

# PATOLOGÍA DUAL Y PSICOSIS:

UN DESAFÍO EN LA CLÍNICA DIARIA

Director:  
**Néstor Szerman**

Comité Expertos:  
**Marta Torrens**  
**Ignacio Basurte**  
**Juan Ramírez**  
**José Martínez-Raga**



Los expertos responden a sus preguntas

# PATOLOGÍA DUAL Y PSICOSIS:

UN DESAFÍO EN LA CLÍNICA DIARIA

Director:  
**Néstor Szerman**

Comité Expertos:  
**Marta Torrens**  
**Ignacio Basurte**  
**Juan Ramírez**  
**José Martínez-Raga**



Los expertos responden a sus preguntas

Título original:

PATOLOGÍA DUAL Y PSICOSIS. UN DESAFÍO EN LA CLÍNICA DIARIA.

© Copyright:

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

ISBN: 978-84-939654-6-4

Depósito legal: M-10965-2012

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica.

El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de ADAMED Laboratorios S.L.U. patrocinador de la obra.

Edita: Enfoque Editorial S.C.

Avda. de Europa 16, chalet 13

28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid

# Comité de Expertos

---

## Dr. Néstor Szerman

*Jefe Servicio Salud Mental Retiro  
Hospital Gral. Universitario G. Marañón, Madrid  
Presidente Sociedad Española Patología Dual (SEPD)*



## Prof.ª Marta Torrens Melich

*Directora de Adicciones  
Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones  
Hospital del Mar, Barcelona  
Profesora Titular del Departamento de Psiquiatría  
Universidad Autónoma de Barcelona*

## Dr. Ignacio Basurte Villamor

*Psiquiatra de Clínica de Trastornos de Conducta Alimentaria  
Secretario de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)  
Hospital Gral. Universitario G. Marañón, Madrid*



## Dr. Juan Ramírez López

*Psiquiatra. Coordinador Asistencial Servicio Provincial  
de Drogodependencias y Adicciones de Huelva  
Vocal Andalucía Occidental de la Sociedad Española  
Patología Dual (SEPD)*

## Dr. José Martínez-Raga

*Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica,  
Facultad de Medicina, Universidad de Valencia  
y Agencia Valenciana de Salud  
Vocal de Relaciones Internacionales de la  
Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)*





