



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino  
Álvarez"

"Consumo de cannabis y su relación con el  
microbioma en pacientes con esquizofrenia"

Presenta la Tesis para obtener el  
Diploma de Especialista en Psiquiatría

Dr. Miguel Leonardo Ordaz Fabela

Dr. Humberto Nicolini  
Sánchez  
Asesor Teórico

Mtra. Janet G.  
Jiménez Genchi  
Asesor  
Metodológico

Ciudad Universitaria, Cd.Mx. 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Agradecimientos .....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
MARCO TEÓRICO .....	5
Justificación.....	18
Planeamiento del problema .....	18
Pregunta de investigación .....	19
Objetivos.....	19
Hipótesis: .....	19
Variables.....	19
Muestreo:.....	20
Sujetos: .....	20
Criterios de selección: .....	20
Criterios de Inclusión: .....	20
Criterios de exclusión.....	20
Tipo de estudio:.....	20
Instrumentos de medición: .....	21
CAST: .....	21
PANSS: .....	22
Procedimiento:.....	22
Consideraciones éticas: .....	23
Bioseguridad: .....	23
Resultados: .....	24
Discusión.....	35
Conclusión .....	45
Referencias bibliográficas .....	47
Anexos:.....	51

## **Agradecimientos**

A mis asesores les agradezco la oportunidad, su tiempo y atención para trabajar en este proyecto.

A mis padres les dedico mi trabajo y esfuerzo producto del amor y la paciencia.

A Marta por su apoyo fiel e incondicional.

Palabras clave: microbioma, cannabis, esquizofrenia, CAST.

## RESUMEN

**Introducción:** El microbioma es la población de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo, de acuerdo a nuevas evidencias se ha reportado que su alteración podría inducir efectos a largo plazo en la fisiología y comportamiento del individuo. En estudios recientes se ha encontrado, en productos derivados de la hoja de marihuana, la presencia de genes y organismos patógenos que podrían interactuar con la microbiota del sujeto y posiblemente modificarla.

**Objetivo:** encontrar una relación entre la presencia del consumo de cannabis y la alteración en la microbiota en pacientes con esquizofrenia

**Material y métodos:** Se obtuvieron de 24 pacientes hospitalizados en el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez muestras de sangre y heces, aplicándoseles además el cuestionario CAST y PANSS.

**Resultados:** Solo se reportaron los resultados de 7 muestras, por los problemas logísticos que conlleva la pandemia de SARS-COV-2, pudimos separar a los sujetos en 2 grupos, 14000, 14001, 14002 con riesgo de abuso y dependencia de cannabis y 14004, 14005, 14006, 14007, sin riesgo de abuso o dependencia de cannabis.

**Conclusiones:** Los sujetos del primer grupo presentan predominantemente un mayor porcentaje de Prevotellaceae, Veillonellaceae y Lamospiraceae en sus muestras, con niveles más bajos en los percentiles de sintomatología positiva y negativa medidos en la escala de PANSS, el grupo de usuarios sin riesgo de abuso o

dependencia a cannabis presentaron un mayor porcentaje de Bacteroidacea, Coriobacteriacea, Enterobacteriaceae y Rikenellaceae en sus muestras, las puntuaciones de los síntomas reportados en la escala de PANSS son heterogéneas para este grupo.

## **INTRODUCCION**

El consumo de cannabis ha aumentado de manera drástica en todo el mundo, siendo ahora legal su consumo recreativo y/o medicinal en 8 países del continente americano, siendo el más reciente en este grupo Canadá, este fallo a favor de su consumo en países desarrollados imprimen la imagen de un producto seguro para el usuario, pero más allá de sus efectos psicoactivos y sus consecuencias deletéreas a largo plazo tienen un efecto muy poco estudiado sobre el microbioma intestinal del consumidor, como en estudios recientes se ha descrito la microbiota está íntimamente relacionado con múltiples funciones fisiológicas por medio de su interacción con el sistema inmune, endocrinológico y la generación de metabolitos, teniendo una participación directa en el desarrollo de trastornos psiquiátricos.

(2)

## **MARCO TEÓRICO**

La microbiota está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan la piel y aquellas cavidades del organismo que se comunican con el exterior que son la vagina y el sistema digestivo, encontrándose una mayor población de bacterias en el colon (12). Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar, depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorganismos de su

entorno, pero también de la dieta y los cambios de estilo de vida, la terapia frente a las infecciones y otras enfermedades. Esto implica que la colonización desde el nacimiento será diferente dependiendo de si el recién nacido adquirió la microbiota característica de la piel de la madre al momento de nacer por medio de cesárea o si adquirió la microbiota del área genital e intestinal por medio del parto vaginal(6) (evento que repercutirá en el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus, Obesidad, Hipertensión), el patrón de lactancia materna, el entorno rural o urbano en que se críe, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, el uso de antibiótico, especialmente utilizados durante el parto y en la primera infancia (12). Un infante que nace por medio de un parto vaginal adquiere la microbiota específica de esta área dentro de la cual se mencionan distintas bacterias ácido-lácticas, como *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp.(34), así mismo un Neonato producto de una cesárea adquiere la microbiota característica de la piel materna ocasionando en él un estado de disbiosis, una mayor proporción de especies colonizadoras, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (34), con menor proporción de *Bacteroides* y *Bifidobacterias*. (35)

Un inadecuado desarrollo de nuestra microbiota digestiva durante los primeros meses de vida, el aumento del número de cesáreas, el abandono prematuro de la lactancia materna, el abuso de antibióticos, una dieta inadecuada o el proceso de envejecimiento nos puede llevar a un estado de disbiosis, generando un aumento en las especies

distintas a las habituales o una menor concentración de bacterias beneficiosas (12).

Se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedades alérgicas (asma, rinitis alérgica), inmunológicas (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca), metabólicas (diabetes mellitus tipo 1) y obesidad en niños nacidos vía cesárea, comparados con niños nacidos por parto vaginal. Esto relacionado con la forma en que se adquirió la microbiota por el recién nacido. (34) Un ejemplo que ilustra las funciones y la biodiversidad dentro de la microbiota es el *Streptococcus dentisani* el cual al prevenir la producción de ácidos bacterianos corrosivos para la dentina se considera como un factor protector para el desarrollo de caries.(12)

La colonización del aparato digestivo es un proceso esencial que depende de factores genéticos y ambientales, en este último se habla sobre la colonización tras el nacimiento y de la alimentación que recibimos los primeros 2 años de vida. En el momento del parto el intestino del recién nacido se coloniza por bacterias que adquiere de la madre y su entorno, los bebés alimentados con leche materna tienden a favorecer principalmente a las bifidobacterias, mientras que la alimentación con biberón tiende a presentar una población más heterogénea, hacia los dos años de edad se alcanza una mayor estabilidad en cuanto a la conformación de la microbiota ya que durante este periodo abarcado hasta la edad adulta se adquieren más bacterias las cuales se adaptan y restringen a nuestro organismo, durante esta etapa se ve un aumento de Firmicutes. El filo bacteriano

dominante en los estados de salud son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria con proteobacteria y verrucomicrobia, con la edad disminuyen los firmicutes y bifidobacterias y se aumentan bacteroidetes y proteobacteria(12).

Aunque variable otras fuentes determinan que en el adulto sano se encuentran aproximadamente 7 géneros en hasta un 80% de las pruebas realizadas y aproximadamente 2.8 en un 50%. En general se observa una relación de Firmicutes en un 50-70%, Bacteroidetes 10-30%, Proteobacteria 10% y Actinobacteria un 10%, compuestos principalmente por Bacteroides, Faecalibacterium, Parabacteroides, Eubacterium, Alistipes, Dialister, Streptococcus, Prevotella, Roseburia, Escherichia, Coprococcus, Veillonella, Oscilibacter, Ruminococcus, Clostridium, Bifidobacterium, Acidaminococcus, Erysipelotrichaceae, Burkholderiales, Turicibacter y Lactobacilos. (33)

En estudios previos se ha descrito la presencia de biomarcadores, los cuales reportan los cambios en la composición de la microbiota, lo que podría determinar la presencia y ausencia de especies bacterianas concretas (biomarcador de composición), y la presencia de metabolitos derivados de la actividad bacteriana (biomarcadores de funcionalidad). Siendo esto útil para encontrar una correlación con las alteraciones de la microbiota y la presencia de patologías. En algunos estudios se ha iniciado la relación de biomarcadores potenciales, aunque esto último sigue en estudio podría cambiar la forma en la que se hacen los diagnósticos en la psiquiatría y tomar el lugar de un estudio complementario

El microbioma interactúa con el sistema nervioso central a través de la modificación del sistema inmune, endocrino y la señalización de metabolitos, lo cual podría ejercer efectos clínicos en diferentes enfermedades mentales. Se ha descrito como la liberación de hormonas, está condicionada por la modulación de factores inflamatorios y la producción de precursores de neurotransmisores. (2) La asociación entre la dieta, y la prevalencia de síntomas depresivos se estableció recientemente, los estudios determinaron que una dieta nombrada como "insalubre" puede estar relacionada con el inicio de síntomas depresivos, y como su modificación puede reducir el riesgo de presentar un trastorno afectivo. (3)

El eje Microbiota-intestino-cerebro surge como parte de la evidencia de una comunicación bidireccional entre el cerebro y los cambios en la microbiota, este enlace permite controlar, por un lado, la función intestinal y, por otro, ligar los centros cognitivos y emocionales del cerebro con la función intestinal, por ello se aborda la posibilidad de modular la microbiota intestinal para hacer frente a algunos trastornos psiquiátricos. El sistema nervioso entérico (SNE) está constituido por dos plexos nerviosos que contienen más de cien millones de neuronas, los cuales liberan neurotransmisores y neuromoduladores, estableciendo así comunicación con el sistema nervioso central, que integra toda la información sensorial, motora y cognitiva. Todas las células efectoras de la función intestinal (epiteliales, del sistema inmunológico, neuronas entéricas y células del tejido muscular liso, entre otras) están en estrecho contacto y

bajo la influencia de la microbiota intestinal, la microbiota intestinal puede interactuar con el eje intestino-cerebro utilizando diversos mecanismos como la producción y degradación de neurotransmisores, la protección de la barrera intestinal, la modulación de las vías aferentes entéricas y del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal y la producción de diversos metabolitos. El cerebro, a su vez, puede afectar a la composición y función de la microbiota intestinal alterando la permeabilidad del intestino; de esa forma, los antígenos bacterianos podrían atravesar el epitelio y estimular una respuesta inmunológica en la mucosa. (42)

La interacción de sustancias psicoactivas y la microbiota intestinal se ha descrito en algunos estudios recientes en los cuales se ha mostrado un aumento en los genes de respuesta al estrés oxidativo y de reparación del ADN en el microbioma intestinal tratado con nicotina, así como cambios en el metaboloma en el microbioma intestinal en los cuales se encontró alteraciones en múltiples neurotransmisores como el glutamato y ácido gammaaminobutírico (8)

La marihuana o Cannabis sativa es una planta con propiedades psicoactivas, y la droga ilegal más consumida en el mundo. (15) Los receptores que median los efectos del cannabis son los receptores CB1, los cuales interactúan con las moléculas "marihuanas endógenas" o endocannabinoides. Los endocannabinoides son moléculas lipídicas que se producen en las neuronas para modular su actividad, entre los endocannabinoides más estudiados están la anandamida, la oleamida y el 2-araquidonil glicerol, que al interactuar con el receptor CB1, modifican el circuito de recompensa y generan placer a partir de

ciertas actividades cotidianas, como comer, beber agua, tener relaciones sexuales, así la sensación de placer que sentimos evocada por estímulos placenteros está mediada por los endocannabinoides y sus receptores. (15)

La principal sustancia encargada de los efectos psicoactivos del cannabis es el delta-9 tetrahidrocannabinol y su farmacocinética y farmacodinamia varía de acuerdo a su exposición al cuerpo; Después de la inhalación del humo de marihuana, el inicio de los efectos psicoactivos se produce rápidamente, los efectos máximos se producen de 15 a 30 minutos y duran hasta cuatro horas. Estos efectos reflejan las concentraciones plasmáticas de delta-9 tetrahidrocannabinol (THC). Aproximadamente 2 a 3 mg de THC inhalado es suficiente para producir efectos de drogas en un usuario primerizo. La biodisponibilidad pulmonar se muestra de 10-35% de una dosis inhalada y está determinada por la profundidad de la inhalación junto con la duración de la inhalación. En comparación con la inhalación, la ingesta de cannabis tiene un inicio retrasado de efectos psicoactivos que oscilan entre 30 minutos y tres horas. Los efectos clínicos pueden durar hasta 12 horas. El cannabis administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad baja (5-20 %) debido a la degradación química en el ácido gástrico y al metabolismo sustancial de primer paso en el hígado. En usuarios primerizos, los efectos psicotrópicos ocurren con 5 a 20 mg de THC ingerido. (14)

Las dosis inhaladas de 2 a 3 mg de delta-9 tetrahidrocannabinol y las dosis ingeridas de 5 a 20 mg alteran la atención, concentración, la memoria a corto plazo y el funcionamiento ejecutivo, pueden producirse efectos adversos más graves a dosis mayores (> 7,5 mg / m<sup>2</sup>

de THC) incluidas náuseas, hipotensión postural, delirio, ataques de pánico, ansiedad y mioclonías. La psicosis también se ha asociado con el uso de productos de marihuana concentrada de mayor potencia.(16)

Las anomalías neurológicas son más prominentes en los consumidores de cannabis incluyen ataxia, actividad motora excesiva y sin propósito de las extremidades (hipercinesia), letargo y coma prolongado, que pueden poner en peligro la vida, la intoxicación aguda por marihuana es una queja primaria inusual en los servicios de urgencias, los usuarios que acuden a atención médica tienen más probabilidades de tener hiperémesis o problemas de comportamiento (por ejemplo disforia o agitación) causados por efectos adversos del cannabis o emergencias médicas (Broncoespasmo o neumotórax) asociados con el método de inhalación. El dolor torácico con infarto de miocardio en adultos jóvenes sin historia previa de anomalías de la arteria coronaria también se ha descrito raramente. El tema de la causalidad no está claro, sin embargo, a la luz de la frecuencia del consumo de cannabis en la población general y la presencia de aterosclerosis no sospechada u otra afección cardíaca en algunos de estos pacientes.

