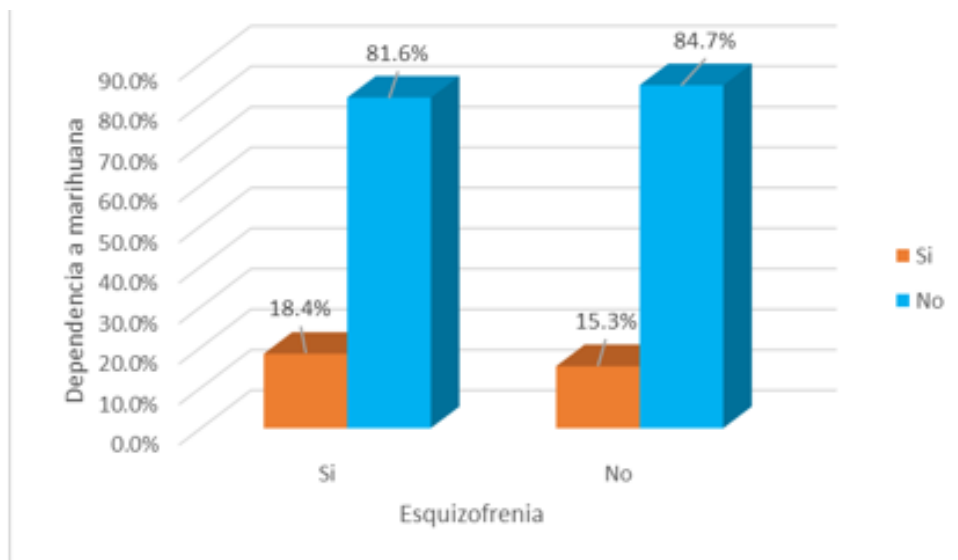


Gráfico 1

Dependencia a marihuana como factor de riesgo para esquizofrenia de los pacientes atendidos en consultorios externos de psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo

Tabla N° 02: Covariables asociadas a esquizofrenia de los pacientes atendidos en consultorios externos de psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo

Covariables		Esquizofrenia				p
		Si		No		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Edad		33,06 ± 10,24		33,06 ± 10,16		1.000
Sexo	Femenino	21	42.9%	84	42.9%	1.000
	Masculino	28	57.1%	112	57.1%	
Procedencia	Urbana	19	38.8%	82	41.8%	0.697
	Rural	30	61.2%	114	58.2%	
Grado instrucción	Sin instrucción	10	20.4%	22	11.2%	0.015
	Primaria	24	49.0%	70	35.7%	
	Secundaria a más	15	30.6%	104	53.1%	
Antecedente familiar de esquizofrenia	Si	15	30.6%	53	27.0%	0.618
	No	34	69.4%	143	73.0%	
Consumo de otras sustancias	Si	22	45.8%	67	34.2%	0.133
	No	26	54.2%	129	65.8%	
Otros trastornos psiquiátricos	Si	14	28.6%	36	18.4%	0.113
	No	35	71.4%	160	81.6%	
Antecedentes de enfermedades neurológicas	Si	2	4.1%	6	3.1%	0.719
	No	47	95.9%	190	96.9%	
Retardo mental	Si	4	8.2%	8	4.1%	0.236
	No	45	91.8%	188	95.9%	
Antecedentes de enfermedad durante embarazo de la madre	Si	7	14.3%	12	6.1%	0.056
	No	42	85.7%	184	93.9%	
Edad paterna avanzada	Si	18	36.7%	88	44.9%	0.302
	No	31	63.3%	108	55.1%	
Nacimiento en invierno	Si	21	42.9%	105	53.6%	0.180
	No	28	57.1%	91	46.4%	
Antecedente de asfixia perinatal	Si	4	8.2%	6	3.1%	0.106
	No	45	91.8%	190	96.9%	
Total		49	100.0%	196	100.0%	

T student, Chi Cuadrado (p<0.05 significativo)