# Autores Colaboradores

**Asunción Abril García**  
*Hospital Central de la Defensa.*  
*Madrid*

**Javier Adriaensens Lázaro**  
*ESMD Condado. Sevilla*

**Eduardo Jesús Aguilar García-Iturraspe**  
*Hospital de Sagunto. Valencia*

**María Isabel Aguilar Sáez**  
*CAD de Murcia. Murcia*

**Gracián Aguilera Peralta**  
*CTA. Drogodependencias. Murcia*

**Francisco José Alvarado Vazquez**  
*USMC Vejer de la Frontera. Cádiz*

**Jorge Antolín Suaréz**  
*CSM 2. Asturias*

**Manuel A. Arias Bal**  
*Consulta privada. A Coruña*

**Roberto Artabe Noya**  
*Asfedro-Ferrol. A Coruña*

**Mª José Ávila González**  
*Hospital Gil Casares. Santiago de Compostela*

**Cecilia Blanco Martínez**  
*Unidad de Salud Mental. A Coruña*

**Antonio Briones Perona**  
*UCMA Campoamor. Alicante*

**Arturo Cabezas Sánchez**  
*CSM. Cartagena. Murcia*

**Carmen Cáceres Jerez**  
*S.P.D.A. Murcia*

**Román Calabuig Crespo**  
*H.U. Dr. Peset. Valencia*

**Anselmo Cañabate Prados**  
*USMC. Almería*

**Bernardo Casanova Peña**  
*CSM Antonio Machado. Madrid*

**Estefanía Chavero Moreno**  
*H. Virgen del Rocío. Sevilla*

**Evangelina Claro Torres**  
*A.N.T.A.R.I.S. Sevilla*

**Angélica Clemente Medina**  
*H. Virgen del Rocío. Sevilla*

**María de los Ángeles Corral Alonso**  
*CIDT Francisco Díaz. Alcalá de Henares. Madrid*

**Begoña de Pablo García**  
*CTA. Torreblanca. Sevilla*

**Lucía María Díaz Pérez**  
*CHVO*

**Tomás Díaz González**  
*UTT. Oviedo. Asturias*

**Helena Díaz Moreno**  
*CSM La Plata. Madrid*

**Raquel Domínguez García**  
*Complejo asistencial de Burgos.*  
*Burgos*

**Cristina Esteban Ortega**  
*USMC Este UGC SM Virgen del Rocío. Sevilla*

**Cristina Fabre Bernal**  
*U.H.Psiquiátrica H.J.R. Jiménez.*  
*Huelva*

**Manuel Fernández Martínez**  
*Centro Prov. Drogodependencia.*  
*Bilbao*

**José Ferragud Masia**  
*CSM Malvarrosa. Valencia*

**Eva Fernández Pazos**  
*USM Cangas de Morrazo.*  
*Pontevedra*

**Francisco Javier Fernández Osuna**  
*Osuna USMC Macarena norte.*  
*Sevilla*

**Jesús Fernández Ochoa**  
*USMC Alcalá de Guadaíra. Sevilla*

**Juan Carlos Fiorini Talavera**  
*Talavera H.C.U. Valladolid*

**Xavier Fluví Figueres**  
*CS Xavia. Barcelona*

**Rafael Forcada Chapa**  
*UCA San Macelino. Valencia*

**Nello Forti Sampietro**  
*Rovisa, Vigo. Pontevedra*

**Rita Franco de la Cruz**  
*Centro Drogodependencia. Huelva*

**Virginia Fuentes Leonarte**  
*UCA San Macelino. Valencia*

**Silvia Funes Godoy**  
*H. Virgen de las Nieves. Granada*

**Alfredo Galindo Menéndez**  
*Jeje de sección de Psiquiatría.*  
*Complejo Asistencial Universitario.*  
*León*

**José Luis Gálvez Velasco**  
*USMC Este. Sevilla*

**Héctor García Rabelo**  
*USM Bañargros. Canarias*

**Paz García-Portilla González**  
*CSM Otero. Asturias*

**Pilar Garzón Nacher**  
*UCA Guillem Castro. Valencia*

**Jaime Gómez González**  
*U.S.M. Macarena Centro. Sevilla*

**Luis Gómez-Angulo Alférez**  
*Consulta privada. Almería*

**Andrés González Sanz**  
*UM Fortiela Maristany. Palma de Mallorca*

**Irene González Babelo**  
*CSM Fuencarral. Madrid*

**Enrique Guerra Gómez**  
*SS. Mental Torreolo. Madrid*

**Manuel Guillén Benítez**  
*USMC Carmona. Sevilla*

**Miguel Hernández Viadel**  
*CSM Malvarrosa. Valencia*

**Juan Carlos Hornillo Castro**  
*CTA Alcalá de Guadaíra. Sevilla*

**Pedro Iborra Ginor**  
*UHP Hosp. San Juan. Alicante*

**Eulalia Jaen López**  
*CIDT Francisco Díaz. Alcalá de Henares. Madrid*

**Gloria Jiménez Ruiz**  
*USMC Valverde. Sevilla*

**Julia Joya Redondo**  
*Centro provincial de drogodependencias.*  
*Granada*

**Germán Jurado de Flores Yépez**  
*C.P.D. Granada*

**María Vicenta Lafuente Vázquez**  
*Hospital Central de la Defensa. Madrid*

**Antonio Lagares Roibás**  
*CAD. San Blas I. Adicciones Madrid Salud*

**Gilberto Lobato Correia**  
*H.U. Dr. Peset. Valencia*

**María José Lobo Lara**  
*CA San Fernando. Cádiz*

**Marta López García**  
*Complejo Hospitalario U. Vigo. Pontevedra*

**Pilar Lucas Borja**  
*USMC Huerca-Overa. Almería*

**Magdalena Macineira Alonso**  
*USM Caranza. Galicia*

**José Manuel Manso García**  
*CSM Este. Sevilla*

**Demetrio Mármol Pérez**  
*USCM Mansana Alforte (HVVR). Sevilla*

**Eloy Martín Ballesteros**  
*CIDT Francisco Diaz. Alcalá de Henares. Madrid*

**Francisco Gázquez Martínez**  
*USMC El Ejido. Almería*

**Pablo Martínez Gómez**  
*Santiago de Compostela. A Coruña*

**José Manuel Martínez Delgado**  
*Drogo dependencias. Cádiz*

**Sebastiana Medina Zambrana**  
*USMC Arcena. Sevilla*

**Teresa Merino Magán**  
*CSM Liria. Valencia*

**Javier Min Kim**  
*Hospital Santa Isabel. Asturias*

**José Luis Montero Horche**  
*CSM San Macelino. Valencia*

**Víctor Morales Caballero de León**  
*HVA Rocio. Sevilla*

**José Luis Navarro González**  
*CCDA Roquetas de Mar. Almería*

**Maité Orient López**  
*CSM Malvarrosa. Valencia*

**Juan Carlos Ortigosa Digón**  
*CSM V. Oviedo*

**Armando Pascual Sagdeo**  
*CSM. Segovia*

**María Paz González**  
*USMC-Zaidín. Granada*

**Eduardo Paz Silva**  
*Hospital de Conxo. Santiago. A Coruña*

**Jorge Pérez Pérez**  
*USM 202 "Amb. Concepción arenal". A Coruña*

**Bartolomé Pérez Gálvez**  
*Hospital Universitario San Juan. Alicante*

**José Vicente Pérez-Fuster Soto**  
*USM-Fuente San Lus. Valencia*

**Salvador Porras Obeso**  
*Centro Salud Mental. Alicante*

**Marta Presa García**  
*HCD Goméz Ulla. Madrid*

**Mayte Puertas Ramírez**  
*USMC Cartuja. Jaén*

**Juan Francisco Ramírez López**  
*SPDA-Ireros. Huelva*

**María de la Cinta Ramírez Domínguez**  
*USMC-Lepe. Huelva*

**Aurelio Ramos Moyano**  
*CTA Torreblanca. Sevilla*

**Antonio E. Rodríguez Rodríguez**  
*SPD y A. Almería*

**José Juan Rodríguez Solano**  
*SSM Puente de Vallecas. Madrid*

**María Ángeles Rodríguez Cejas**  
*Sevilla Norte. Sevilla*

**Eduardo Romero Guerrero**  
*H. Juan Ramón Jiménez. Sevilla*

**María Dolores Romero Lemos**  
*H.U. Virgen del Rocío. Sevilla*

**Juan L. Roquette Castro**  
*CTA. Cádiz*

**Manuel Ruiz Martínez**  
*CP. Drogas. Granada*

**María Angustias Oliveras Valenzuela**  
*Hospital San Juan. Alicante*

**Pilar A. Saiz Martínez**  
*Univ. Oviedo Cibersam. Oviedo*

**Rosario Salas Azcona**  
*Ambulatorio ESM Guadalquivir. Sevilla*

**Juan A. Sánchez Pérez**  
*CTA. San Fernando. Cádiz*

**Cristina Sánchez Robles**  
*U.H.P del H. Juan Ramón Jiménez. Sevilla*

**Luis Santa-María Pérez**  
*USMC Este. Sevilla*

**Inmaculada Segura Chaves**  
*USMC-guadalquivir H. Virgen del Rocío. Sevilla*

**Jorge Seoane Prado**  
*Conxo. A Coruña*

**Manuel Serrano Vázquez**  
*CHUAC Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña*

**Pedro A. Sopelama Rodríguez**  
*Salud Mental Alcalá de Henares. Madrid*

**María del Pilar Tarcio Otero**  
*Centro Salud Mollabao. Pontevedra*

**Dorotea Torres Selva**  
*UCA CS. Campoamor. Alicante*

**Cristina Valero García**  
*H. Virgen Del Rocío. Sevilla*

**Dolores Velo Camacho**  
*CTA Sevilla Norte. Sevilla*

**Margarita Vidal Formoso**  
*Rivas Vaciamadrid. Madrid*

**Visitación Villafuerte Márquez**  
*CTA. Camas. Sevilla*

**José Julio Yáñez Sánchez**  
*Ambulatorio del Zaidín. Granada*

**María Luisa Zamarro Arranz**  
*SS. Mental Alcobendas. Madrid*

# SUMARIO

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9.</b>
<b>I. CANNABIS Y PSICOSIS</b>	<b>11.</b>
<b>II. TABACO Y ESQUIZOFRENIA</b>	<b>21.</b>
<b>III. OPIÁCEOS Y ESQUIZOFRENIA</b>	<b>27.</b>
<b>IV. TRATAMIENTO EN PSICOSIS Y PATOLOGÍA DUAL</b>	<b>31.</b>
<b>V. PATOLOGÍA DUAL EN TRASTORNO BIPOLAR</b>	<b>41.</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>45.</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b>	<b>47.</b>







# INTRODUCCIÓN

**P**atología Dual y Psicosis es una situación clínica muy trascendente, tanto por la frecuencia con la que se presenta, como por las importantes carencias científicas y, sobre todo, la falta de formación académica existente sobre este tema.

Esto ha dado lugar a que profesionales, incluso muy experimentados, tengan dudas y pocos lugares donde poder formularlas. Dudas y preguntas que van desde las conceptuales, la relación etiológica, las diferencias clínicas según la conducta adictiva de que se trate, el diagnóstico adecuado, la evolución y, por supuesto, el tratamiento.

La Sociedad Española de Patología Dual-SEPD, consciente de los desafíos y retos de esta situación clínica habitual en las dos redes donde encontramos a nuestros pacientes, la red de adicciones y la red de salud mental, decidió elaborar un material didáctico que sirva de Guía Práctica de Actuación y Consenso Clínico.

Para ello se propuso durante 2011 realizar una encuesta abierta entre los médicos españoles de todo el país, donde estos podían formular hasta tres preguntas sobre Patología Dual y Psicosis, dirigidas a este Comité de Expertos seleccionados por la SEPD.