(17)

El uso de cannabis entre la población mexicana ha aumentado exponencialmente en los últimos años, disminuyendo así el inicio de la edad de consumo, más de 7 millones de mexicanos de entre 18 y 65 años refieren haberla consumido alguna vez, siendo esto el 3.3% de la población adulta, un 5.3% de los adolescentes entre 12 y 17 años la han probado, siendo este número mucho menor en el 2011 el cual era de tan solo el 2.4%(4)

Su legalización en otros países y la normalización de su uso da una imagen pública de seguridad para el usuario, en regiones con disponibilidad de marihuana medicinal, el desvío de drogas de los usuarios registrados también puede fomentar el abuso de adolescentes, (13) sin embargo en múltiples estudios se ha reportado la presencia de numerosos genes provenientes de bacilos Gram negativos y hongos patógenos que contaminan las hojas de mariguana, incluso se han encontrado no solo material genético sino organismos viables, capaces de crecer en medios de cultivo(5), por lo que su consumo puede estar ligado no solo al efecto directo sobre el sistema nervioso central sino un alteración sobre el microbioma.

En un estudio realizado en el 2016 donde se evaluó por medio de plataformas de cultivo y por PCR, 15 muestras de Cannabis medicinal para cuantificar ADN microbiano, siendo todas las muestras sometidas a análisis metagenómico y secuenciación para enumerar las bacterias y hongos presentes, se encontró en estas sustancias de venta al público, varias especies de hongos y bacterias patógenas y tóxicas en proporciones de >5% entre ellas se reportó *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ralstonia pickettii*, *Salmonella entérica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus ostianus*, *Aspergillus sydowii*, *Penicillium citrinum*, *Penicillium steckii* y *Clostridium botulinum*. (9), usualmente los cultivos utilizados como pruebas para la seguridad alimentaria dirigidas a la detección de patógenos y bacterias, no detectan estos microorganismos, (10)

La esquizofrenia es uno de los trastornos médicos más incapacitantes, caracterizada por la presencia de sintomatología positiva, negativa y

alteraciones cognitivas, usualmente se asocia con aislamiento social, y una pobre funcionalidad laboral, siendo su prevalencia del 1% en la población mundial, y su incidencia de 1.5% por 10,000 personas, con una edad de inicio entre los 18 y 25 años para los hombre y 25 a 35 años para las mujeres, ambos con un mal pronóstico.

En estudios epidemiológicos se ha relacionado el uso de cannabis como factor de riesgo para el desarrollo de psicosis. Una infusión de delta-9-tetrahidrocannabinol produce datos similares a síntomas psicóticos en personas con y sin esquizofrenia. El uso de cannabis aumenta de 2 a 3 veces la prevalencia de esquizofrenia comparado con los no consumidores, esta asociación es mayor cuando el inicio de su consumo se desarrolla en edades tempranas, así como un consumo más intenso, y el consumo de cannabis con un alto contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol, aunque el mecanismo de su desarrollo aún no está claro. (11) En un estudio en el reino unido realizado entre el 2005 y el 2011 se evaluó un total de 410 pacientes y 370 controles en el cual se escribió un riesgo tres veces mayor a presentar un trastorno psicótico en consumidores de cannabis de alta potencia, en comparación con los no consumidores.(20) Las alteraciones en el sistema dopaminergico y gabaergico podría modificar el proceso de maduración en el cerebro de los adolescentes, en el cual el sistema endocanabinoide modera este proceso. (26) En algunos estudios se han determinado anormalidades en el ligando anandamida, en pacientes con esquizofrenia, así como disminución del volumen cortical en áreas donde el receptor CB1, esta presente, lo que podría sugerir la posible influencia del sistema endocanabinoide (30). En los pacientes con esquizofrenia que presentan consumo de cannabis se ha encontrado

alteraciones cognitivas en específico en los dominios de memoria y aprendizaje, esto se contempla sobre todo en personas con polimorfismos del gen COMT, el cual tiene impacto en funciones como la atención sostenida. Sin embargo Large y Nielssen han evidenciado que el consumo de cannabis puede ser un factor de conservación de las funciones cognitivas en usuarios con esquizofrenia. (27) Otro punto contradictorio es sobre los estudios realizados en esta población donde se mide la función social a través de su cognición social, se ha reportado un mejor reconocimiento facial de emociones y de la identidad en usuarios con historial de consumo de cannabis, aunque otros estudios reportan que la cognición social mejora posterior a la suspensión del consumo de esta sustancia. Sin embargo los efectos de esta sustancia aún no están definidos en esta población. (28)

Esta relación de psicosis y el consumo de cannabis se continúa de manera directa en los múltiples estudios que investigan su asociación, se ha descrito desde hace varios años como los pacientes diagnosticados con esquizofrenia podrían tener una vulnerabilidad previa al inicio de sus síntomas por los efectos de refuerzo de las sustancias psicoactivas. Otras hipótesis refieren que los pacientes continúan con el consumo de sustancias psicoactivas posterior al inicio de la sintomatología nombrada como negativa y positiva ya que se automedican para disminuir la intensidad de estos síntomas, si bien los síntomas positivos de la esquizofrenia pueden aumentar la liberación de dopamina, esto impacta directamente sobre el circuito de recompensa en pacientes con marcados síntomas negativos como o son la abulia y la apatía. (25)

La asociación entre la dieta, y la prevalencia de síntomas depresivos se estableció recientemente, los estudios determinaron que una dieta nombrada como "insalubre" puede estar relacionada con el inicio de síntomas depresivos, y como su modificación puede reducir el riesgo de presentar un trastorno afectivo. (3)

En un estudio realizado en humanos, se administraron durante un periodo de seis semanas una suplementación con probióticos en pacientes con trastornos intestinales (en su mayoría Síndrome de colon irritable) dando como resultado una disminución de las quejas de síntomas depresivos asociadas con la enfermedad intestinal, que se relacionó con una disminución de la reactividad límbica del cerebro a los estímulos emocionales negativos. (36) Ya se ha mencionado que los sujetos sanos exhiben una composición del microbioma intestinal diferente en comparación con las personas que padecen depresión, por lo que los probióticos solo podrían tener efectos sobre las áreas neuronales donde se expresa la emoción y la cognición si los sujetos están clínicamente afectados u obtienen una puntuación alta en los cuestionarios diagnósticos, lo que sugiere efectos beneficiosos limitados de los probióticos en el estado de ánimo y neurocognición en individuos sanos(36). La inducción de colitis experimental en ratones con dextrano-dodecilisulfato (DSS) se asoció con conductas de ansiedad y déficits cognitivos, que fueron prevenidos con el uso profiláctico de probiótico (Lactobacillus rhamnosus R0011 y Lactobacillus helveticus R0052), lo que sugiere la participación de la microbiota intestinal en alteraciones conductuales asociadas con inflamación intestinal (39).

La interacción de sustancias psicoactivas y la microbiota intestinal se ha descrito en algunos estudios recientes en los cuales se ha mostrado un aumento en los genes de respuesta al estrés oxidativo y de reparación del ADN en el microbioma intestinal tratado con nicotina, así como cambios en el metaboloma en el microbioma intestinal en los cuales se encontró alteraciones en múltiples neurotransmisores como el glutamato y ácido gammaaminobutírico (8)

En un estudio publicado en el 2019 se determinó que los usuarios con el diagnóstico de esquizofrenia, con y sin tratamiento, presentan alteraciones en la diversidad de la microbiota, encontrándose un mayor número de bacterias como Veillonellaceae, Prevotellaceae, Bacteroidaceae, y Coriobacteriaceae, determinando así la influencia de la microbiota sobre las funciones neuroquímicas y neurológica. Sin embargo se determinó que la presencia de Veillonellaceae era inversamente proporcional a la puntuación del cuestionario de PANSS, las bacterias que se encontraron con una correlación positiva con la puntuación del PANSS fueron: Bacteroidaceae, Streptococcaceae y Lachnospiraceae, otras desviaciones importantes que se dieron al comparar la microbiota de usuarios con esquizofrenia y sujetos sanos fue en las bacterias Aerococcaceae, Bifidobacteriaceae, Brucellaceae, Pasteurellaceae, y Rikenellaceae. (24)

La utilización de marcadores para especies bacterianas específicas mostraron la disminución del número de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*) en niños de 3 y 6 meses lo cual predijo el diagnóstico a futuro de TDAH o del síndrome de Asperger. La

disminución de la abundancia de Bifidobacterium en la primera infancia frente al aumento de la abundancia en la edad adulta temprana podría reflejar un retraso en la maduración del microbioma intestinal en el TDAH, (ya que se sabe que Bifidobacterium disminuye con la edad). Esto se determina por el aumento en la función de la enzima CDT por las bifidobacterium, induciendo al aumento de la producción de fenilalanina. La función de CDT se correlaciona de manera negativa con la respuesta del estriado ventral durante la anticipación ante la recompensa (41).

### **Justificación**

En estudios recientes se ha determinado que el microbioma intestinal de los consumidores de cannabis podría estar en contacto con genes de microorganismos provenientes de la planta de marihuana entre ellos se han descrito múltiples genes de bacilos Gram negativos y hongos patógenos por lo que esta interacción podría conllevar a la alteración de las funciones fisiológicas reguladas por la microbiota. Por esto y su relación directa con el desarrollo de trastornos psiquiátricos se considera que es imperativo su estudio para determinar una relación entre el consumo de cannabis y el microbioma en pacientes con esquizofrenia.

### **Planeamiento del problema**

Múltiples factores interactúan con la conformación del microbioma, este ámbito se encuentra en estudio actualmente pero se han determinado factores externos que tienen un efecto sobre el mismo como el uso de tabaco y otras sustancias. El uso de cannabis se ha

relacionado ampliamente como facilitador en el inicio de la esquizofrenia, pero sería imperativo determinar si este efecto está relacionado con la modificación en la microbioma del paciente. Por lo que se analizó si existe una relación entre el consumo de cannabis y el microbioma de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia que se encuentran en el servicio de hospitalización continua del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" desde el mes de Abril 2019 hasta el mes de Abril 2020.

### **Pregunta de investigación**

¿Existe una correlación entre el uso de cannabis y el microbioma en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

### **Objetivos**

General: Encontrar una relación entre consumo de cannabis y el microbioma en pacientes con esquizofrenia

### **Hipótesis:**

H1 Existe una correlación entre el consumo de cannabis y el microbioma de pacientes con esquizofrenia

H0 No existe una correlación entre el consumo de cannabis y el microbioma de pacientes con esquizofrenia

### **Variables:**

Dependiente: características del microbioma

Independiente: Cannabis

**Muestreo:**

No probabilístico, por conveniencia

**Sujetos:**

24 Pacientes hospitalizados en el 2do y 5to piso del hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" con diagnóstico de esquizofrenia, que aceptaron participar en el protocolo de estudio.

**Criterios de selección:****Criterios de Inclusión:**

- o Pacientes de nacionalidad mexicana con padres de nacionalidad mexicana.
- o Pacientes en edad entre 18 y 59 años.
- o Pacientes hospitalizados en el 2do y 5to piso del hospital "Fray Bernardino Álvarez".
- o Paciente con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM 5

**Criterios de exclusión**

- o Pacientes que se rehusaron a participar en el estudio
- o Pacientes que hayan fueron expuestos a una colonoscopia o endoscopia
- o Pacientes que con comorbilidades gastrointestinal
- o Uso de sustancias dentro de los 6 meses previos como glucocorticoides, probióticos, inhalantes, citosinas, agentes biológicos

**Tipo de estudio:**

Transversal, correlacionar.

### **Instrumentos de medición:**

**CAST:** Fue elaborada por el Centro Francés para el Monitoreo de Toxicomanías en 2002 (cf. Legleye et al., 2009; Legleye, Piotek y Kraus, 2011). Consta de seis preguntas que se contestan en una escala tipo Likert de cinco opciones, mismas que van de "Nunca" a "Muy frecuentemente". Las preguntas evalúan las experiencias del sujeto con el cannabis durante los últimos doce meses. CAST ha mostrado propiedades psicométricas aceptables, tanto en poblaciones clínicas como abiertas la cual cuenta con un  $\alpha$  de Cronbach de 0,7, se utilizó en un estudio titulado PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA ESCALA BIS/BAS EN UNA MUESTRA DE ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS MEXICANOS en el 2016 en 669 estudiantes universitarios de la ciudad de México. Las primeras 2 opciones "nunca" y "rara vez" tienen un valor de 0 puntos y el resto de las opciones "de vez en cuando", "a menudo", "muy a menudo" tiene un valor de 1 punto cada una, lo que estratifica a los sujetos según su puntaje, clasificándolos de acuerdo a su riesgo de presentar problemas con el uso de cannabis como: "bajo riesgo" (0 y 1 puntos), de "riesgo moderado" (2 y 3 puntos) y de "alto riesgo" (4 a 6 puntos). En su versión completa (CAST-f), la puntuación total es la suma de la puntuación en cada ítem, proporcionando un rango de 0 a 24, 7-8 abuso o adicción moderada, 9 o mas riesgo de dependencia a cannabis. En el estudio de Cuenca-Royo se observó que esta versión completa ofrece más información y presenta mejor validez de criterio que la versión binaria propuesta por los autores originales(6) (21) (22)

**PANSS:** La Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia. Numerosos estudios han analizado la estructura factorial de esta escala, y han propuesto la existencia de cinco factores: negativo, positivo, excitación, ansiedad/depresión y desorganización (o cognitivo). Este último factor se ha relacionado con pruebas neuropsicológicas con la finalidad de analizar su utilidad como medida del rendimiento cognitivo en esquizofrenia, aunque no se han obtenido resultados concluyentes.