De todas las covariables que aparecen en la tabla 2, Sólo el grado de instrucción se asocia a esquizofrenia

		Esquizofrenia			
		Si		No	
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas
Grado instrucción	Sin instrucción	10	20.4%	22	11.2%
	Primaria	24	49.0%	70	35.7%
	Secundaria	15	30.6%	98	50.0%
	Superior	0	0.0%	6	3.1%
Grado de instrucción	Sin instrucción	10	20.4%	22	11.2%
	Primaria	24	49.0%	70	35.7%
	Secundaria-Superior	15	30.6%	104	53.1%
	Total	49	100.0%	196	100.0%

Tabla N°3: Análisis multivariado de los factores de riesgo de las covariables asociadas a esquizofrenia

Variables	B	Error estándar	Wald	Gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B) Inferior
Grado de instrucción			9.563	2	0.008		
Sin instrucción	1.302	0.485	7.220	1	0.007	3.677	1.422
Primaria	0.983	0.376	6.834	1	0.009	2.672	1.279
Antecedentes de enfermedad durante el embarazo de la madre	1.244	0.534	5.422	1	0.020	3.468	1.218
Constante	-2.134	0.302	49.852	1	0.000	0.118	

Variables especificadas : Grado de instrucción, Antecedentes de enfermedad durante embarazo.

Análisis de regresión logística

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: Grado de instrucción y antecedentes de enfermedad durante embarazo de la madre.

se concluye que los pacientes sin grado de instrucción son 2,677 veces más propensos a ser esquizofrénicos en comparación a los que tienen al menos nivel secundario cuando el antecedente de enfermedad durante el embarazo es indistinto.

Este nivel de grado de instrucción es un factor asociado para esquizofrenia.

Además, se concluye que los pacientes con grado de instrucción primaria son 1,672 veces más propensos a ser esquizofrénicos en comparación a los que tienen al menos nivel secundario, cuando el antecedente de enfermedad durante el embarazo es indistinto.

Este nivel de grado de instrucción es un factor asociado para esquizofrenia.

También, se concluye que los pacientes con antecedente de enfermedad durante el embarazo de la madre son 2,468 veces más a ser esquizofrénicos en comparación a los que no tienen antecedente de enfermedad durante el embarazo, cuando el nivel de instrucción es indistinto.

El antecedente de enfermedad durante el embarazo es un factor de riesgo.

IV. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad de una etiología compleja ya que su desarrollo está asociada a una diversidad de desórdenes genéticos y factores ambientales; eso explicaría porque hasta el momento no está claro su mecanismo fisiopatológico. Nuestro estudio estuvo orientado a la investigación de la dependencia a la marihuana y su asociación con la esquizofrenia con el objetivo de aclarar algunas dudas sobre la influencia de esta variable en el desarrollo de la enfermedad. Los resultados fueron interesantes porque en nuestro trabajo no encontramos que la dependencia a la marihuana sea un factor asociado. Ante este resultado nos preguntamos el por qué de esto a pesar de tener gran cantidad de estudios que precedieron a éste donde demuestran o respaldan una relación entre estas dos variables. **Gage S. et. al**²⁸ nos dice que los estudios tipo caso-control tiene sus deficiencias a la hora de evaluar esta asociación. Esta enfermedad tiene muchas covariables asociadas que no se puede controlar totalmente en un estudio retrospectivo ya que dependemos de una base de datos recolectadas en el pasado además de tener en cuenta que la esquizofrenia tiene aún múltiples factores que podrían influir en su desarrollo, lo cual hace aún más difícil el control de todas ellas sabiendo que algunas aún están en investigación o por definirse. Contando también que los casos-control tienen el sesgo de selección que surge de un inadecuado grupo control. Estudios longitudinales y cohortes parecen tener un mejor formato para manejar este problema. A continuación, mostramos trabajos en los que sus resultados respaldan esta asociación.