Durante ese año, con el soporte de ADAMED laboratorios, y con total independencia, fueron recogidas un total de 297 preguntas, formuladas por 116 profesionales, que son por tanto también autores de pleno derecho de esta “Guía”.

El comité de expertos de la SEPD seleccionó las preguntas que valoró como más frecuentes y útiles, las agrupó por temas y, posteriormente, fueron respondidas por cada uno de los expertos de forma separada, siendo el único requisito que las respuestas fueran, además de basadas en las evidencias científicas, como no puede ser de otro modo, también desde la experiencia clínica de cada uno de ellos. Cada Experto no conocía originalmente las respuestas de los otros y este procedimiento “doble ciego” garantizó respuestas que como se podrá apreciar, guardan algunos sesgos y diferencias, que solo han dejado un efecto enriquecedor para este material didáctico.

Al finalizar este trabajo y entrar ya en proceso de edición, solo nos queda la sensación de que muchas preguntas y temas no han podido, por razones obvias de espacio y practicidad, haber sido desarrolladas.

El desafío sigue abierto y la SEPD comprometida en intentar dar respuestas.

*Dr. Néstor Szerman*



# I. CANNABIS Y PSICOSIS

## 1. ¿Está demostrada la relación consumo de cannabis y los episodios de psicosis?

*Dr. Néstor Szerman*

Los estudios epidemiológicos recientes coinciden en que, para los consumidores de cannabis, el primer episodio psicótico se adelanta casi 3 años frente a los no consumidores.

Sin embargo, las aguas están divididas entre los investigadores, aquellos que sí otorgan al cannabis un papel causal (David Ferguson de Nueva Zelanda) y aquellos otros, quizás la mayoría, que sostienen que es necesario la existencia de facto-

res predisponentes (rasgos esquizotípicos).

Los datos parecen orientar hacia una relación bidireccional cannabis-psicosis, donde factores genéticos predisponen al consumo de cannabis en sujetos predispuestos a presentar psicosis.

Sin embargo, debemos decir que la utilidad para la salud pública de la reducción del consumo de cannabis como prevención primaria de la esquizofrenia no resulta una propuesta eficaz.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

La relación entre el consumo de cannabis y psicosis se puede esquematizar:

- a) La intoxicación por cannabis puede producir síntomas psicóticos tales como: despersonalización, desrealización, sensación de pérdida de control, e ideas paranoides.
- b) El consumo de cannabis puede originar psicosis inducidas, de corta duración y que ceden con la abstinencia prolongada.
- c) El consumo de cannabis es muy prevalente en sujetos con trastornos mentales graves como la esquizofrenia.

### **Intoxicación por cannabis con síntomas psicóticos**

Cuando el cannabis se consume en grandes cantidades o en sujetos predispuestos, puede provocar una intoxicación que simula una psicosis funcional de hasta seis semanas de duración.

Las características clínicas de este cuadro se han tratado de describir en varios estudios aunque la metodología utilizada es poco uniforme.

Se caracteriza por un inicio rápido, importante inquietud y agresividad, mezcla de síntomas afectivos -maníacos e hipomaníacos- y de la esfera



psicótica y rápida mejoría del cuadro tras, aproximadamente, una semana de abstinencia.

### Psicosis crónicas y cannabis

El consumo de cannabis puede aumentar 2-3 veces el riesgo de aparición de psicosis a lo largo de la vida.

Los estudios sugieren que se trata de una relación causa-efecto entre cannabis y aparición posterior de psicosis que es dosis-dependiente, en la que el consumo de cannabis suele preceder a la aparición de la psicosis, y que el consumo de cannabis al inicio de la adolescencia aumenta el riesgo de psicosis posterior.

La explicación de esta relación más plausible es la de la interacción gen-ambiente. El cannabis no es una causa necesaria ni suficiente, sino que actúa sobre otros factores para tener influencia sobre el riesgo para psicosis. La vulnerabilidad genética

parece ir ligada a un polimorfismo funcional en el gen que codifica para la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que puede modular la influencia del consumo de cannabis en el desarrollo posterior de psicosis (los portadores del alelo valina 158 muestran mayor predisposición a la aparición de trastorno esquizofreniforme si además han consumido cannabis y a determinados genotipos del gen que codifica para el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) y que podrían modular la edad de inicio de trastornos psicóticos en mujeres.

Así como la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia sugiere que los síntomas psicóticos están causados por un incremento de la transmisión dopaminérgica en terminales del sistema límbico, el consumo de cannabis genera hiperactividad dopaminérgica.

#### Dr. Ignacio Basurte

Numerosos estudios avalan el hecho de que el cannabis puede inducir síntomas psicóticos agudos, y su uso crónico puede aumentar el riesgo de esquizofrenia.

Sin embargo los estudios van más allá y recientemente se ha podido demostrar que el cannabis altera la capacidad en la percepción de estímulos potencialmente importantes, contribuyendo a la sintomatología psicótica

pero, curiosamente, dentro de las variedades del cannabis, el cannabidiol (CBD) causa unos efectos contrarios a los del  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) en las regiones prefrontal, estriatal e hipocámpal, de modo que el CBD atenúa la activación de la zona prefrontal al contrario que el  $\Delta 9$ -THC que la aumenta, generando síntomas psicóticos.

*Dr. Juan Ramírez*

La investigación de los últimos años en el campo del cannabis y los trastornos mentales ha evolucionado hasta concluir que el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos están de alguna manera relacionados, aunque no de forma causal.

El cannabis parece tener un efecto sobre el curso de los trastornos psicóticos en el individuo y tras controlar múltiples factores contaminantes conocidos sigue incrementando de forma significativa las probabilida-

des de padecer sintomatología psicótica.

En los últimos años, tres grandes estudios analizaron un número importante de personas durante varios años y demostraron que aquellos que consumen cannabis tienen un riesgo más alto de lo normal de desarrollar esquizofrenia. Si uno empieza a fumar cannabis antes de los 15 años de edad, tiene 4 veces más probabilidades de desarrollar una enfermedad psicótica antes de los 26.

*Dr. José Martínez-Raga*

Esta es una cuestión muy controvertida. Existen importantes, amplios y sólidos estudios epidemiológicos con grandes muestras (más de 50.000 sujetos de forma conjunta) y largos períodos de seguimiento, junto con revisiones sistemáticas con y sin metanálisis que coinciden en señalar que existe una relación significativa entre el consumo de cannabis durante la adolescencia y un mayor riesgo de desarrollar psicosis y que se ha visto que es dosis dependiente (mayor riesgo en sujetos con consumos más habituales) y mayor cuanto más precoz es el inicio del consumo de esta sustancia.

Debido a que en estos estudios se ha controlado otros factores de riesgo conocidos, se ha postulado que

el cannabis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de psicosis.

Sin embargo, la hipótesis más aceptada es que el consumo de cannabis durante la adolescencia puede precipitar psicosis fundamentalmente en sujetos vulnerables. En cualquier caso reitero que el cannabis no parece ser una causa necesaria ni suficiente para causar un trastorno psicótico, sino que es un elemento causal más dentro de un complejo conjunto de factores que darán el nivel final de riesgo.