#### **Procedimiento:**

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. El protocolo se evaluó y aprobó por parte del comité de ética del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" según la declaración de Helsinki. Una vez firmados los consentimientos por los pacientes, se aplicaron las escalas para evaluar los síntomas positivos y negativos de la enfermedad (PANSS). Adicionalmente se le aplicó a los pacientes el cuestionario Diapad (Pato et al., 2013), para recopilar información general, incluida la edad, el sexo, la raza, la estatura, el peso, el historial de toma de medicamentos. Posteriormente se realizó la escala CAST la cual es una escala de cribado de consumo de cannabis.

Posteriormente se les pidió una muestra de sangre periférica y de heces fecales que se trasladarán al Instituto Nacional de Medicina Genómica para su procesamiento y análisis.

La aplicación de las escalas y la toma de muestras se realizó en el 2do y 5to piso del servicio de hospitalización continua del Hospital

Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" entre el mes de abril del 2019 y abril del 2020.

### **Consideraciones éticas:**

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki (Brasil, octubre 2013). Así mismo, se sometió a evaluación y autorización del comité de ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica. La codificación de las muestras (material de voluntarios/pacientes con el que se trabajará en esta propuesta), es "anonimizada", asignándoles un código a la muestra y un número en una base de datos y, guardando los datos personales y clínicos del paciente, en otra base de datos.

### **Bioseguridad:**

En el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" el riesgo es mínimo, dentro de las escalas existen preguntas que pudieron causar incomodidad, sin embargo los participantes no estuvieron obligados a contestar si no lo deseaban.

*En el INMEGEN* el riesgo es mínimo. El riesgo es ocupacional con la sangre durante la extracción del extracto de metabolitos. El personal técnico encargado estuvo en riesgo en cuanto a la posibilidad de transmitir patógenos sanguíneos (virus de la hepatitis HBV, HCV, HDV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, etc. Por lo tanto, la identificación, separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición

final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos se realizó de acuerdo a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002:

El personal involucrado en el manejo de las muestras de sangre siguió las normas de bioseguridad de materiales potencialmente infecciosos incluyendo: Barreras físicas de protección (guantes de látex, bata, lentes de seguridad), procedimientos aprobados de eliminación de material potencialmente infeccioso, incluyendo el uso de contenedores rígidos para punzocortantes y bolsas rojas etiquetadas como "riesgo biológico"

### **Resultados:**

Se tomaron muestras de sangre y heces de 24 usuarios, en un rango de edades de 18 a 59 años, siendo 16 sujetos masculinos y 8 femeninos, del total de evaluados 10 de ellos consumieron cannabis en el último año y se les realizó el test CAST para valorar el riesgo de abuso o dependencia cannabis.

El 33.3% de los usuarios completaron la educación media superior, el 29.2% completo la educación secundaria, el 25.0% presentó una educación media superior incompleta, el 8.3% de los usuarios tenían una licenciatura, y el 4.2% tenían una licenciatura incompleta.

El 37.5% de los usuarios tenían sobrepeso de acuerdo a su IMC, el 16.6% de los pacientes tenían algún grado de obesidad.

De los usuarios evaluados, el 3.57% de ellos presentaron como tratamiento farmacológico la combinación de antipsicóticos y benzodiacepinas, el 12.5% tenían un tratamiento a base del conjunto

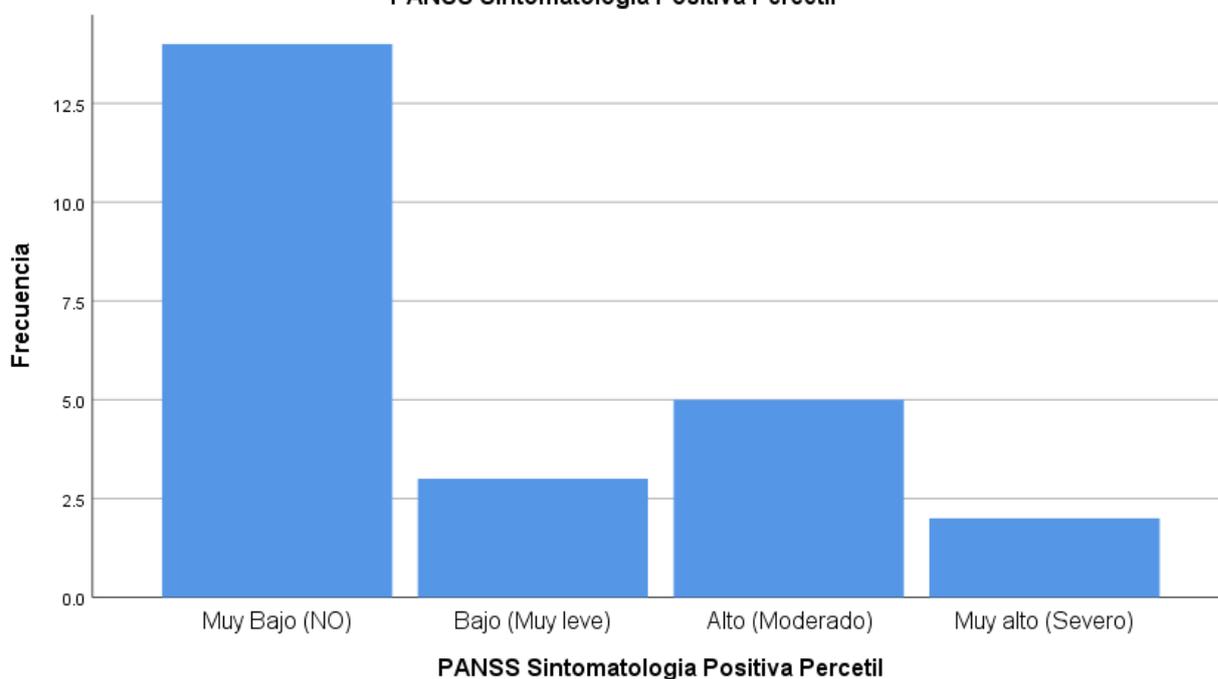
de benzodiazepinas, antipsicóticos y anticomociales, 8.3% con benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos, 4.2% con benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos, 4.2% con antipsicóticos y anticolinérgicos, 4.2% con antipsicóticos, anticolinérgicos y anticomociales, 8.3% con antipsicóticos y anticomociales, 12.5% antipsicóticas y antidepresivos, 4.2% con antipsicóticos y antipsicóticos de depósito, 4.2% con antipsicóticos anticolinérgicos y antidepresivos.

El 58.3% de los usuarios arrojaron un puntaje "Muy bajo" en la sintomatología positiva evaluada por el cuestionario PANSS, el 12.5% los usuarios presentaron un puntaje "Bajo" de acuerdo con el percentil de la sintomatología positiva, el 20.8% se encontraba dentro del percentil "Alto" de sintomatología positiva y el 8.3% en "Muy alto". El 33.3% de los usuarios presentaron un puntaje "Muy bajo" en el percentil de sintomatología negativa del cuestionario de PANSS, otro 33.3% tuvo un puntaje "Bajo" y un 7% "Leve" y el 1% de los usuarios reportaron un puntaje "Muy alto" dentro del percentil de sintomatología negativa del cuestionario de PANSS. El 41.7% tuvo un puntaje "Muy bajo" en el percentil de sintomatología general del cuestionario PANSS, 12.5% reporta un puntaje "Bajo", 20.8% reporta un puntaje "Medio", 16.7% tiene un puntaje Alto y el 8.3% tiene un puntaje "Muy alto".

### PANSS Sintomatología Positiva Percentil

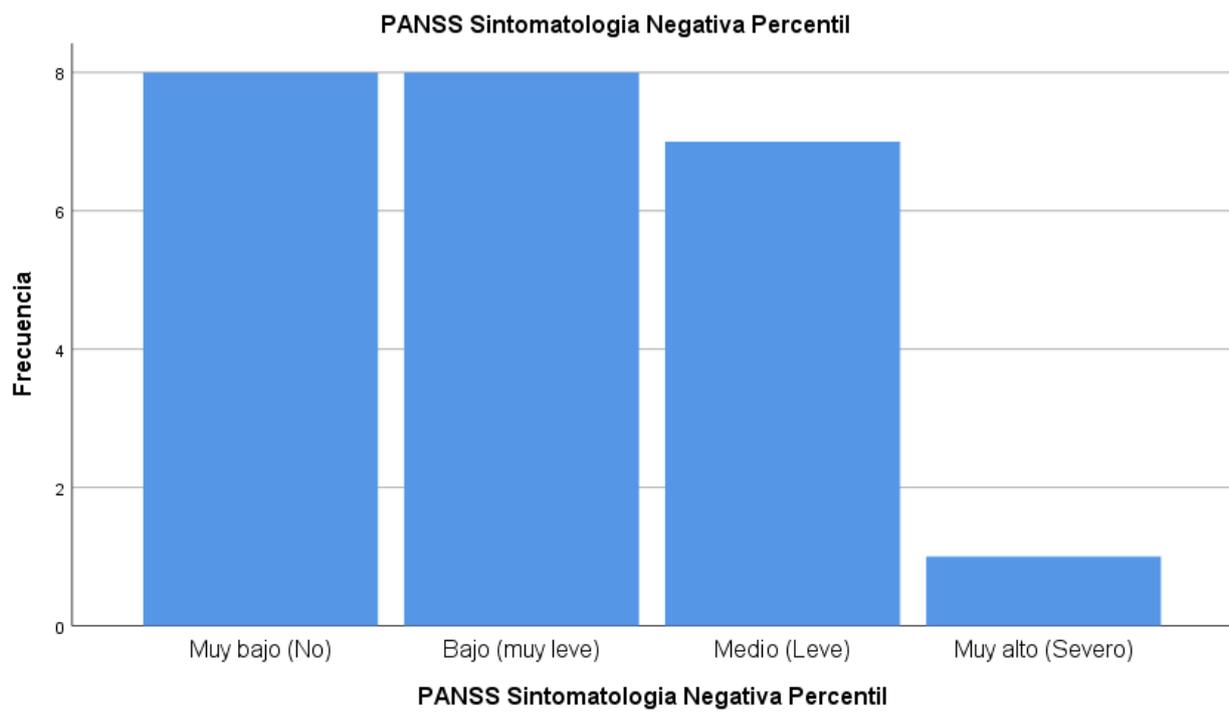
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Muy Bajo (NO)	14	58.3
	Bajo (Muy leve)	3	12.5
	Alto (Moderado)	5	20.8
	Muy alto (Severo)	2	8.3
	Total	24	100.0

### PANSS Sintomatología Positiva Percetil



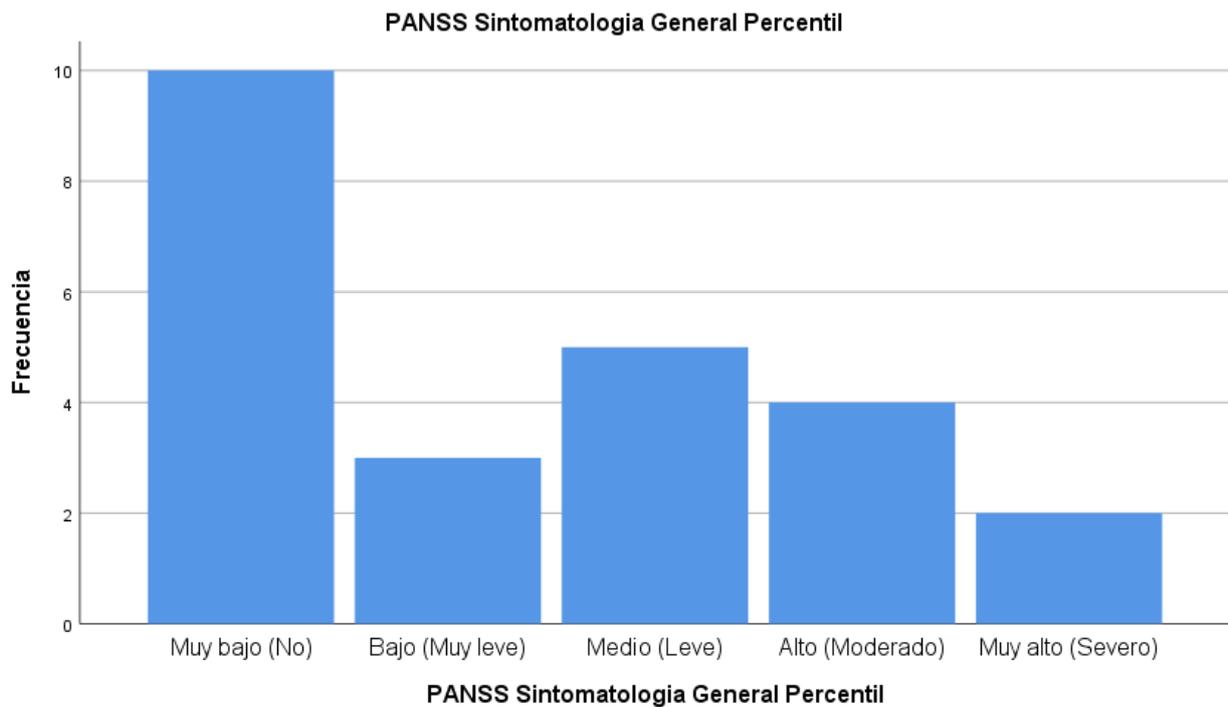
### PANSS Sintomatología Negativa Percentil

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Muy bajo (No)	8	33.3
	Bajo (muy leve)	8	33.3
	Medio (Leve)	7	29.2
	Muy alto (Severo)	1	4.2
	Total	24	100.0



**PANSS Sintomatología General Percentil**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Muy bajo (No)	10	41.7
	Bajo (Muy leve)	3	12.5
	Medio (Leve)	5	20.8
	Alto (Moderado)	4	16.7
	Muy alto (Severo)	2	8.3
	Total	24	100.0



Dentro de la evaluación de los usuarios con el cuestionario de CAST el cual evalúa el riesgo de presentar abuso o dependencia del consumo de cannabis, de los 24 sujetos, solo 10 de ellos consumieron cannabis en el último año, el 4.2% de los usuarios evaluados tuvieron riesgo de abuso de cannabis y el 25.1% de los usuarios obtuvieron puntajes que reportan riesgo de dependencia a cannabis, el cual es el 60% de los usuarios que consumieron cannabis en el último año.