Nielsen S. et al²⁹ concluyó en su estudio cohorte que existe un factor de riesgo entre el cannabis y la esquizofrenia (Hazard Ratio 6.04, 95% IC 5.84-6.26), cabe resaltar que incluyó otras covariables como fueron el año de nacimiento, género, procedencia, dependencia a otras sustancias, otros trastornos psiquiátricos, abusos por parte de los padres, historial psiquiátrico, inmigración y estatus socioeconómico en las cuales las únicas que dieron un resultado significativo estadísticamente fueron el abuso a otras sustancias como la cocaína y alcohol y los nacidos después de 1980.

Gage S. et al³⁰ realizó un estudio bidireccional de dos muestras en un ensayo aleatorizado Mendeliano donde concluyó que el cannabis eleva el riesgo de esquizofrenia (OR 1.04 IC 1.01-1,07 p= 0.019)

Los anteriores trabajos tienen un formato diferente al nuestro, por ello es difícil poder comparar, sin embargo, tenemos a **Vaucher J. et al**³¹ quien usó nuestro mismo tipo de investigación con la gran diferencia que usó variantes genéticas como un instrumento para recapitular un ensayo controlado que incluyó dos grupos de descendientes europeos. Este caso-control fue basado en el enfoque genético donde fue obtenido como resultado lo opuesto a los nuestros, el cannabis sí influencia en el desarrollo de esquizofrenia (OR 1.37; IC 95%, 1,09-1,67; P=0.007), un trabajo donde la diferencia es claramente la depuración de la muestra mediante una base de datos genéticos.

Ortiz-Medina M. et al³² publicó un artículo de revisión donde incluyó la búsqueda de trabajos hasta el mayo del 2018 de la base de datos de PubMed llegando a la conclusión que la mayoría de estudios fue

consistente con la relación de estas dos variables. Teniendo en cuenta que fueron analizados 22 estudios sobre 15 cohortes de poblaciones generalmente sanas. Esto respalda lo que **Gage S. et. al**²⁸ comentó: Los estudios longitudinales y cohortes se adaptan más en esta situación.

Con respecto a las covariables que dieron un resultado estadísticamente importante vamos a comentar brevemente sobre ellos. Las covariables asociadas a la esquizofrenia en nuestro trabajo fueron el grado de instrucción y el antecedente de enfermedades durante el embarazo de la madre. **Murra D. et al**³³ no encontró una asociación en el grado de escolaridad de su trabajo caso-control ($p > 0.1$) en cambio nuestro trabajo mostró lo contrario. Con respecto a el antecedente de enfermedades durante el embarazo de la madre el mismo trabajo tuvo como resultado que no había una asociación significativamente entre esquizofrenia y los antecedentes obstétricos, caso contrario al nuestro.

Como hemos discutido tenemos una buena base de datos que respaldan que la dependencia a marihuana es un factor asociado; sin embargo, aún falta información. Cuando podamos entender a la esquizofrenia y su mecanismo fisiopatológico podremos tener una visión más clara; por mientras solo podemos seguir buscando asociaciones y factores de riesgo con el fin de prevenir a nuestra población y dejarla consciente del gran problema de salud pública que ésta enfermedad involucra.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de la dependencia a marihuana en pacientes con esquizofrenia fue de 18.4%.
2. La frecuencia de la dependencia a marihuana en pacientes sin esquizofrenia fue de 15.3%.
3. Al comparar la frecuencia de la dependencia a marihuana en pacientes con esquizofrenia y sin esquizofrenia da una diferencia de solo 3.1% entre estos dos grupos. Lo cual nos indicó que en nuestro trabajo no hubo un resultado estadísticamente significativo para poder afirmar que existe una asociación entre estas dos variables. OR 1.25 (0,55- 2,83) $p=0.600$.
4. Con el análisis multivariado se identificó que las variables de grado de instrucción y antecedentes de enfermedad durante el embarazo son estadísticamente significativas en el desarrollo de la esquizofrenia.