No obstante, se postula que a nivel poblacional la eliminación del cannabis conllevaría una reducción en la incidencia de la esquizofrenia de aproximadamente el 8% asumiendo una relación causal.

## 2. La clínica de un sujeto con esquizofrenia, ¿es la misma en consumidores de cannabis, que en aquellos que no lo son?

*Dr. Néstor Szerman*

Las evidencias científicas, como varios meta-análisis, destacan que estos pacientes presentan un fenotipo, es decir, una manifestación clínica distinta, con más síntomas positivos y depresivos y menos síntomas negativos y cognitivos que los no consumidores.

La evolución funcional es, según estudios, mejor en aquellos que han consumido cannabis, que en aquellos que nunca lo han hecho.

Pero también es claro que aquellos que interrumpen el consumo, presentan mejor evolución que aquellos que continúan consumiendo.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

Comparto la opinión y respuesta anterior en este punto. Sí añadir que los esquizofrénicos con consumo de cannabis suelen ser más jóvenes y responder antes al tratamiento farmacológico que los no consumidores.

También el consumo de cannabis aumenta el riesgo de recidiva psicótica y de reingreso hospitalario.

*Dr. Ignacio Basurte*

Los estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que un consumo frecuente de cannabis duplica el riesgo de esquizofrenia.

Pero curiosamente, los pacientes con esquizofrenia asociada a consumo de cannabis muestran resultados significativamente mejores en pruebas neuropsicológicas que los pa-

cientes esquizofrénicos sin consumo de cannabis.

Esto no significa que el cannabis tenga un efecto positivo, pero se ha visto que estos pacientes presentaban un nivel cognitivo y mayor funcionalidad previa a la esquizofrenia que aquellos que la desarrollaron en ausencia de consumo de cannabis.

*Dr. Juan Ramírez*

A pesar de que las diferencias entre la psicopatología de sujetos esquizofrénicos consumidores y no consumidores no son muy importantes, los enfermos esquizofrénicos con dependencia del cannabis presentan una menor sintomatología negativa que los no dependientes.

Los pacientes consumidores de cannabis, suele presentar una apa-

rición de síntomas más brusca, menos insidiosa y más temprana, más antecedentes personales y familiares de consumo de sustancias y de trastorno antisocial y límite de personalidad a diferencia de los no consumidores que suelen presentar más trastornos esquizoide y esquizotípico de la personalidad.

*Dr. José Martínez-Raga*

Básicamente la clínica sería la misma, la diferencia fundamental radicaría en diferenciar si se trata de un trastorno primario o un trastorno inducido.





### 3. ¿Cómo se puede hacer el diagnóstico diferencial entre esquizofrenia y psicosis por cannabis?

*Dr. Néstor Szerman*

Si consideramos el diagnóstico de esquizofrenia (un síndrome con límites imprecisos, clínicamente heterogéneo) para aquellos sujetos que cumplen con los criterios completos de la enfermedad, con una evolución de tiempo de, al menos, 6 meses como establecen hasta ahora los criterios diagnósticos, veremos que quizás un porcentaje de sujetos, que no pueden ser diagnosticados como tales, pero

con episodios o síntomas positivos o negativos atenuados, experiencias psicóticas no bien catalogadas, presentan al consumir cannabis algunas de estas expresiones sintomáticas, en ocasiones síntomas psicóticos más o menos graves, intermitentes, limitados al consumo y breves.

En mi caso, suelo diagnosticar, además del estado, psicosis inducida, el rasgo, como esquizotipia.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

Como he comentado antes (*Intoxicación por cannabis con síntomas psicóticos*), cuando el cannabis se consume en grandes cantidades o en sujetos predispuestos, puede provocar una intoxicación que simula una psicosis funcional de hasta seis semanas de duración.

Las características clínicas de este cuadro se han tratado de describir en varios estudios aunque la metodología utilizada es poco uniforme. Se caracteriza por un inicio rápido, importante inquietud y agresividad, mezcla de síntomas afectivos -maníacos e hipomaníacos- y de la esfera psicótica y rápida mejoría del cuadro tras, aproximadamente, una semana de abstinencia.

*Dr. Ignacio Basurte*

Un elevado número de estudios sugieren que el consumo regular de cannabis puede generar unos episodios psicóticos similares a la esquizofrenia pero todavía no está claro si el trastorno psicótico inducido por cannabis es una entidad diferente que requiere un tratamiento diferente o el consumo regular de cannabis desemboca en la esquizofrenia.

En estudios realizados a pacientes con esquizofrenia, separando los que consumían cannabis de los que no lo hacían, se pudieron observar datos como que el género masculino

esta sobrerrepresentado en el grupo de consumidores de cannabis y el grupo de pacientes no consumidores de cannabis presentaron una mayor tasa de intentos de suicidio, la edad media fue menor, pasaban más tiempo hospitalizados y fumaban más tabaco que los consumidores de cannabis.

Sin embargo, los síntomas positivos y negativos así como la historia familiar no difirieron significativamente, pero en relación al tratamiento, la dosis, la intensidad y duración del mismo fue diferente.

*Dr. Juan Ramírez*

Los consumidores de cannabis presentan reacciones psicóticas transitorias derivadas de los efectos directos del Tetrahidrocannabinol (THC), con alucinaciones, ilusiones, confusión, amnesia, paranoia, hipomanía, o labilidad del estado de ánimo; pueden presentarse en sujetos sin ninguna historia clínica previa, tras consumir grandes cantidades, remitiendo en unos días.

Esta psicosis inducida por el cannabis no es fácilmente distinguible de la sintomatología esquizofrénica, aunque se ha

caracterizado por una mayor hostilidad, conducta bizarra, violencia, pánico, más alteraciones del afecto como síntomas hipomaniacos y agitación, mayor presencia de alucinaciones visuales y menos alucinaciones auditivas, aplanamiento del afecto, incoherencia del habla e histeria.

En general, se aprecia menos alteraciones del pensamiento que en la esquizofrenia, y una mejor respuesta a los antipsicóticos.



*Dr. José Martínez-Raga*

**E**n realidad el diagnóstico diferencial hay que establecerlo entre las esquizofrenias u otros trastornos psicóticos primarios y los trastornos psicóticos inducidos por sustancias, tanto el cannabis como otras drogas, con potencial abuso.

Entre las claves que nos ayudarían a sospechar un trastorno psicótico inducido, ya sea por cannabis o por otro tipo de sustancias, se incluyen:

- Presencia objetiva de la causa, es decir la confirmación por ejemplo mediante análisis de sustancias de abuso en orina.
- Relación cronológica. El consumo es previo a la aparición de los síntomas. El trastorno aparece poco después de haber consumido la sustancia y remite tras interrumpir el consumo.
- Magnitud del consumo. Un trastorno inducido sólo es posible si una cantidad suficiente ha llegado al Sistema Nervioso Central (SNC). Esto no implica que únicamente pueda aparecer un trastorno psicótico inducido en sujetos con un consumo muy elevado y muy prolongado en el tiempo, ya que una toma única en determinada cantidad puede ser suficiente. En los trastornos psicóticos primarios los síntomas exceden de lo esperable dada la cantidad, tipo o duración de uso de la sustancia consumida.
- Ausencia de otros agentes etiológicos.
- Ausencia de antecedentes personales y familiares que son más habituales en trastornos psicóticos primarios.
- Coherencia entre los efectos biológicos de la sustancia y el trastorno observado. El consumo de heroína hace poco probable la aparición de síntomas psicóticos asociados a la intoxicación pero sí que pueden apreciarse durante la privación aguda. Sin embargo, con sustancias estimulantes o con el cannabis es más plausible.