**CAST puntuación total**

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 0	14	58.3
2	1	4.2
5	1	4.2
6	1	4.2
8	1	4.2
9	1	4.2
13	1	4.2
14	2	8.3
15	1	4.2
16	1	4.2
Total	24	100.0

Desglosando las seis preguntas del cuestionario, la primera ¿has fumado cannabis antes del medio día?, el 40% de los usuarios que fumaron cannabis en el último año contestaron, "bastante a menudo", en la segunda pregunta ¿Has fumado cannabis estando solo/a? el 40% de los usuarios contestaron "bastante a menudo", en la tercera pregunta ¿Has tenido problemas de memoria al fumar cannabis? El 40% contestó "raramente" y el 50% reportan "Nunca", en la cuarta pregunta ¿te han dicho los amigos o miembros de tu familia que deberías disminuir el consumo de cannabis?, el 40% contestaron "raramente" y el 30% "bastante a menudo", en la quinta pregunta "Has intentado reducir o dejar de consumir cannabis sin conseguirlo? El 30% contestaron de vez en cuando, y el 70% reportaron "Nunca", en la sexta pregunta ¿Has tenido problemas debido al consumo de cannabis? El 80% contestó "Nunca", el 20% contestaron entre "Raramente" y "Bastante a menudo".

Al comparar la presencia de consumo de cannabis en usuarios con esquizofrenia encontramos que el 50% de los usuarios que consumieron cannabis en el último año contaban con puntuaciones bajas en la escala de sintomatología positiva, negativa y general del cuestionario estructurado de PANSS. El 50% de los usuarios que consumieron cannabis en el último año, estaban dentro del percentil 5 de sintomatología positiva y negativa del cuestionario PANSS y el 40% está dentro del percentil 5 de sintomatología general del cuestionario PANSS.

Debido a la pandemia de COVID-19 solo se obtuvieron los resultados de 7 de las 24 muestras procesadas, por lo que los resultados que se presentan son solo los de estos 7 sujetos, en el futuro se espera poder complementar esta investigación con el análisis del resultado del resto de las muestras obtenidas.

Los resultados taxonómicos de las muestras de los primeros 7 usuarios fueron:

Usuario 00, masculino de 20 años, con bachillerato incompleto, IMC 22.9 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico y anticomicial. El paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en nivel muy bajo (25), síntomas negativos de nivel bajo (26) y síntomas generales de nivel medio o leve (38). Conto con un puntaje total en CAST de 13 puntos.

En cuanto a grupos taxonómicos, se observó un porcentaje de Firmicutes del 43.09%, Bacteroidetes 47.58%, Proteobacteria 4.5 %, Actinobacteria 3.3% y otros 1.4%. Compuesto principalmente por las familias de Lachnospiraceae y Ruminococacceae en un porcentaje de 19.93% y 16.20% respectivamente, Prevotellaceae 42.23% y Bifidobacteriaceae 3.14%. En cuanto a géneros Prevotella 42.232%, Roseburia 3.02%, Ruminococcus 3.46%, Bacteroides 2.5%, Faecalibacterium 5.155%, Clostridium 6.2%, Alistipes 0.35%, Barnesiella 0.45%, Dorea 0.55%, Streptococos 0.35%, y Bifidobacterium 3.14%.

Usuario 01, masculino de 31 años, con bachillerato incompleto, IMC 24.10 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico, anticomicial y antidepresivo. El

paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en nivel muy bajo (25), síntomas negativos en nivel muy bajo/no (16), y síntomas generales de nivel medio o leve (38), cuenta con un puntaje de 8 en el test de CAST.

Los grupos taxonómicos, se encuentra el phylum Firmicutes en un 52.30%, Bacteroidetes en 41.13%, Proteobacteria 1.48%, Actinobacteria 1.42%, Lentiferae 1.24% y otros 2.41%. La microbiota se encuentra principalmente compuesta por las familias de Lachnospiraceae 21.98%, Ruminococcaceae 15.36%, Prevotellaceae 32.31%, Veillonellaceae 3.88%, Erysipelotrichaceae 2.66%, bifidobacteraceae 1.97%, Victivallaceae 1.24%, Odoribacteraceae 0.48%, streptococcaceae 0.10% Coriobacteriaceae 0.32%, Enterobacteriaceae 0.34%. Algunos géneros relevantes como Prevotella 30.01%, Clostridium 4.54%, Ruminococcus 7.03%, Roseburia 5.06%, Faecalibacterium 1.97%, Alistipes 0.83%, Bifidobacterium 1.05%, Dorea 1.76%, Selenomonas 3.31% y Odoribacter 0.24%.

Usuario 02, masculino de 25 años, con secundaria, IMC 19.70 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiazepina, antipsicótico y antidepresivo. El paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en nivel muy bajo (25), síntomas negativos de nivel muy bajo (23) y síntomas generales de nivel medio alto o moderado (54). Contó con un puntaje total en CAST de 16 puntos.

Los grupos taxonómicos, se encuentra el phylum Firmicutes en un 53.58%, Bacteroidetes en un 36.69%, Proteobacteria 3.75%, Actinobacteria 0.372%, Lentisphaerae 1.085% y otros 1.51%. La microbiota se encuentra principalmente compuesta por las familias de

Prevotellaceae 27.2%, Ruminococcaceae 21.24%, Bacteroidaceae 1.30%, Veillonellaceae 3.22%, Erysipelotrichaceae 3.16%, Paraprevotellaceae 2.51%, Enterobacteriaceae 0.837%, Victivallaceae 1.085%, Peptostreptococcaceae 1.519%, Desulfovibrionaceae 0.186%, Oxalobacteraceae 2.48%. Algunos géneros relevantes como Prevotella 27.25%, Bacteroides 1.302%, Clostridium 5.51%, Ruminococcus 7.87%, Roseburia 5.17%, Faecalibacterium 2.41%.

Usuario 04, femenino de 26 años, con escolaridad secundaria, IMC 25.9 (Sobrepeso), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico y antimicótico. La paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en nivel muy bajo/no (18), síntomas negativos en nivel bajo/muy leve (24), y síntomas generales de nivel bajo o muy leve (43). El sujeto 04 contó un puntaje total en CAST de 4 puntos.

Cuenta con Firmicutes en 56.87%, Bacteroidetes 34.78%, Proteobacterias 2.9%, Actinobacteria 3.49%, Spirochaetes 0.43%, otros 1.44%. En cuanto a familias se observa una distribución con Prevotellaceae 21.88%, Lachnospiraceae 22.36%, Ruminococcaceae 11.97%, Veillonellaceae 1.2%, Erysipelotrichaceae 4.7%, Paraprevotellaceae 3.43%, Coriobacteriaceae 1.75%, Bifidobacteriaceae 1.48%, Odoribacteraceae 0.17%, Streptococcaceae 0.72%, Comamonadaceae 2.03%, Clostridiaceae 0.95%, Lactobacillaceae 0.40%, Campylobacteraceae 0.03%. Algunos géneros importantes son Prevotella 26.34%, Clostridium 3.6%, Ruminococcus 2.46%, Roseburia 4.48%, Faecalibacterium 2.38%, Barnesiella 0.59%, Succinispira 0.89%.

Bifidobacterium 1.48, Catenibacterium 1.73%, Dorea 1.05%, Streptococos 0.72%, Eubacterium 0.97%.

Usuario 05, femenino de 53 años, con obesidad grado I, con Bachillerato terminado. Cuenta con tratamiento a base de Antipsicótico, benzodiacepina y anticomicial. Cuenta con estala PANSS con resultado en síntomas positivos de nivel muy bajo (19), negativos de nivel bajo (19) y generales de nivel muy bajo (36). El sujeto 05 no consumió cannabis en el ultimo año

Se clasificó su microbiota con los siguientes resultados: Firmicutes en un 54.52%, Bacteroidetes 28.42%, Proteobacterias 7.28%, Actinobacteria en un 2.64%, Lentiphaerae 1.58% y otras en 5.48%. Por familias se observaron Lachnospiraceae 8.18%, Ruminococcaceae 29.62%, Prevotellaceae 0.93%, Bacteroidaceae 8.18%, Rikenellaceae 8.36%, Erysipelotrichaceae 0.77%, Paraprevotellaceae 0.80%, Coriobacteriaceae 1.15%, Enterobacteriaceae 2.51%, Bifidobacteriaceae 1.25%, Victivallaceae 1.58%, Odoribacteraceae 2.33%, Streptococcaceae 1.11%. En cuanto a género se encontraron Prevotella 0.93%, Bacteroides 8.18%, Clostridium 4.78%, Ruminococos 1.47%, Fecalibacterium 1.58%, Alistipes 8.36%, Sporobacter 2.41%, Barnesiella 1.25%, Bifidobacterium 1.25%, Victivallis 1.58%, Streptococos 1.11%, Desulfovibrio 1.24%, Odoribacter 0.59%, Butyricimonas 1.74%.

Usuario 06, masculino de 19 años, con bachillerato trunco, IMC con peso normal. Cuenta con tratamiento a base de antipsicótico y anticolinérgico. Se realizó PANNS con resultado en sintomatología

positiva en nivel alto (35) sintomatología negativa medio (28) y general muy alto (77). El sujeto 06 no consumió cannabis en el último año

Se encontraron Firmicutes en un 54.28%, Bacteroidetes 27.24%, Proteobacteria 5.60%, Actinobacteria 3.20%, Lentiphaerae 2.46%, otros 7.19%. A nivel de familia se encontraron Lachnospiraceae 9.17%, Ruminococcaceae 32.06%, Prevotellaceae 0.96%, Bacteroidaceae 8.51%, Rikenellaceae 7.19%, Veillonellaceae 0.19%, Barnesiellaceae 2.03%, Coriobacteriaceae 1.75%, Enterobacteriaceae 1.68%, Bifidobacteriaceae 1.08%, Victivallaceae 2.46%, Porphyromonadaceae 1.5%, Odorinobacteraceae 1.59%, Peptostreptococcaceae 0.998%, Streptococcaceae 0.87%. Entre los cuales se encuentran los géneros Prevotella 0.96%, Bacteroides 8.51%, Clostridium 4.73%, Ruminococcus 1.71%, Faecalibacterium 1.5%, Alistipes 7.19%, Sporobacter 3.67%, Barnesiella 2.03%, Bifidobacterium 1.08%, Vicivallis 2.04%, Streptococcus 0.80%, Desulfovibrio 0.82%, Collinsella 0.73%, Clostridium 0.05%, Odoribacter 0.73%, Coriobacterium 0.21%.

Usuario 07, femenino de 59 años, con bachillerato terminado. Cuenta con IMC de peso normal. En tratamiento con antipsicótico y anticomicial. Se reportó resultado en PANSS con sintomatología positiva con nivel alto (39) , sintomatología negativa con nivel bajo (29) y general de nivel alto (59). El sujeto 07 no consumió cannabis en el último año.

En el usuario 07, se encontró un 57.33% de Firmicutes, 19.87% Bacteroidetes, 3.27% Proteobacteria, Actinobacteria 4.5%, Cyanobacteria 0.74% y otras no clasificadas en un 14.19%. En el caso

se encontraron las familias Lachnospiraceae 15.81%, Ruminococcaceae 16.24%, Prevotellaceae 10.35%, Bacteroidaceae 3.8%, Rikenellaceae 0.37%, Veillonellaceae 2.77%, Erysipelotrichaceae 1.16%, Paraprevotellaceae 1.06%, Barnesiellaceae 1.28%, Enterobacteraceae 1.74%, Bifidobacteriaceae 0.273%, Porphyromonadaceae 1.51%, Peptostreptococcaceae 0.22%, Desulfovibrionaceae 0.32%, Streptococcaceae 1.88%, Oxalobacteraceae 0.37%, Clostridiaceae 0.52%, Pasteurellaceae 0.22%, Lactobacillaceae 0.66%, 0.07%. Entre los géneros que se observan se encuentran Prevotella 10.31%, Roseburia 4.36%, Ruminococcus 0.94%, Bacteroides 3.64%, Faecalibacterium 2.30%, Clostridium 3.23%, Succinispira 1.48%, Bifidobacterium 0.27%, Alistipes 0.36%, Paraprevotella 0.79%, Streptococcus 1.88%, Barnesiella 1.28%, Lactobacillus 0.66%.