VI. RECOMENDACIONES

Nuestra principal recomendación para futuras investigaciones sería dirigir el trabajo a uno longitudinal o de cohorte ya que estas a pesar de tener una inversión mayor de tiempo, pueden dar una buena información y resultados.

Como la etiología de la esquizofrenia es multifactorial es difícil poder definir cuáles son más importantes para ser incluidas en futuros trabajos, por eso recomendamos a los doctores de los departamentos de psiquiatría de los diferentes hospitales a estar cada día más actualizados con las investigaciones para que puedan, a la hora de atender un paciente con esquizofrenia, recolectar la mayor cantidad de datos posibles de sus antecedentes, esto podría tener un gran impacto en las futuras investigaciones de nuestro país.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anthony J, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O. Cannabis Epidemiology: A Selective Review. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(42): 6340–6352
2. Sadock B, Kaplan H. Esquizofrenia. En: Sadock, B.; Sadock, V. Kaplan & Sadock, Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. 5a ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p 126-139
3. Gejman P, Sanders A. La etiología de la esquizofrenia. *Med B Aires.* 2012;72(3):227-34.
4. Murra D, Mendoza C, Espinoza E, Sierra M. Factores asociados a la esquizofrenia en pacientes atendidos en el hospital psiquiátrico Mario Mendoza, Honduras. 2015;9.
5. Kesby J, Eyles D, McGrath J, Scott J. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):30.
6. Schifani C, Hafizi S, Da Silva T, Watts J, Khan M, Mizrahi R. Using molecular imaging to understand early schizophrenia-related psychosis neurochemistry: a review of human studies. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2017;29(6):555-66.
7. Paz H. R. Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia; de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2005;43(4):314-28.

8. O'Donovan S, Sullivan C, McCullumsmith R. The role of glutamate transporters in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *NPJ Schizophr.* 2017; 21;3 (1):32.
9. Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Muñoz M, Garzón J. The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2014;4:169.
10. De Jonge J, Vinkers C, Hulshoff P, Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Front Psychiatry.* 2017;8:118.
11. McLoughlin B, Pushpa-Rajah J, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10).
12. De Almeida V, Martins-de-Souza D. Cannabinoids and glial cells: possible mechanism to understand schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;
13. Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis: have we found the missing links? *Asian J Psychiatry.* 2013;6(4):281-7.
14. Manseau M, Goff D. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics.* octubre de 2015;12(4):816-24.
15. Ksir C, Hart C. Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(2):12.

16. Hasin D. US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):195-212.
17. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond Engl*. 1987;2(8574):1483-6.
18. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):319-27.
19. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):608-12.
20. Giordano G, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J, Kendler K. The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med*. 2015;45(2):407-14.
21. Abush H, Ghose S, Van Enkevort E, Clementz B, Pearlson G, Sweeney J, et al. Associations between adolescent cannabis use and brain structure in psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;276:53-64.
22. Phan O, Obradovic I, Har A. Consumption of cannabis in adolescents. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2017;24(1):91-5.

23. Rasdale A, Warman D, Phalen P. An examination of perceptions of individuals with an intellectual disability, with and without co-morbid schizophrenia: effects of labels on stigma. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2018;62(6):544-56.
24. Escott-Price V, Smith DJ, Kendall K, Ward J, Kirov G, Owen MJ, et al. Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. *Psychol Med*. 2018;1-6.
25. Fond G, Godin O, Boyer L, Llorca P-M, Andrianarisoa M, Brunel L, et al. Advanced paternal age is associated with earlier schizophrenia onset in offspring. Results from the national multicentric FACE-SZ cohort. *Psychiatry Res*. 2017;254:218-23.
26. Gill KE, Poe L, Azimov N, Ben-David S, Vadhan NP, Girgis R, et al. Reasons for Cannabis Use Among Youths at Ultra High Risk for Psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(3):207-10.
27. Monckeberg B F. Los pro y contra de la legalización de la marihuana. *Rev Chil Pediatría*. 2014;85(2):229-37.
28. Gage S, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry*. 1 de abril de 2016;79(7):549-56.
29. Nielsen S, Toftdahl N, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med*. julio de 2017;47(9):1668-77.