## 4. ¿Existe el síndrome amotivacional por cannabis? Si es así, ¿cómo se diferencia de los síntomas negativos de la esquizofrenia?

*Dr. Néstor Szerman*

No existen evidencias científicas, pero sí afirmaciones sobre el llamado “síndrome amotivacional” causado por cannabis.

Si existen individuos con una vulnerabilidad genética no expresada, para trastornos del espectro de la esquizotipia, con rasgos psicopatológicos subclínicos detectables en la parte no psicótica del espectro que presentan, por ejemplo, experiencias subjetivas anómalas como síntomas negativos, anhedonia, disminución de la vitalidad, apatía, asociabilidad, afecto restringido y trastornos del pensamiento formal (subpsicótico), con una predisposición, al parecer, genética y ambiental al consumo de cannabis.

*Prof.ª Marta Torrens*

Se ha descrito en consumidores de dosis altas durante un tiempo prolongado de cannabis el llamado *síndrome amotivacional*, que estaría caracterizado por un deterioro en la personalidad del sujeto, pérdida de energía y abulia con importante limitación de las actividades habituales.

La sintomatología desaparece con la abstinencia de la sustancia en 4 semanas.

La validez de este diagnóstico permanece incierta y probablemente pueda tratarse de una intoxicación crónica en consumidores frecuentes o bien de rasgos de personalidad de base en un subgrupo de consumidores de esta sustancia.



*Dr. Juan Ramírez*

Una de las consecuencias clásicamente asociadas al consumo de cannabis es el síndrome amotivacional. Sus síntomas agruparían desde el desinterés, la apatía y la indiferencia afectiva a los problemas de concentración, la fatiga y la intolerancia a la frustración.

No obstante, y a pesar del fuerte nexo en la mente colectiva entre el estereotipo del consumidor y este síndrome, la OMS no reconoce la

existencia clínica del mismo y tampoco parece haber consenso sobre su carácter como entidad clínica ni como síntoma derivado del consumo.

Se ha propuesto como un posible síntoma subclínico de anhedonia derivado del consumo de cannabis, un subproducto de la presencia de un trastorno depresivo, consecuencia de las alteraciones propias de la intoxicación cannábica, o bien, estar relacionado con factores de personalidad.

*Dr. José Martínez-Raga*

El llamado *síndrome amotivacional* fue descrito por vez primera a finales de los años 60 para describir un cuadro característico de conducta en jóvenes consumidores de cannabis caracterizado por un estado de apatía, pasividad e indiferencia que se producía como consecuencia de un consumo prolongado y generalmente, aunque no necesariamente, de dosis altas de derivados cannábicos.

El cuadro se asemeja en muchos aspectos a los síntomas negativos de la esquizofrenia.

## II. TABACO Y ESQUIZOFRENIA

### 5. ¿Cuál es la relación entre tabaco y esquizofrenia?

*Dr. Néstor Szerman*

Existen evidencias epidemiológicas que vinculan, sin lugar a dudas, al consumo de tabaco y la esquizofrenia y la psicosis.

La reducción de la esperanza de vida de 15 años menos en los sujetos con esquizofrenia, se atribuye, en parte, al tabaco ya que sería teóricamente una de las causas evitables. Se deben de tener en cuenta la existencia de patrones de consumo y de efectos diferentes de otras poblaciones afectadas.

Las evidencias científicas apuntan al papel del sistema colinérgico-nicotínico cerebral en la patofisiología de la esquizofrenia y las psicosis, que llevaría a estos sujetos a auto-regularse con nicotina, uno de los principios activos del tabaco. La expresión de los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  está reducida en la esquizofrenia. Se ha sugerido, por tanto, que la susceptibilidad a la esquizofrenia y la adicción a nicotina podrían estar relacionadas.

Es posible que comencemos a conocer el potencial terapéutico de la nicotina.

*Dr. Ignacio Basurte*

La mayoría de los sondeos realizados indican que más de las tres cuartas partes de los pacientes esquizofrénicos fuman, comparados con menos de la mitad del resto de los pacientes psiquiátricos tomados conjuntamente.

Las personas que desarrollarán esquizofrenia parecen tener factores de riesgo que las hacen más vulnerables para comenzar a fumar. La nicotina administrada crónicamente tiene un efecto opuesto a su administración aguda, es decir, disminuye la liberación subcortical de dopamina, posiblemente debido al desarrollo de tolerancia y a la desensibilización de los receptores nicotínicos. Los contenidos del humo del tabaco, particularmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos, producen un incremento de la actividad enzimática en los microsomas hepáticos y de otros tejidos, aumentando así el metabolismo de algunos antipsicóticos.

La hipótesis de la automedicación se resume en un artículo publicado recientemente en el que se cataloga los posibles efectos del fumar en la esquizofrenia como: mejora de los aspectos cognitivos, ayuda a la relajación, efecto antidepresivo, mejoría de los síntomas psicóticos, reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos y efectos psicosociales beneficiosos.

*Dr. Juan Ramírez*

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia del tabaquismo entre pacientes esquizofrénicos es de aproximadamente el 90 %, frente al 25-30 % de la población general y el 45-70 % de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Además se ha comprobado que los fumadores esquizofrénicos consumen dosis más altas de nicotina mediante inhalaciones más profundas de los cigarrillos.

Las razones por las cuales los pacientes esquizofrénicos fuman más continúan siendo estudiadas. Esta asociación se podría deber en parte al uso del tabaco como automedicación, en respuesta al proceso psicopatológico subyacente o a los efectos colaterales del tratamiento neuroléptico, ya que éste puede incrementar el metabolismo de los antipsicóticos y disminuir efectos secundarios.

*Dr. José Martínez-Raga*

Es evidente que existe una estrecha relación entre el tabaquismo y la esquizofrenia tal como muestran los estudios epidemiológicos que indican que más de 80% de pacientes con esquizofrenia fuman y fuman mucho.

Algunos pacientes con trastornos psicóticos recurrirían a la nicotina como una forma de auto-medicación debido al deterioro cognitivo propio de la historia natural de la enfermedad o de determinados antipsicóticos o por los síntomas extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos.

Sin embargo, el tabaco, con un alto poder adictivo, aunque puede potenciar transitoriamente la concentración y la atención, independientemente del estado de salud o de la patología comórbida del sujeto, carece de probada eficacia como tratamiento coadyuvante sobre estos síntomas a largo plazo. Por ello, también el tabaco se convierte en otro problema para la salud del individuo no en una solución.