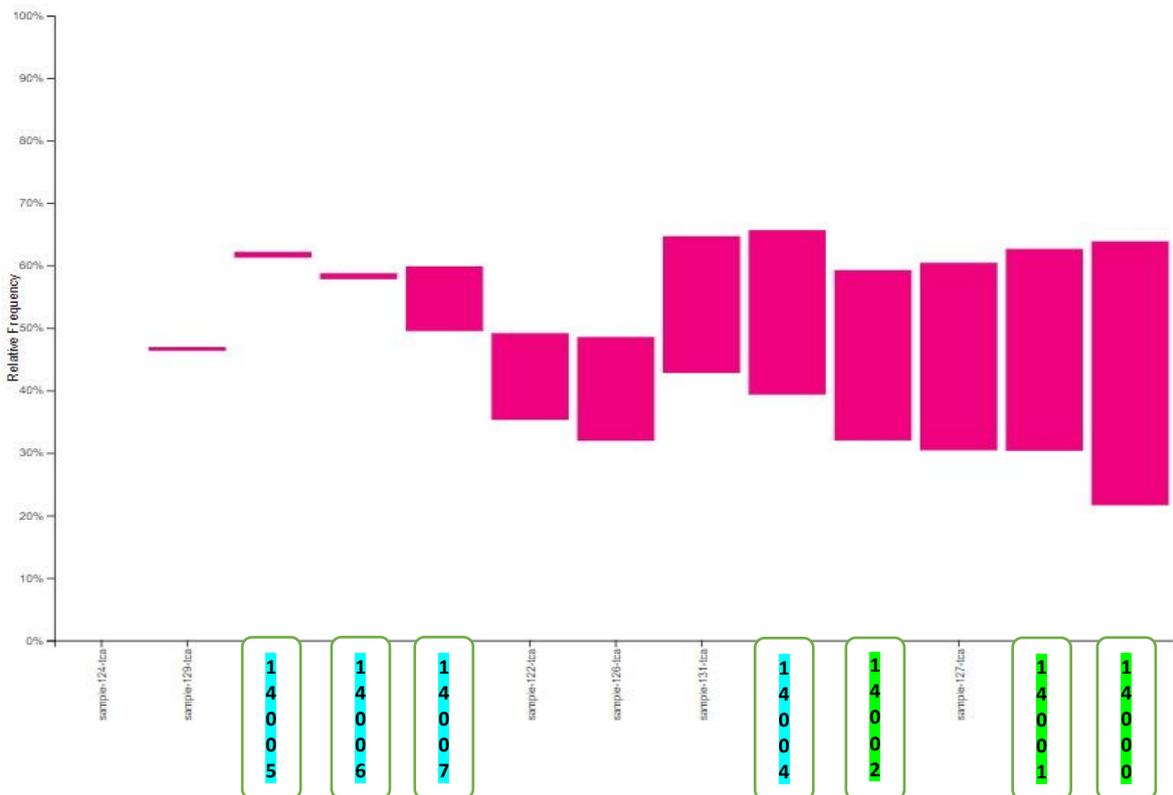
### **Discusión**

En reportes de estudios ya citados sobre el estudio del microbioma en sujetos con el diagnóstico de esquizofrenia se consideró que entre los cambios taxonómicos de la microbiota de estos pacientes comparada con controles sanos, la alteración de grupos puntuales de bacterias podría funcionar como un biomarcador para este padecimiento, entre los grupos de bacterias citados en el artículo, The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice de Zheng P y cols(25), publicado en enero del 2019 se remarcó la alteración en la presencia de bacterias como Prevotellaceae, Veillonellaceae, Coriobacteriaceae y Bacteroidaceae, la disminución de la presencia de Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Enterobacteriaceae y Norank, así

como la alteración en la presencia de Rikenellaceae, Bifidobacteriaceae, Brucellaceae y Aerococcaceae.

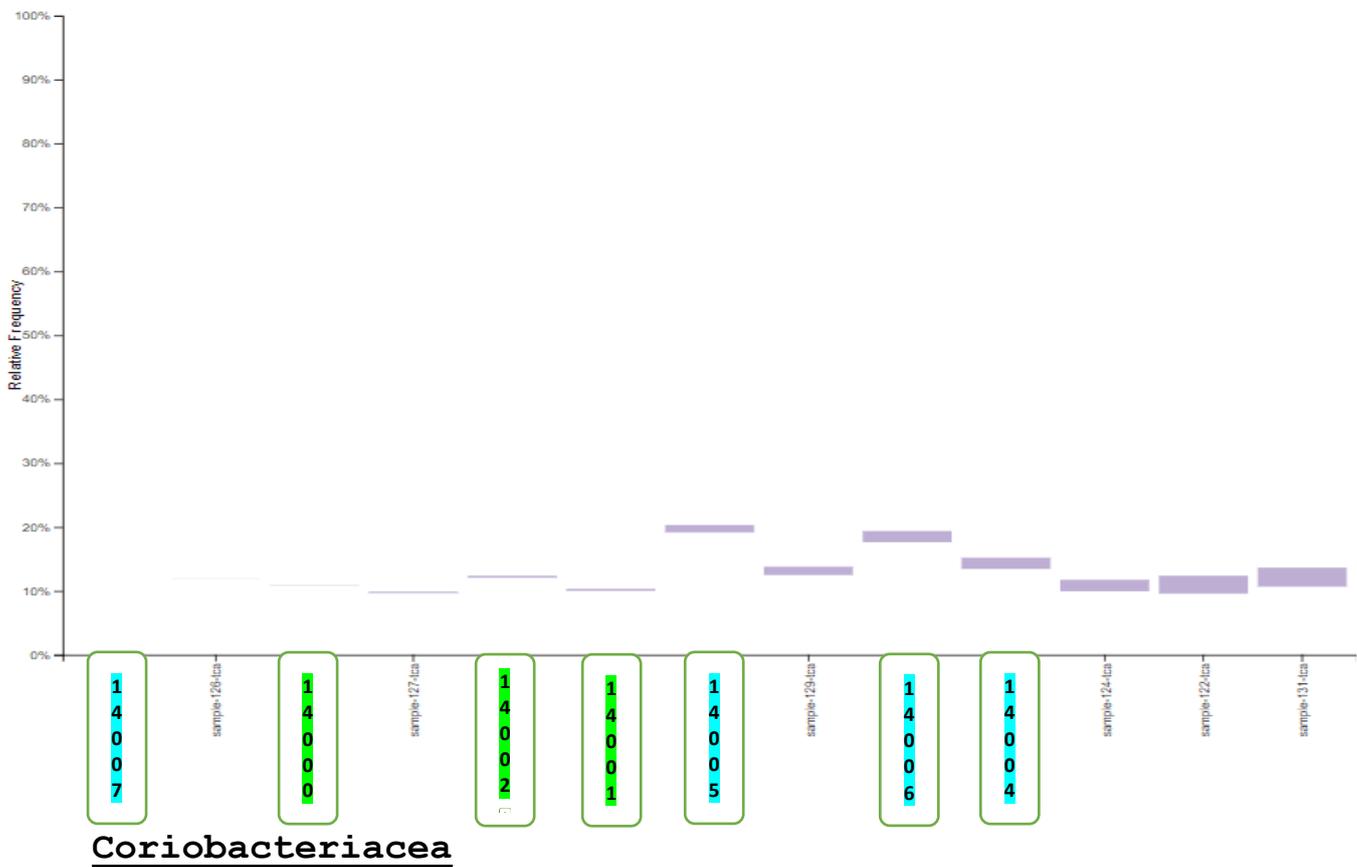
Los Usuarios 14000 y 14002 contaron con puntuaciones en el cuestionario de CAST que les confiere riesgo de dependencia a cannabis (13 y 16 puntos respectivamente), el usuario 14001 contó con una puntuación menor que se reporta como riesgo de abuso a esta misma sustancia (8 puntos), y el usuario 14004 presentó una puntuación baja en el cuestionario de CAST aunque si reporta haber consumido cannabis en el último año (4 puntos), el resto de los usuarios reportados 14005, 14006, 14007 no consumieron cannabis en el último año.

Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 y 14002 presentaron niveles elevados de Prevotellaceae, 42.2%, 34.2% y 28.5% respectivamente, 14004 con el reporte de un consumo menor de cannabis presento Prevotellaceae, en un 28.8%, el resto de los usuarios que no consumieron cannabis en el ultimo año 14005, 14006, 14007 presentaron niveles de Prevotellaceae en 1.22%, 0.963% y 10.629% respectivamente.

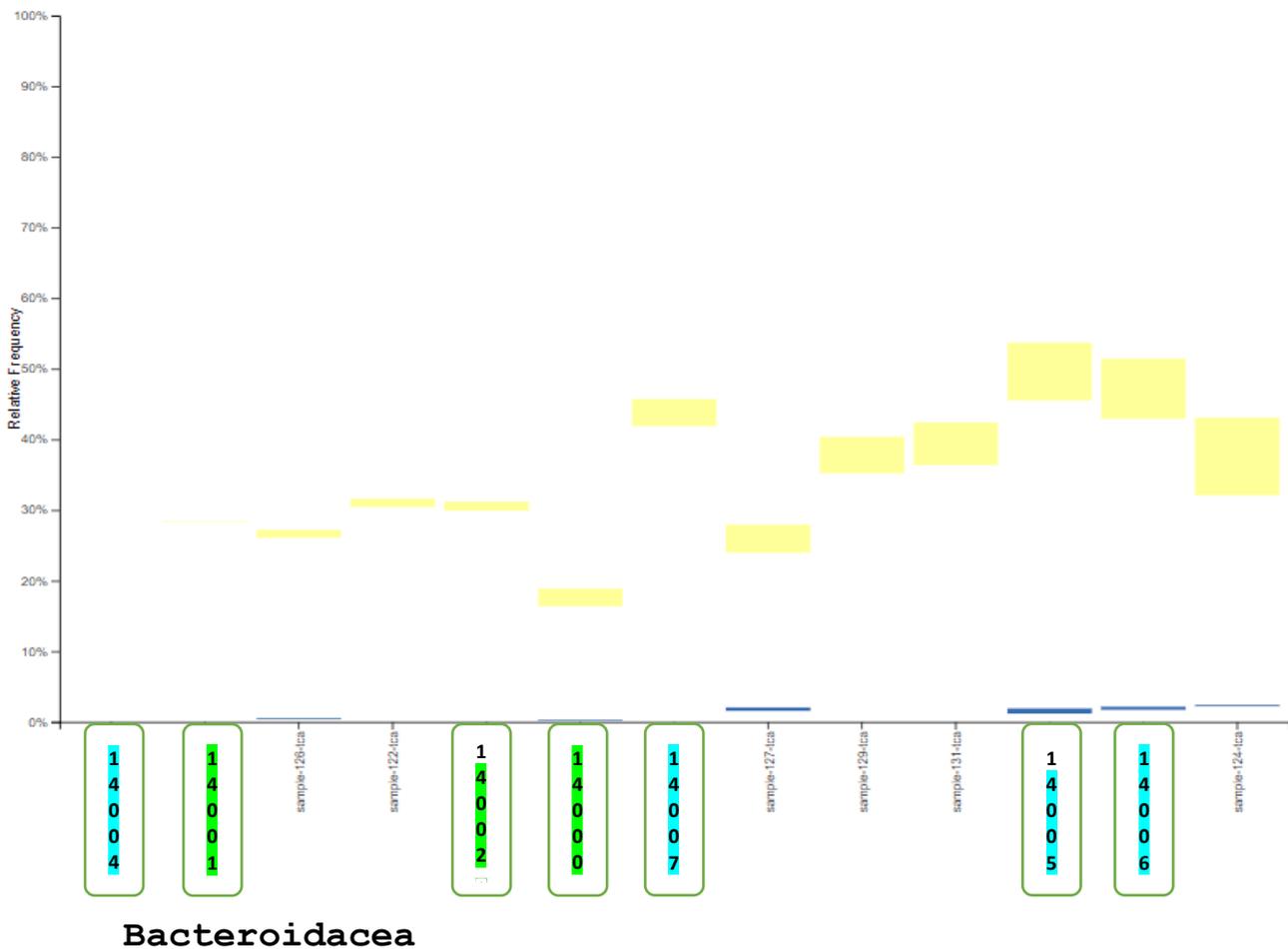


### Prevotellaceae

Los usuarios con consumo de cannabis 14001 y 14002 presentaron niveles de Coriobacteriaceae en 0.081% y 0.31% respectivamente, 14000 no presentó coriobacteriaceae en sus muestras el usuario con consumo de cannabis en el último año presentó 1.724% y los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 reportaron 2.72%, 0.193%, y 1.062% respectivamente.