30. Gage S, Jones H, Burgess S, Bowden J, Davey Smith G, Zammit S, et al. Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol Med.* abril de 2017;47(5):971-80.
31. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1287-92.
32. Ortiz-Medina M, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* noviembre de 2018;64(7):690-704.
33. Murra D, Mendoza CS, Espinoza E, Sierra M. FACTORES ASOCIADOS A La esquizofrenia en pacientes atendidos en el hospital psiquiátrico Mario Mendoza, Honduras. 2015;9.
34. Manzini Jorge Luis. declaración de helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioeth.* 2000 dic; 6(2): 321-334.
35. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias : D.S. N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.
36. Investigación UPAO [Internet]. reglamentos y directivas: código de ética para la investigación 2016. Disponible en: http://www.upao.edu.pe/investigacion/?mod=mod_ine&task=1256

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

2. SEXO:

 Masculino Femenino

3. EDAD:

4. PROCEDENCIA:

 RURAL URBANO

5. GRADO DE INSTRUCCIÓN

 Sin instrucción Primaria Secundaria Superior

6. DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA

 Sí No

7. TIPO DE ESQUIZOFRENIA

 Paranoide Desorganizado Catatónico Indiferenciado Residual Otros

8. DEPENDENCIA A MARIHUANA

 Sí No

9. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ESQUIZOFRENIA:

 Sí No

10. CONSUMO DE OTRAS SUSTANCIAS:

 Sí No

11. OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS:

 Sí No

12. ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD NEUROLÓGICA:

 Sí No

13. RETARDO MENTAL:

 Sí No

14. ENFERMEDAD EN EMBARAZO DE LA MADRE:

 Sí No

15. EDAD DEL PADRE MAYOR DE 35 AÑOS:

 Sí No

16. NACIMIENTO EN INVIERNO:

(22 JUNIO AL 22 SEPTIEMBRE)

 Sí No

17. ANTECEDENTE DE ASFIXIA PERINATAL:

 Sí No

ANEXO 2: CONSTANCIA DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLO

PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN



GERENCIA
REGIONAL DE
SALUD

HOSPITAL
REGIONAL
DOCENTE DE
TRUJILLO

JUSTICIA SOCIAL
CON INVERSIÓN

"AÑO DEL DIALOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Trujillo, 11 de Julio del 2018

OFICIO N° 139-2018-GRLL-GGR-GRS-HRDT/O.A.D.I.

Srta.

SHEYLLA ANABELLA MONCADA MORENO

Alumna de la Facultad de Medicina Humana

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

TRUJILLO.-

ASUNTO: AUTORIZACIÓN PROYECTO DE TESIS

Ref. : Sisg. 04510509 del 13/06/2018

Tengo a bien dirigirme a usted, para comunicarle que el Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo, **Autoriza** la Ejecución del Proyecto de Tesis Titulado **"DEPENDENCIA A MARIHUANA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ESQUIZOFRENIA"**, mediante revisión de Historias Clínicas.

No se autoriza el ingreso a UCI de Emergencia.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para reiterarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

REGIONAL LIBERTAD
Gerencia Regional de Salud

Dr. Gonzalo Caro Alvarado
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación
del Hospital Regional Docente de Trujillo

GCA/Irs
C.C. Archivo
Folios N° 01
Sisgado: Reg
Exp

4563506
3910401

"Justicia Social con Inversión"

Av. Mansiche 795 - Teléf. 231581 - Anexo 225 - 481218 - Telefax. 233112 - Trujillo - Perú
capacitacion.hrdt@gmail.com