## 6. ¿Cómo influye la supresión del tabaco en el curso y evolución de la esquizofrenia?

*Dr. Néstor Szerman*

**S**e conoce que deprivación y abstinencia aguda de tabaco en fumadores provoca un aumento de las conductas agresivas y su efecto es más pronunciado en individuos que presentan niveles basales elevados de irritabilidad y hostilidad, que corresponde a un fenotipo clínico de sujetos diagnosticados de psicosis y/o esquizofrenia.

El déficit sensorial encontrado en sujetos con esquizofrenia y sus familiares de primer grado son transitoriamente

corregidos por la nicotina, y la cesación del consumo de tabaco empeora los síntomas de esquizofrenia.

Los sujetos con predominio de síntomas negativos y residuales, fuman más tabaco que otros subtipos clínicos.

Dado el papel neurobiológico del sistema colinérgico-nicotínico, debería enfocarse el tratamiento del tabaquismo en esta población, con propuestas terapéuticas claramente diferenciadas.

*Dr. Juan Ramírez*

**S**e ha sugerido que determinadas alteraciones asociadas a la esquizofrenia, podrían ser parcialmente compensadas por el consumo de tabaco, por lo que algunos autores recomiendan precaución con la supresión brusca del tabaco, dado que los fumadores suelen usar dosis mayores de antipsicóticos y tienen menos extrapiramidalismo.

Por otro lado existen diversos estudios que sugieren una posible relación entre sintomatología afectiva y consumo de tabaco, habiéndose llegado a proponer el abandono del tabaquismo como un factor

de riesgo de recaídas depresivas en pacientes predispuestos, por lo que el consumo de tabaco podría ser una forma de compensar la sintomatología depresiva frecuentemente asociada a la esquizofrenia.

En cuanto a los síntomas psicóticos, se han publicado casos clínicos que sugieren una relación entre la suspensión brusca del consumo de tabaco y la reactivación de sintomatología psicótica. Sin embargo, otros estudios experimentales a doble ciego no encuentran relación alguna entre la exacerbación de síntomas psicóticos y el síndrome de abstinencia.



*Dr. José Martínez-Raga*

Tal como se indica en una excelente revisión publicada en el *New England Journal of Medicine* en el 2011, contrario a lo que se piensa habitualmente, las evidencias a partir de estudios con pacientes ingresados como con pacientes en régimen ambulatorio sugieren que el interés en dejar de fumar de los pacientes con trastornos psicóticos u otros trastornos mentales es aproximadamente el mismo que en población general.

Entre fumadores con otros trastornos mentales la disposición a dejar de fumar parece ser independiente de su diagnóstico, la gravedad de sus síntomas o la coexistencia de otras sustancias de abuso.

En los pacientes con trastornos mentales graves el tratamiento para dejar de fumar es efectivo, aunque puede ser más laborioso (debido a que hay que trabajar más intensivamente la motivación), de modo que los tratamientos que funcionan en población general también funcionan en pacientes con trastornos mentales graves y son, aproximadamente, igual de efectivos.

El tratamiento para dejar de fumar en pacientes clínicamente estables no empeora su estado mental.

Los ensayos aleatorizados y las experiencias clínicas muestran que el tratamiento del tabaquismo en pacientes en tratamiento por otro trastorno mental (independientemente del tipo o gravedad del diagnóstico psiquiátrico) no agrava los síntomas de estos ni conlleva un mayor riesgo de hospitalización.

## 7. ¿Qué hacer con los pacientes hospitalizados adictos al tabaco?

*Dr. Néstor Szerman*

El tratamiento de la adicción al tabaco no es una rutina de los planes de tratamiento, ya que tampoco lo es el diagnóstico de esta dependencia, pese a las posibilidades terapéuticas con nicotina, que no suele estar disponible para los pacientes y que, como sabemos, no tiene reembolso de la seguridad social en nuestro país, a diferencia de los medicamentos para otras adicciones o enfermedades cerebrales.

Investigadores como Judith Prochaska encuentran que fumadores

pacientes psiquiátricos sin tratamiento de nicotina, presentan porcentajes más elevados de altas voluntarias contra el consejo médico, mayor uso de lorazepam y mayor tasa de ingresos forzados involuntarios. Ya existen estudios controlados, doble ciego con placebo, del uso de nicotina en parches en sujetos hospitalizados con psicosis, con una disminución de la agitación, la hostilidad y agresividad en aquellos tratados, frente a placebo.

*Dr. Ignacio Basurte*

En mi experiencia, las unidades de hospitalización deben ser sin humo. Claramente hay que ofertar una opción terapéutica integral al paciente, con tratamientos sustitutivos inicialmente con agonistas.

*Dr. José Martínez-Raga*

Esta pregunta estaría, al menos en parte, relacionada con la pregunta anterior, ya que el problema no es tanto qué hacer durante su hospitalización, sino qué hacer y cómo continuar con lo alcanzado, desde un punto de vista terapéutico, durante la hospitalización.

El período de ingreso puede ser una etapa ideal para iniciar el tratamiento para dejar de fumar, siempre y cuando se continúe tras el alta, dentro de un abordaje integral del paciente.

*Dr. Juan Ramírez*

La disposición del 2 de enero de 2011, modifica la ley 42/2010, de 30 de diciembre, en la cual “se prohíbe fumar en todos las áreas de los hospitales, sin excepciones, así como en los espacios al aire libre o cubiertos, comprendidos en sus recintos”.

La prohibiciones parciales no suelen ser efectivas y están asociadas a más incidentes; mientras que las prohibiciones totales son toleradas por la mayoría de los pacientes si hay tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN) disponible. Cuando no se ofrece TSN, la probabilidad de alta involuntaria es más del doble.

De cara a implementar estas medidas es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos: disponer y poder ofrecer TSN durante la hospitalización (TSN en parches, chicles, pastillas...), tener en cuenta la influencia de la abstinencia tabáquica en el estado psicopatológico del paciente, conocer las interacciones farmacológicas, preparar e implicar al personal del dispositivo y una vez finalizada la hospitalización, trabajar la derivación para la continuidad del proceso.

### III. OPIÁCEOS Y ESQUIZOFRENIA

8. En algunas ocasiones, pacientes con esquizofrenia “compensada” durante largos años y en tratamiento con metadona, al poco tiempo de la supresión de la metadona inician una descompensación psicótica ¿tendría alguna explicación científica? ¿podría considerarse, la metadona, como un elemento protector? ¿está plenamente demostrado el supuesto efecto protector de opiáceos para evitar recaídas psicóticas en la esquizofrenia?

*Dr. Néstor Szerman*

Desde lo que la experiencia nos indica, existen muy pocos datos publicados sobre esta cuestión. Sí se ha descrito la aparición de psicosis durante abstinencia de opioides incluyendo metadona. Los opioides modulan la transmisión dopaminérgica en el cerebro humano implicada en la fisiología de la psicosis.

Existen receptores dopaminérgicos heterómeros en células opioides de los ganglios basales. También polimorfismos (variantes) del receptor opioidero, podría estar implicado en el desarrollo de psicosis.

Al parecer la potencia agonista sobre receptores mu, como la ejercida por metadona daría este efecto antipsicótico, por lo que se debe tener especial precaución en la retirada de los agonistas opioides en sujetos con antecedentes de psicosis.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

**S**í, la metadona puede considerarse un fármaco antipsicótico. De hecho, la metadona (y otros agonistas opiáceos) al igual que los neurolepticos bloquean los receptores dopaminérgicos y aumentan los niveles plasmáticos de prolactina.