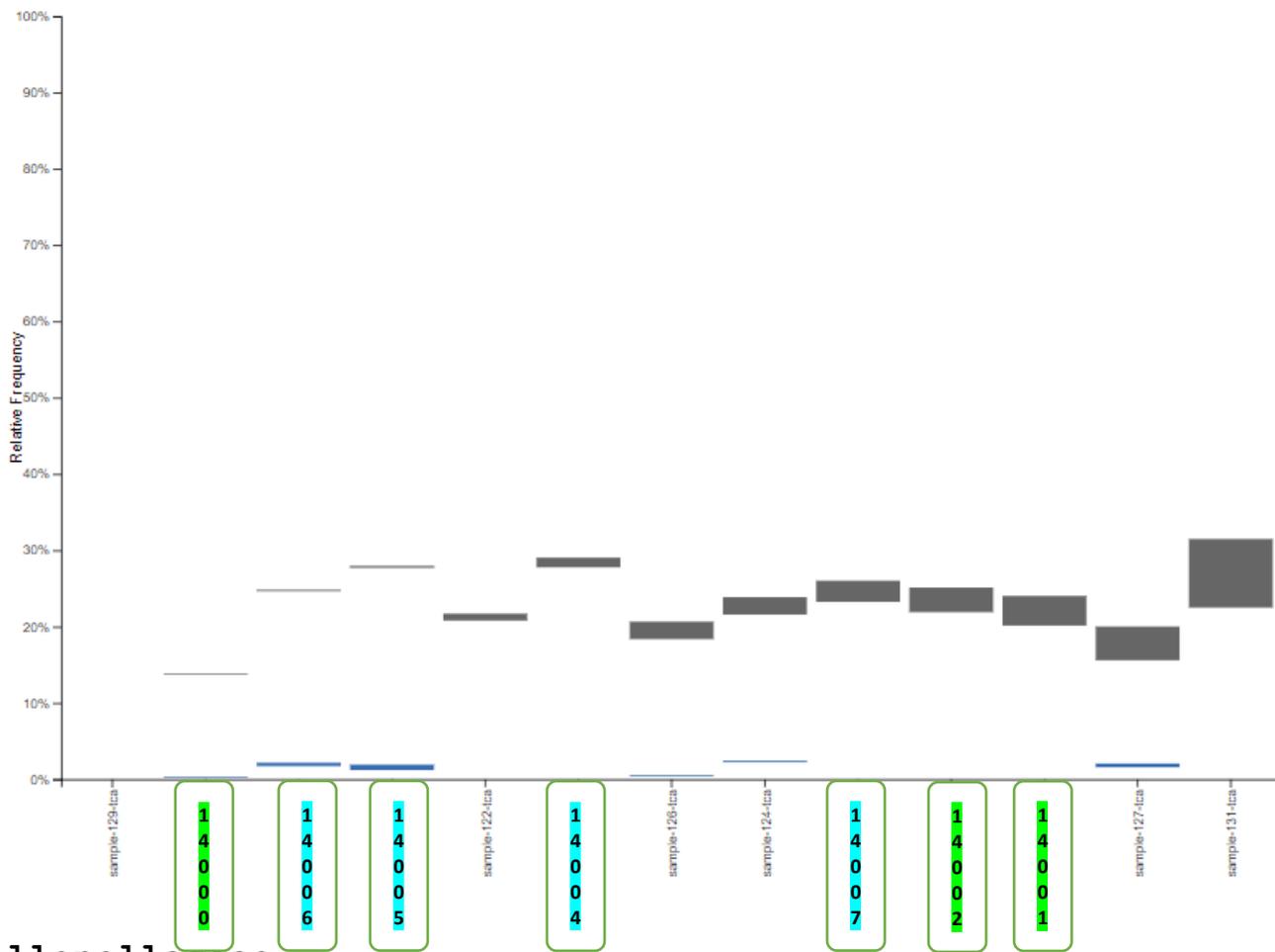


Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 y 14002 presentaron dentro de la composición de su microbiota Bacteroidacea en 2.53, 0.142% y 1.240% respectivamente, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el ultimo año no presentó bacteroidacea en su muestra, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 8.184%, 8.510% y 3.742% respectivamente.



Los usuarios con consumo de cannabis 14001 y 14002 presentaron dentro de la composición de su microbiota Veillonellaceae en 3.84% y 3.22%

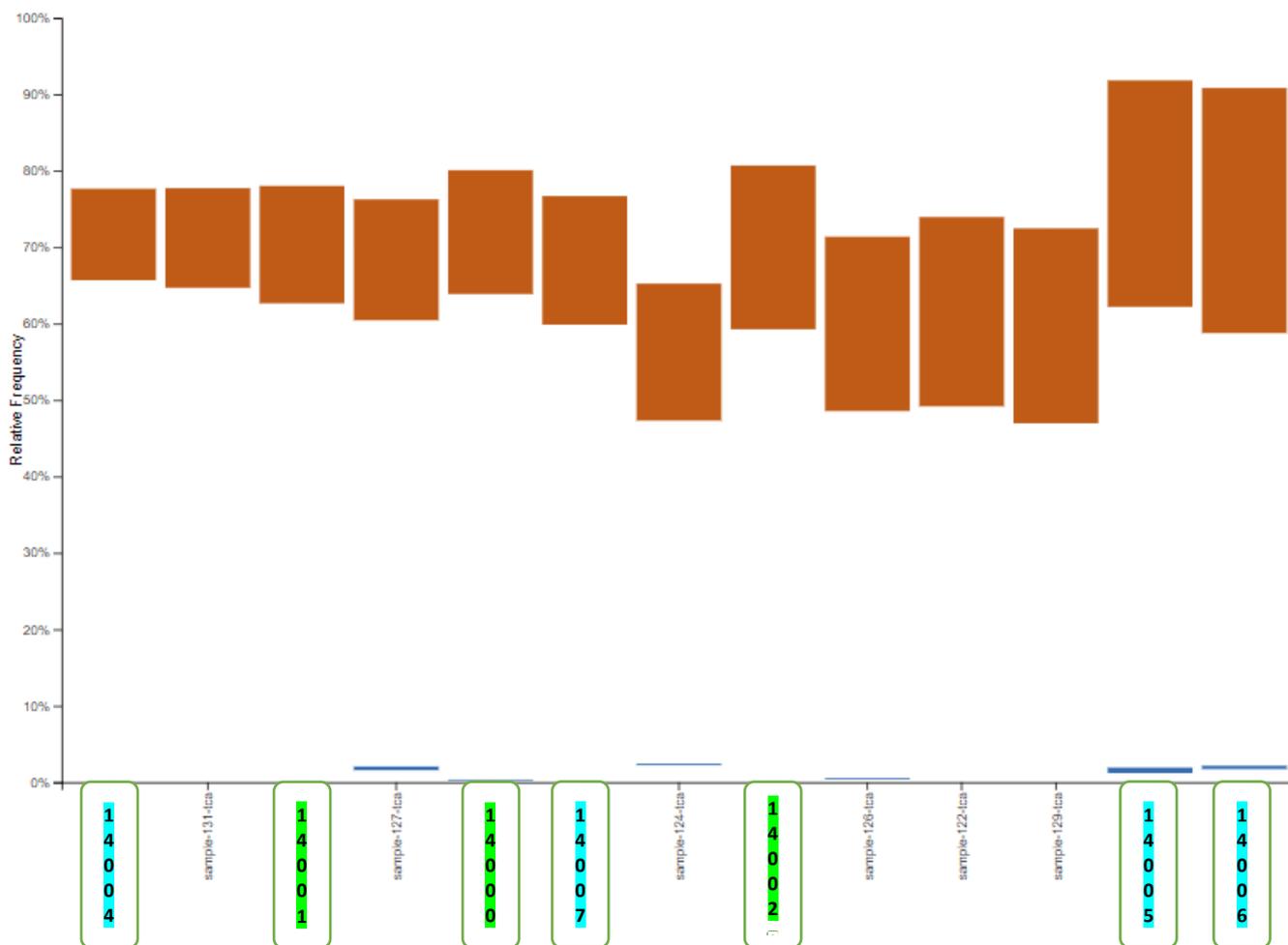
respectivamente, 14000 no presenta veillonellaceae en sus muestras, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el último año presentó 1.22%, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 0.252%, 0.193% y 2.726% respectivamente.



### Veillonellaceae

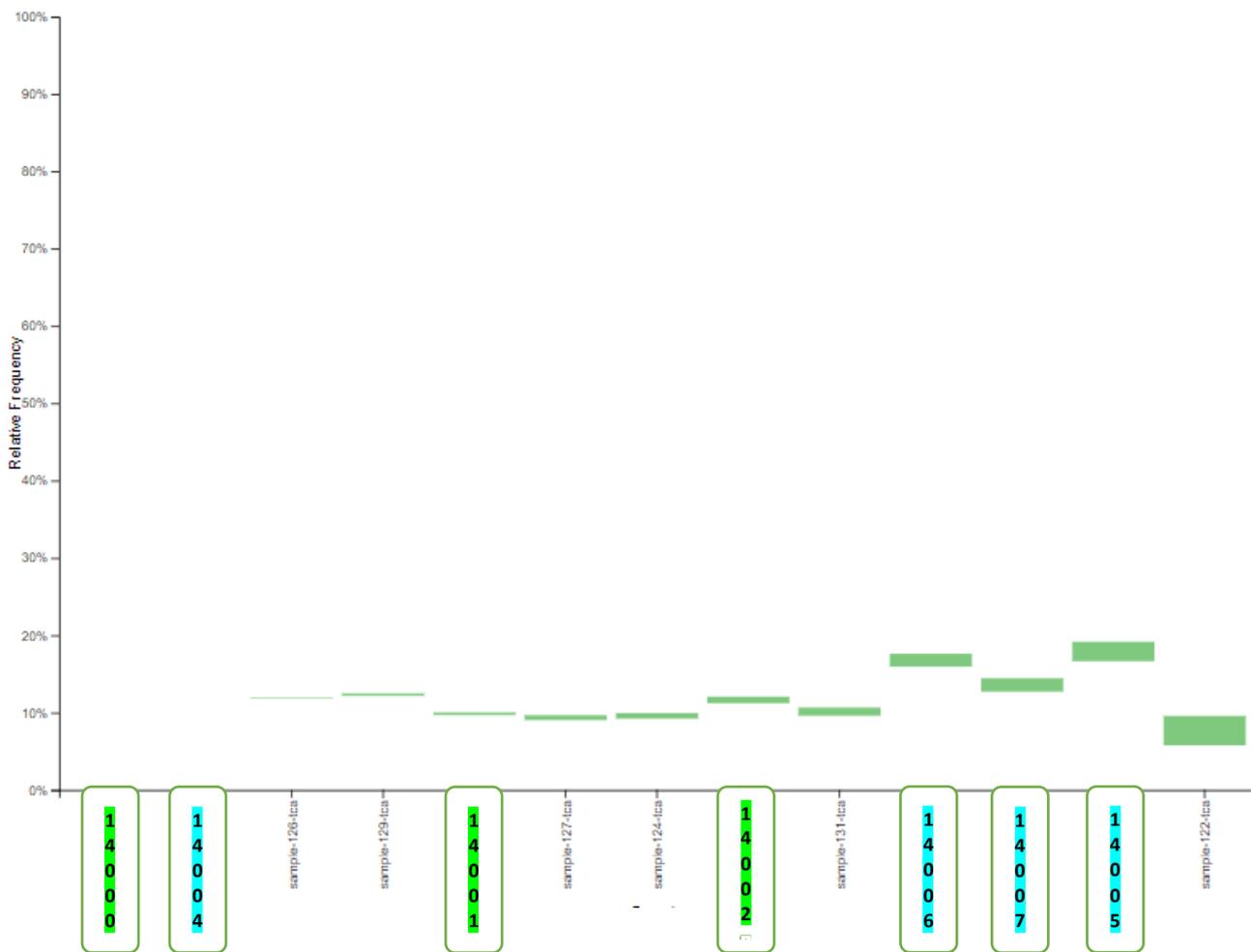
Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 y 14002 presentaron dentro de la composición de su microbiota Ruminococcaceae en 16.2%, 15.3, 21.4% respectivamente, el usuario sin riesgo de abuso de

cannabis pero con consumo reportado en el ultimo año presentó 11.97%, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 29.628%, 32.06% y 16.82% respectivamente.



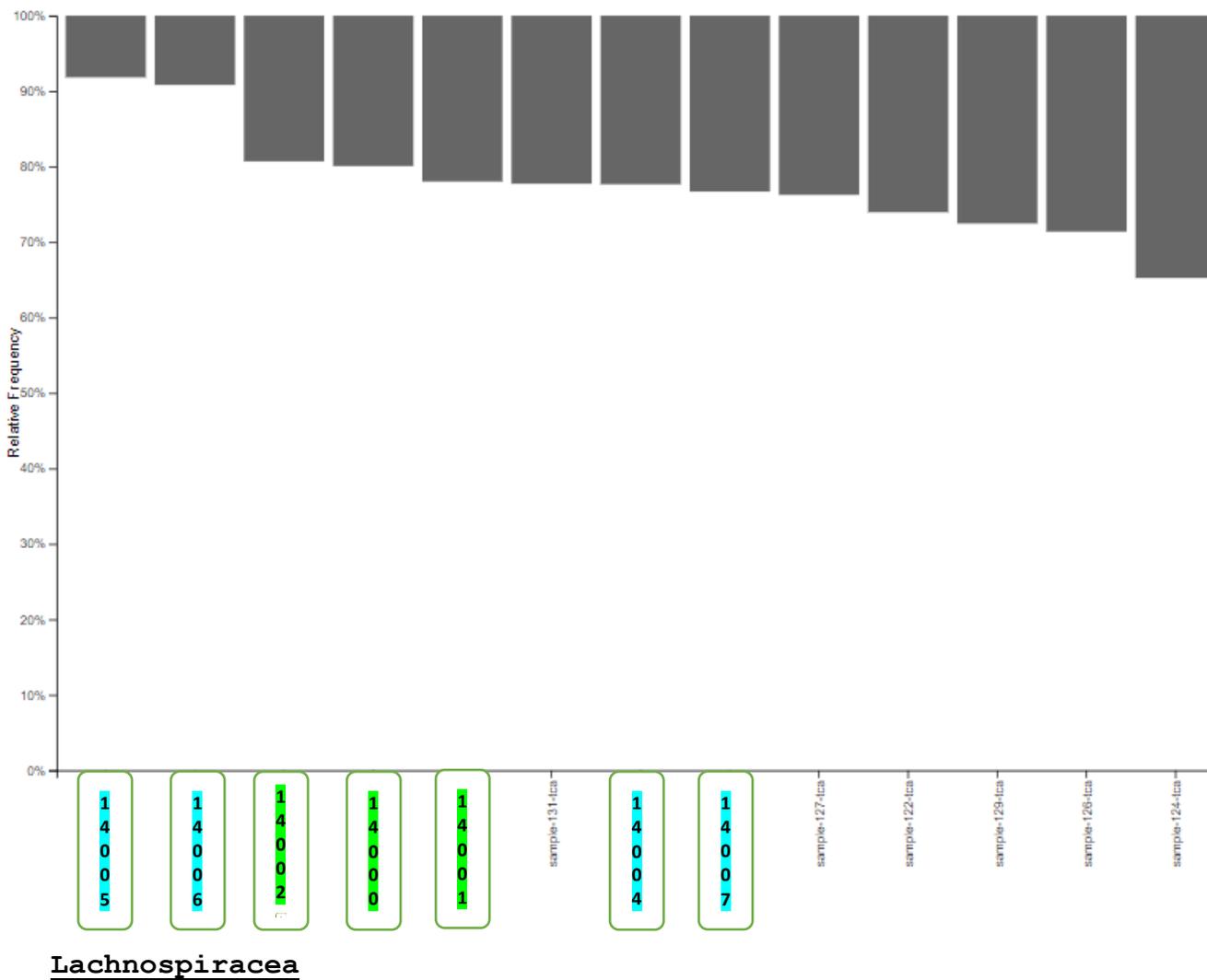
## Ruminococcaceae

Los usuarios con consumo de cannabis 14001 y 14002 presentaron dentro de la composición de su microbiota Enterobacteriaceae en 0.345%, 0.835% respectivamente, 14000 no presentó Enterobacteriaceae en su muestra, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el ultimo año no presentó Enterobacteriaceae en su muestra, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 2.518%, 1.681% y 1.734% respectivamente.