Las propiedades antipsicóticas de los opiáceos se conocen desde el siglo XVIII, y dejaron de usarse como tales debido a su capacidad de adicción, elevada toxicidad (riesgo de sobredosis) y el sensacionalismo desarrollado contra “el vicio del opio”.

*Dr. Ignacio Basurte*

**L**a prevalencia de esquizofrenia en pacientes dependientes de opiáceos es difícil de valorar, ya que los opiáceos pueden presentar efectos beneficiosos sobre las psicosis y enmascarar los síntomas de la esquizofrenia. El uso de opiáceos como tratamiento para la psicosis ya era conocido por los alienistas clásicos. Se cree que la prevalencia de la esquizofrenia en dependientes de opiáceos podría ser similar a la encontrada en la población general (próxima al 1%).

Está bien documentado que, en ocasiones, las adicciones se infratran en pacientes esquizofrénicos, incluso con un diagnóstico claro, posiblemente por pensar que un trastorno puede ser secundario al otro.

Los tratamientos de mantenimiento con metadona están especialmente indicados en psicóticos que consumen opiáceos, y se puede recomendar el incremento de la dosis de metadona debido a su posible efecto antipsicótico, además de añadir antipsicóticos o aumentar la dosis de estos últimos.

*Dr. Juan Ramírez*

El consumo de opiáceos en pacientes con esquizofrenia se ha relacionado con una reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo, dado su posible efecto antipsicótico y un empeoramiento en periodos de abstinencia.

Los médicos que atienden a estos pacientes deben tener en cuenta estos aspectos y extremar las precauciones en los momentos de desintoxicación o reducción de dosis ya que se puede provocar reagudizaciones psicóticas.

La metadona por sus propiedades antipsicóticas, está especialmente indicada para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y adicción a opiáceos ya que, además de abordar la adicción, controla parcialmente la sintomatología psicótica, y de esta forma se precisan dosis menores de antipsicóticos, disminuyendo el riesgo de aparición de efectos secundarios. Puede ser muy útil como tratamiento coadyuvante.

*Dr. José Martínez-Raga*

La metadona es el fármaco agonista opioide más ampliamente utilizado en el tratamiento de la dependencia opioides.

Desde hace décadas se ha descrito, probablemente debido a su acción agonista opioide mu, un posible efecto beneficioso sobre el tratamiento de las psicosis, y puede ser utilizado en pacientes psicóticos dependientes de opioides como potenciador del tratamiento antipsicótico.

Por ese mismo motivo, se debe ser muy cauteloso en la retirada de metadona en estos pacientes, ya que hay riesgo de una posible descompensación psicótica. Aunque se ha demostrado la eficacia de la metadona en el tratamiento de la dependencia de opioides, en pacientes con esquizofrenia y patología dual no existen evidencias científicas específicas suficientes.

Por su parte, la buprenorfina es un agonista parcial opioide mu y antagonis-

ta opioide kappa que ha demostrado su eficacia tanto en el tratamiento de desintoxicación como en el de deshabitación de la dependencia de opioides. Es útil en la reducción del consumo de opioides ilegales, reduce los efectos negativos del consumo de drogas -transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas- y disminuye la mortalidad de estos pacientes. Presenta una buena tolerancia clínica sin mostrar interacciones significativas con otros fármacos como los antipsicóticos, por lo que puede ser una alternativa a la metadona en pacientes duales con esquizofrenia. Incluso se ha descrito su posible efecto antipsicótico en 10 pacientes con esquizofrenia que no recibían tratamiento antipsicótico.

La buprenorfina es un fármaco de primera elección para la dependencia de opioides, aunque en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia con dependencia de opioides tampoco hay evidencia científica específica suficiente.





## IV. TRATAMIENTO EN PSICOSIS Y PATOLOGÍA DUAL

### 9. ¿Cuál es la relación entre drogas y trastornos psicóticos? ¿existen las psicosis inducidas?

*Dr. Néstor Szerman*

Es evidente que existen psicosis inducidas por el consumo de sustancias psicomiméticas, como los estimulantes (cocaína, anfetaminas y xantinas) o el  $\Delta 9$  tetrahidrocanabinol ( $\Delta 9$ -THC). Aunque seguramente para esta “inducción” se deben asociar factores de vulnerabilidad neurobiológica expresada en rasgos esquizotípicos o de estado como el Trastorno por Déficit de Atención- Hiperactividad (TDAH).

*Profª. Marta Torrens*

Algunas sustancias de abuso pueden provocar sintomatología psicótica tanto durante la intoxicación como durante la abstinencia. De acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR, para hacer el diagnóstico de psicosis inducida por sustancia se requieren los siguientes criterios:

- 1) Se cumplen todos los criterios para el trastorno según el DSM-IV
- 2) El episodio ocurre totalmente durante un período de consumo de sustancias excesivo o en las cuatro semanas posteriores a la interrupción del consumo
- 3) La sustancia consumida es “relevante” para el trastorno (es decir, sus efectos pueden provocar síntomas que son idénticos a los del trastorno que se está evaluando)
- 4) Los síntomas son claramente excesivos respecto a los efectos esperados de la intoxicación y/o abstinencia.

*Dr. Ignacio Basurte*

Las psicosis inducidas serían aquellos cuadros psicóticos que se desarrollan mientras la persona consume sustancias o sufre su abstinencia remiten paulatinamente al abandonar el consumo de las sustancias.

Sin embargo, en otras ocasiones las drogas pueden actuar como factor desencadenante de un cuadro de esquizofrenia que seguirá su curso aunque cese el consumo de las drogas (“psicosis cannábica”).

Este trastorno se incluye en el DSM- IV- TR y en el futuro DSM-5 y se denomina Trastorno psicótico inducido por sustancias.





Dr. Juan Ramírez

La mayoría de estudios epidemiológicos realizados en las últimas décadas constatan la gran prevalencia de pacientes consumidores de drogas que presentan trastornos psicóticos.

Los Trastornos Psicóticos asociados a consumo de sustancias aparecen reflejados en las dos clasificaciones nosológicas internacionales en DSM-IV-TR (*Diagnostic and statistical manual of mental disorder [of the American Psychiatric Association (APA)]*): Trastorno Psicótico inducido por sustancias (DSM-IV-TR) y en la CIE-10 [Clasificación Internacional de enfermedades (sistema de codificación en Europa de la OMS)].

Existen dos entidades referidas al trastorno:

- **Trastorno Psicótico debido al consumo de sustancias psicoactivas** (los síntomas aparecen durante las primeras 2 semanas de consumo).
- **Trastorno Psicótico residual de inicio tardío** debido al consumo de sustancias psicoactivas (los síntomas aparecen entre la 2ª - 6ª semana de haberse iniciado el consumo y debe presentar una duración máxima 6 meses).