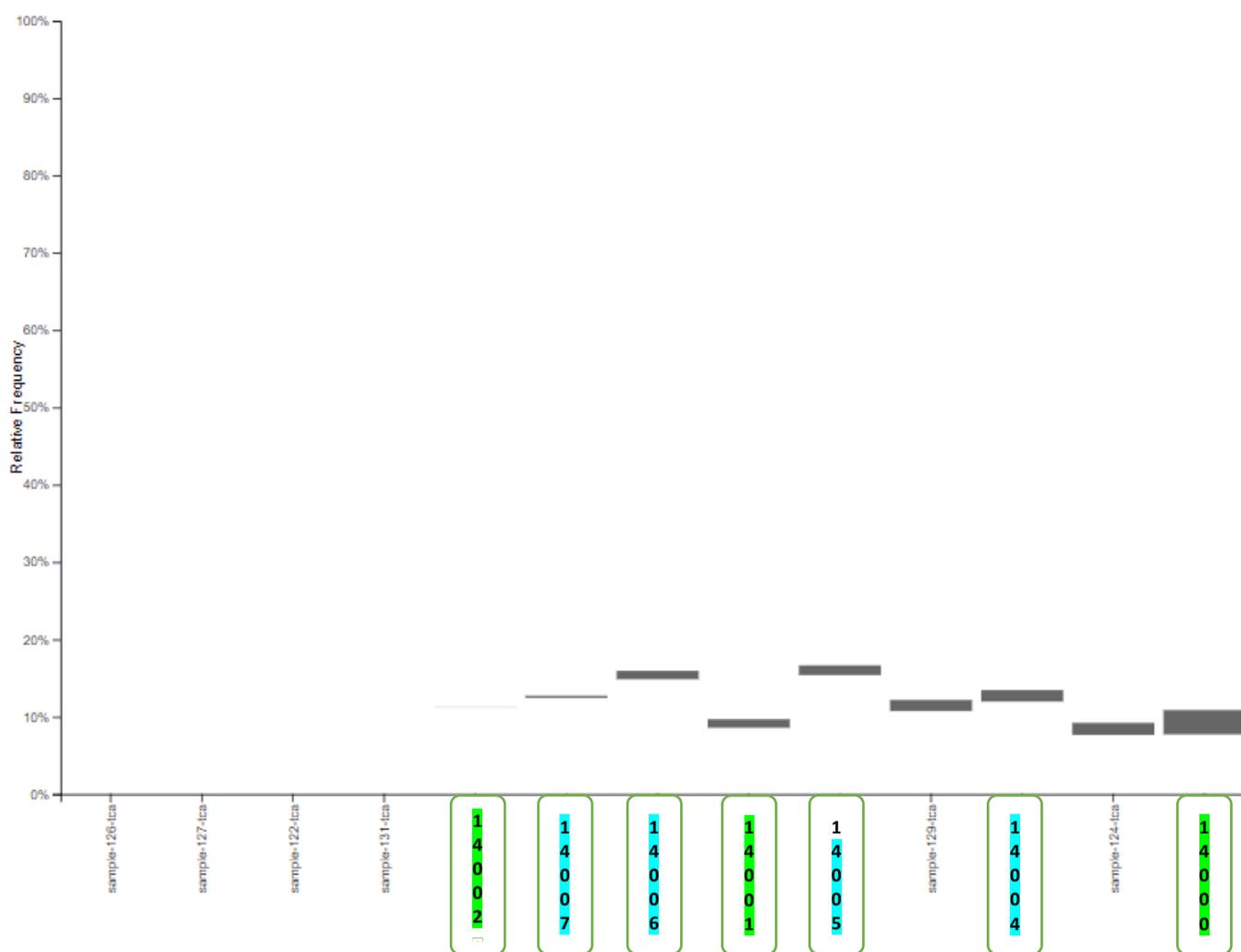


Enterobacteriaceae

Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 y 14002 presentaron dentro de la composición de su microbiota Lachnospiraceae en 19.9%, 21.8%, 19.3% respectivamente, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el ultimo año presentó 22.3%, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 8.18%, 9.17% y 23.3% respectivamente.

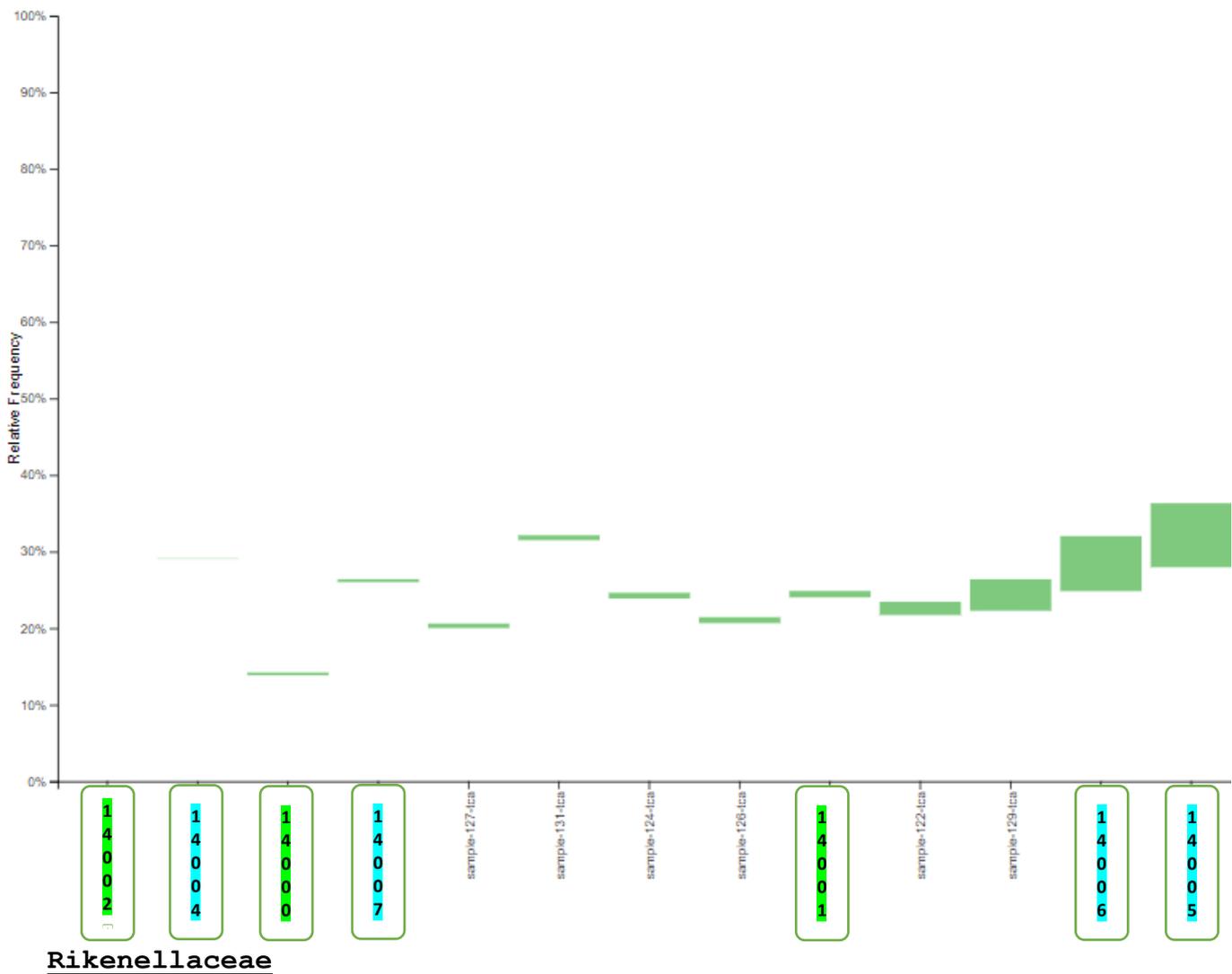


Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 presentaron dentro de la composición de su microbiota Bifidobacteriaceae en 3.14%, 1.09% respectivamente, el usuario 14002 non presentó Bifidobacteriaceae en su muestra, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el último año presentó 1.489%, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 1.25%, 1.08%, 0.273% respectivamente.



### Bifidobacteriaceae

Los usuarios con consumo de cannabis 14000, 14001 presentaron dentro de la composición de su microbiota Rikenellaceae en 0.356% y 0.833% respectivamente, el usuario 14002 no presentó Rikenellaceae en su muestra, el usuario sin riesgo de abuso de cannabis pero con consumo reportado en el último año no presentó Rikenellaceae en su muestra, los usuarios sin consumo de cannabis 14005 14006, 14007 se encontraron con 8.365%, 7.19%, 0.372% respectivamente.



Usuarios <u>con</u> abuso y dependencia de Cannabis <b>14000, 14001, 14002</b>	Mayor porcentaje de: Prevotellacea Veillonellacea Lamospiracea
Usuarios <u>sin</u> abuso y dependencia de Cannabis <b>14004, 14005, 14006, 14007</b>	Mayor porcentaje de: Bacteroidaceae Coriobacteriaceae Enterobacteriaceae Rikenellaceae

### Conclusión

Dentro de los grupos de bacterias expuestos en otros artículos los cuales describen la presencia de *Acinetobacter Baumannii*, *E. Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Ralstonia Solanaceae*, *Salmonella enterica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, en muestras de cannabis procesada (9), dentro del estudio realizado en los pacientes del hospital Fray Bernardino Álvarez no se reportó la presencia de ninguno de estos patógenos en la muestra de los sujetos.

A pesar de contar con una muestra limitada de usuarios se dividieron en 2 grupos a los sujetos, los que se reportaron con riesgo de abuso y dependencia de cannabis 14000, 14001, 14002 y los sujetos sin riesgo de abuso o dependencia de cannabis 14004, 14005, 14006, 14007, se reportó en esta división que los sujetos del primer grupo presentaron en su mayoría un mayor porcentaje de Prevotellaceae en sus muestras, así como de Veillonellaceae y Lamospiraceae, asociándose además a este mismo grupo niveles más bajos en los percentiles de sintomatología positiva y negativa medidos en la escala de PANSS, en cuanto al grupo de usuarios sin riesgo de abuso o dependencia a

cannabis presentaron en su mayoría un mayor porcentaje de Bacteroidacea, Coriobacteriaceae, Enterobacteriaceae y Rikenellaceae en sus muestras, las puntuaciones de los síntomas reportados en la escala de PANSS son heterogéneas para este grupo encontrándose 14006 y 14007 con un mayor puntaje en los apartados de sintomatología positiva, negativa y psicopatología general y 14004, 14005, con un menor puntaje en todos apartados señalados.

### **Alcances y limitaciones**

A pesar de lo señalado en los párrafos previos se cree conveniente que una muestra mayor de usuarios podría demostrar si las alteraciones en la microbiota podrían estar relacionadas con el consumo de cannabis. Por lo que se analizará el resto de las 17 muestras tomadas, las cuales se encuentran en pausa por el problema logístico que conlleva la pandemia del COVID-19.

## Referencias bibliográficas

- (1) Benítez-Bribiesca L, el microbioma. Acta Médica Grupo Ángeles. 2012; 10(4) 220-23.
- (2) Matarazzo I, Toniato E, Robuffo I, Psychobiome feeding mind: polyphenolics in depression and anxiety. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2018; 18(24) 2108 - 2115.
- (3) Gulas E, Wyśiadecki G, Strzelecki D, Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders, Psychiatr. Pol. 2018; 1(91) 1-18.
- (4) Encuesta nacional de consumo de droga: prevalencia locales, tendencias y variaciones estatales 2016-2017
- (5) Thompson GR, et al. A microbiome assessment of medical marijuana, Clinical Microbiology and Infection. Clinical microbiology and infection. (2016) 1-2
- (6) Rull P, Antonio M, Fong R, et al. Propiedades psicométricas de la escala bis/bas en una muestra de estudiantes universitarios mexicanos. Enseñanza e Investigación en Psicología, 2016; 21(3), 300-310.
- (7) Cuomo A, Maina G, Rosso G, The Microbiome: A New Target for Research and Treatment of Schizophrenia and its Resistant Presentations? A Systematic Literature Search and Review. Front Pharmacol. 2018; 9(1040), 1-8.
- (8) Chi Lt, Mahbub R‡, Gao B†, Nicotine Alters the Gut Microbiome and Metabolites of Gut-Brain Interactions in a Sex-Specific Manner, Chem. Res. Toxicol. 2017; 30(12) 2110-2119

- (9) McKernan K, Spangler J, Silva M, Metagenomic analysis of medicinal Cannabis samples; pathogenic bacteria, toxigenic fungi, and beneficial microbes grow in culture-based yeast and mold tests, *F1000Research*, 2016; 5(247)
- (10) Cannabis microbiome sequencing reveals several mycotoxic fungi native to dispensary grade Cannabis flowers, *F1000Research* 2016; 1-25
- (11) David A Gorelick, MD, PhD, Cannabis use and disorder: Epidemiology, comorbidity, health consequences, and medico-legal status, Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2019.)
- (12) Suarez Juan, Alvarez Guillermo. *El Microbioma humano*, España, national geographic, 2019.
- (13) Salomonsen-Sautel S, Sakai JT, Thurstone C, Corley R, Hopfer C, Medical marijuana use among adolescents in substance abuse treatment *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):694-702.
- (14) Grotenhermen F, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
- (15) Ruiz A, Prospero O, *La Mariguana, ciencia*; 2014, 62-69
- (16) Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, et al, Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):233.
- (17) Wang GS, Roosevelt G, Heard K, Pediatric marijuana exposures in a medical marijuana state. *JAMA Pediatr*. 2013;167(7):630.
- (18) Caldicott DG, Holmes J, Roberts-Thomson KC, Mahar L, Keep off the grass: marijuana use and acute cardiovascular events, *Eur J Emerg Med*. 2005;12(5):236.

- (19) Kim HS, Anderson JD, Saghafi O, Heard KJ, Monte AA, Cyclic vomiting presentations following marijuana liberalization in Colorado, *cad Emerg Med.* 2015;22(6):694.
- (20) Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, et al, Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):233
- (21) Cuenca A, Sánchez N, Torrens M, et al La entrevista Cannabis Abuse Screening Test (CAST) para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos en jóvenes consumidores de cannabis, *ADICCIONES*, 2013 · VOL. 25 NÚM. 1 · PÁGS. 87-88
- (22) Cuenca-Royo A, Sanchez A, Forero C, et al, Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. *Addictive Behaviors*, 2012; 37, 709-715.
- (23) Suarez J, Alvarez G, El microbioma humano. *National Geographic.* 2017; 8-143.
- (24) (1) Zheng P, Zeng B, Liu M, The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice, *Science Advances*, 2019; 5(2).
- (25) Potvin S, Strip E, Roy J-y, et al, Schizophrenia and Addiction: An Evaluation of the Self-Medication Hypothesis, *Encephale*, 2003; 29(3pt1): 139-203
- (26) Parolaro D, Consumo de cánnabis de los adolescentes y esquizofrenia: evidencias epidemiológicas y experimentales, *Adicciones*, 2010; 22(3): 185-190
- (27) Díaz-Soto c, Castaño-Perez G, Pineda-Salazar D, et al. Cannabis, Schizophrenia and Cognition: The Contribution of Brain Connectivity, *Adicciones*, 2020; 6(0): 1307
- (28) Garcia L, Gomar J, Garcia M, et al, Cannabis Use and Cognitive Impairment in Schizophrenia and First-Episode Psychosis, *Adicciones*, 2019; 31(2): 89-94

(29) Martinez I, Hoecnika J, Rodriguez R, Endocannabinoid System and CNR1 Gene Polymorphisms in Schizophrenia and Addictive Disorders, *Actas Esp Psiquiatr*, 2007; 35(2): 122-9

(30) Gouvea E, Santos A, Ota V, The role of the CNR1 gene in schizophrenia: a systematic review including unpublished data, *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2017; 39(2):

(31) Hollister E, Riehle K, Luna R, Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome, *Microbiome*, 2015; 3.36

(32) Cong X, Xu W, Janton S Gut Microbiome Developmental Patterns in Early Life of Preterm Infants: Impacts of Feeding and Gender, *PLOS ONE*, 2016; 11(4).

(33) 12. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):186- 192.

(34) Ortiz M, Harris P, Importance of the delivery route in the acquisition of the microbiome in early childhood, *Rev. chil. pediatr*. 2019, 90 (5).

(35) Uberos J, Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido, *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3): 265-270

(36) Papalini S, Michels F, Kohn N, et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *eurobiol Stress*. 2019;10(2018).

(37) Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304(2):211-220.

(38) Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:40-48.

(39) Jadhav KS, Peterson VL, Halfon O, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking. *Neuropharmacology*. 2018, 08(02).

(40) Jessica M. Yanol, Kristie Yul, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-276.

(41) Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017;12(9):1-17.

(42) Sanz P, Sánchez L, et al, Charlie and the Probiotics Factory, *Psychologia Latina*, 2018, 313-315

**Anexos :**

***Carta de información al Jefe del Servicio de hospitalización de  
5to piso del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez***

México, Ciudad de México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_.

Dr. (a) \_\_\_\_\_  
Presente

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado: Consumo de cannabis y su relación con el microbioma en pacientes con esquizofrenia

Durante un período un año de a partir del 1ero de abril 2019 al primero de abril del 2020. El cual se evaluará con entrevista neuropsiquiátricas, estudios de laboratorio y realización de test de PANSS y CAST.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

**A t e n t a m e n t e**

**Dr. Miguel Leonardo Ordaz Fabela**

**Médico Residente HPFBA**

**Carta de información al Jefe del Servicio de hospitalización de  
2do piso del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"**

México, Ciudad de México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_.

Dr. (a) \_\_\_\_\_  
Presente

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado: Consumo de cannabis y su relación con el microbioma en pacientes con esquizofrenia

Durante un período un año de a partir del 1ero de abril 2019 al primero de abril del 2020. El cual se evaluará con entrevista neuropsiquiátricas, estudios de laboratorio y realización de test de PANSS y CAST.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

**A t e n t a m e n t e**

**Dr. Miguel Leonardo Ordaz Fabela**

**Médico Residente HPFBA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

**Lugar y fecha:** Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, México, Ciudad de México a \_\_\_\_\_

Protocolo: "Consumo de cannabis y su relación con el microbioma en pacientes con esquizofrenia"

(Estudio sin costo)

Registrado ante el Comité de Ética e Investigación con número: \_\_\_\_\_

Registrado ante el Comité de Investigación con número: \_\_\_\_\_

**Nombre del investigador principal:** Dr. Miguel Leonardo Ordaz

**Fabela (mleonardoof@hotmail.com)**

**Dirección del sitio de investigación:** Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. San Buenaventura 2, Tlalpan

**Teléfono:** 55 55 73 15 00 / (6141960372)

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Yo: \_\_\_\_\_, en calidad de \_\_\_\_\_ declaro que se me propone que mi familiar \_\_\_\_\_ participe en el proyecto de investigación con el fin de evaluar la existencia relación existente entre el consumo de cannabis y el microbioma intestinal.

II. Se me ha informado que se le realizará una entrevista y un cuestionario heteroaplicado.

III. Se me explicó que los instrumentos de prueba son totalmente inofensivos, no representan ningún riesgo a su salud o estado emocional y los resultados no tendrán repercusiones en su salud.

IV. Se me comentó que su única responsabilidad es proporcionar información acerca de su salud durante el estudio.

V. Los resultados de dichas pruebas ayudarán a determinar si existe asociación entre la cantidad del consumo de cannabis y el microbioma intestinal y que los resultados se utilizarán con fines estadísticos.

VI. Se me ha asegurado que podemos preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación

VII. Se me aclaró que puede abandonar el estudio en cuanto mi familiar o yo lo decidamos. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

VIII. Autorizo la publicación de los resultados del estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará su nombre o revelará su identidad. Los resultados obtenidos en las escalas y las entrevistas son totalmente \_\_\_\_\_ confidenciales. Con \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a la \_\_\_\_\_ participación \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ en el proyecto, acepto que participe de manera voluntaria en el estudio titulado: "Consumo de cannabis y su relación con el microbioma en pacientes con esquizofrenia del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez"

\_\_\_\_\_  
Firma de Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma de quien Explicó el procedimiento

\_\_\_\_\_  
Familiar responsable

\_\_\_\_\_  
Testigo

## Declaración de no conflicto de intereses

De conformidad con lo que establecen los artículos 108° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y 1°, 2°, 7° y 8° de la Ley Federal de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos, Yo \_\_\_\_\_ como \_\_\_\_\_ personal \_\_\_\_\_ adscrito a \_\_\_\_\_ y

con \_\_\_\_\_ número de empleado \_\_\_\_\_ declaro que durante el tiempo que me encuentre desarrollando las funciones que por ley me correspondan respecto del puesto que tengo asignado, me comprometo en todo momento actuar bajo los más estrictos principios de la ética profesional, para lo cual me apegaré a los siguientes principios:

- Mantendré estricta confidencialidad de la información y datos resultantes del trabajo realizado, que solamente podré discutir con mi jefe superior o con el personal que se designe.
- Tal información será considerada como confidencial y deberá manejarse como propiedad de las partes involucradas.
- No tengo ninguna situación de conflicto de intereses real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero o de otro tipo en, y/u otra relación con un tercero, que:

a) Puede tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida en los asuntos o tramites propios de esta Comisión Federal, o

b) Puede tener un interés personal en el resultado de los asuntos o trámites propios de esta Comisión Federal, pero no limitado a terceros tales como titulares de registros sanitarios que han acreditado su interés legal.

- Me comprometo que al advertir con prontitud de cualquier cambio en las circunstancias anteriores, lo comunicaré inmediatamente a mi jefe inmediato superior, a efecto de que éste me excuse de la realización de la actividad que me enfrente a un conflicto de intereses.
- No aceptaré agradecimientos, comisiones o consideraciones especiales por parte de clientes, organizaciones o entidades interesadas en información confidencial.
- No manejaré información falsa o dudosa que pueda comprometer el buen desempeño de mi trabajo.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos de los trabajos realizados.
- No intervendré en conflictos o intereses personales que puedan afectar el buen desempeño de mi trabajo.
- No haré uso en provecho personal de las relaciones con personas que tengan algún trato con la Comisión Federal.
- En ningún caso me prestaré a realizar arreglos financieros para la obtención de información que pueda afectar el buen desempeño de mi trabajo.
- Ante todo protegeré mi integridad personal y las de mis compañeros en el desarrollo del trabajo.
- En todo momento me conduciré con responsabilidad, honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mis actos.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera incurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

La presente se renovará anualmente para la aceptación de las condiciones y responsabilidades que se plasman en este documento.

**LUGAR Y FECHA:**

**NOMBRE Y FIRMA:**

ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA

**PANSS**

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Evaluación \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Instrucciones: Marque con un circulo la evaluación apropiada para cada ítem de la entrevista clínica que se especifica a continuación. Consulte el manual de evaluación para las definiciones de los ítems, la descripción de los puntos concretos y el procedimiento para la puntuación.  
 1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderadamente severo; 6 = severo; 7 = extremo.

**1) SUBESCALA POSITIVA**

P1	Delirios	1	2	3	4	5
6	7					
P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5
6	7					
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5
6	7					
P4	Excitación	1	2	3	4	5
7						6
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5
6	7					
P6	Susplicacia/persecución	1	2	3	4	5
6	7					
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5
7						6

**2) SUBESCALA NEGATIVA**

N1	Afecto adormecido o embotado	1	2	3	4	5
6	7					
N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5
7						6
N3	Empatía limitada	1	2	3	4	5
6	7					
N4	Retirada social apática/pasiva	1	2	3	4	5
6	7					
N5	Dificultad para pensar en abstracto		1	2	3	4
5	6 7					
N6	Dificultad para la conversación fluida		1	2	3	4
5	6 7					
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5
6	7					

**3) SUBESCALA PSICOPATOLOGICA GENERAL**

G1	Preocupación Somática				1	2
3	4 5 6 7					
G2	Ansiedad	1	2	3	4	5
7						6
G3	Sentimiento de culpabilidad		1	2	3	4
5	6 7					
G4	Tensión	1	2	3	4	5
6	7					
G5	Manerismo y actitud postural	1	2	3	4	5
6	7					
G6	Depresión	1	2	3	4	5
7						6
G7	Retraso motor	1	2	3	4	5
6	7					
G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5
6	7					
G9	Contenidos de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5
6	7					
G10	Desorientación	1	2	3	4	5
6	7					
G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5
6	7					
G12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5
6	7					
G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5
6	7					
G14	Deficiente control de los impulsos		1	2	3	4
5	6 7					
G15	Preocupación	1	2	3	4	5
6	7					
G16	Evitación social activa	1	2	3	4	5
6	7					

**ESCALA**

**TOTAL**

**PERCENTIL**

Positiva

Negativa

Psicopatología General

**TOTAL**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## CAST

¿Con qué frecuencia te ha ocurrido algo de lo que se describe a continuación en los últimos 12 meses?

Pon una 'X' en un cuadrado de cada fila. En total has de poner 6 "X", porque hay 6 filas de cuadrillos.

	Nunca	Raramente	De vez en cuando	Bastante a menudo	Muy a menudo
1. ¿Has fumado <i>Cannabis</i> <u>antes del mediodía</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. ¿Has fumado <i>Cannabis</i> <u>estando solo/a</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. ¿Has tenido <u>problemas de memoria</u> al fumar <i>Cannabis</i> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. ¿Te han dicho <u>los amigos o miembros de tu familia</u> que deberías reducir el consumo de <i>Cannabis</i> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. ¿Has intentado reducir o dejar de consumir <i>Cannabis</i> <u>sin conseguirlo</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. ¿Has tenido problemas <u>debido a tu consumo</u> de <i>Cannabis</i> (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, etc.)? ¿Cuáles?: / ...../	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>