Como conclusión podemos decir que el consumo de sustancias puede provocar un síndrome psicótico-like de características similares al síndrome esquizofrénico pero con características fenomenológicas y cronológicas diferenciadas, en cuyo origen encontraríamos factores relacionados con la vulnerabilidad individual y con los estresores que han ido apareciendo en la vida del sujeto.

Dr. José Martínez-Raga

Saber identificar y tratar la patología dual es uno de los principales retos con los que se enfrenta el clínico, en gran medida porque agrava la evolución y el pronóstico del paciente y complica el tratamiento de ambos trastornos comórbidos, todo ello además adquiere aún mayor relevancia en el caso de los pacientes duales con trastornos mentales graves, tal es el caso de los pacientes con un trastorno psicótico y patología dual.

Según los datos de estudios epidemiológicos, se estima que un 70-80% de sujetos con esquizofrenia tienen o han tenido patología dual a lo largo de su vida.

Los trastornos psicóticos inducidos evidentemente existen y así están recogidos en los manuales diagnósticos.

El problema está en que ante cualquier paciente con síntomas psicóticos y que haya consumido alguna sustancia susceptible de desencadenarlos inmediatamente se piensa en un trastorno inducido por sustancias y no se aborda adecuadamente como un trastorno psicótico primario en un paciente que ha podido haber consumido alguna droga ya sea de una forma aislada o de una forma más continuada.

Esta dificultad es mayor en los trastornos inducidos residuales, en los que los síntomas no remiten cuando se detiene el consumo y hay una relación cronológica laxa entre consumo y aparición de síntomas. Podría ser debido a mecanismos de tolerancia inversa o sensibilización como consecuencia de un consumo prolongado, dando lugar a síntomas que revierten muy lentamente.

# 10. En un paciente con un episodio de psicosis inducida (“tóxica”), que deja de consumir ¿es necesario seguir con el tratamiento antipsicótico? y, si es así, ¿por cuánto tiempo?

*Dr. Néstor Szerman*

**E**l paciente que ha sufrido un episodio psicótico, independientemente de su calificación, la mayoría logrará la remisión clínica, aunque las tasas de recaída son muy elevadas, de un 80% dentro de los 5 años posteriores.

Los episodios psicóticos recurrentes se asocian a pérdida progresiva de sustancia gris, lo que puede reducir progresivamente la eficacia de los tratamientos. Los datos disponibles indican que intervenciones psicosociales específicas, incluyendo las dirigidas al consumo de sustancias, junto a estrategias farmacológicas de antipsicóticos a dosis bajas, son eficaces en la reducción de recaídas en pacientes jóvenes.

*Profª. Marta Torrens*

**E**n la actualidad no hay estudios suficientes para saber cuánto tiempo debe seguir el tratamiento antipsicótico en el caso de una psicosis inducida.

*Dr. Ignacio Basurte*

**E**n este tipo de cuadros, una vez ha cesado el consumo, el tratamiento debe de ser individualizado con el antipsicótico que mejor se adapte al paciente y la duración dependerá de la evolución y el posible riesgo de recaída.

En general, el clínico es el que calibra en cada caso concreto la duración del tratamiento antipsicótico que, en general, suele ser mínimo de un año.

*Dr. Juan Ramírez*

**N**o se han encontrado estudios que ayuden a dar una respuesta a la pregunta. Como conclusión podemos decir que existen algunas evidencias para mantener el tratamiento antipsicótico (antipsicóticos atípicos a dosis bajas) para evitar recaídas. En cambio no hay estudios sobre el mantenimiento del tratamiento antipsicótico como prevención de recaídas en los episodios psicóticos por tóxicos pero, en relación con los anteriores, parece congruente mantenerlos al menos el mismo tiempo que si se tratara de un episodio psicótico agudo no debido a tóxicos.

# 11. En un paciente con diagnóstico de esquizofrenia, ¿se puede prescribir disulfiram? ¿y naltrexona? ¿y topiramato?

*Dr. Néstor Szerman*

Las evidencias empíricas son débiles. Comenzando por disulfiram, aunque se señalan los riesgos de agravar los síntomas psicóticos por su efecto prodopaminérgico, en mi opinión, con las dosis actuales de 250 mg/comprimido (en EE.UU. se han usado dosis de hasta 7 g), no he observado jamás el agravamiento de la psicosis y sí la utilidad para prevenir el uso de alcohol en pacientes estabilizados.

El uso de naltrexona en sujetos con patología dual del espectro de la esquizofrenia dispone de cierta literatura científica, pero sin claros resultados concluyentes en su favor. Teóricamente no me gusta bloquear el sistema opioide en estos pacientes.

Topiramato dispone de meta-análisis respecto a valorar su eficacia en mejorar la psicopatología al añadirse a clozapina, pero aunque no demuestra resultados concluyentes, sí los presenta en reducir los aspectos más negativos del llamado síndrome metabólico, lo que lo convierte en una opción a tener en cuenta.

También topiramato se ha ensayado en sujetos con Esquizofrenia y Alcoholismo y se han publicado series de “casos clínicos” con muy buenos resultados. En cambio, no disponemos de datos sobre acamprosato y solo alguna referencia teórica al uso de modafinilo en psicosis con dependencia a cocaína.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

No hay evidencias para contraindicar el uso de disulfiram, naltrexona y topiramato.

*Dr. Ignacio Basurte*

Algunos autores apuntan la posible utilidad de disulfiram en pacientes esquizofrénicos con dependencia de alcohol (junto al acamprosato y naltrexona), mientras que otros, en una revisión sistemática reciente, no encuentran, dentro del abordaje farmacológico de los pacientes esquizofrénicos con patología dual, evidencia clínica para el uso del disulfiram.

Algunos autores opinan que el disulfiram no debe utilizarse en la esquizofrenia porque puede inducir recaídas psicóticas. Otros, sin embargo, manifiestan que, aunque el disulfiram puede empeorar transitoriamente los síntomas esquizofrénicos, debe recomendarse su uso para ayudar a mantener la abstinencia y conseguir la remisión global de los síntomas.

*Dr. José Martínez-Raga*

El disulfiram es un fármaco que en los últimos años ha adquirido un renovado interés debido a que, junto con su eficacia conocida en el tratamiento de la dependencia de alcohol para la que ha sido utilizada durante décadas, también ha demostrado su eficacia en la dependencia de cocaína.

En pacientes duales y, en especial, en aquellos con un trastorno psicótico su uso ha sido bastante limitado por el temor a que pueda inducir la aparición de síntomas psicóticos debido a su acción inhibitoria de la dopa-beta-hidroxilasa, la principal enzima en la metabolización de la dopamina.

Además, no hay que olvidar su potencial hepatotóxico, especialmente al interaccionar con otros fármacos o sustancias con posible afectación sobre las enzimas hepáticas. No obstante en un trabajo publicado en 2006, con 66 pacientes dependientes de alcohol y un trastorno del espectro psicótico, el disulfiram fue tan efectivo como la naltrexona sobre el consumo de alcohol. En cualquier caso la prescripción de disulfiram en pacientes con un trastorno psicótico debe realizarse con precaución, debiéndose descartar ante la presencia de sintomatología aguda y evitándose dosis superiores a un comprimido (250 mg/día).

La naltrexona se ha venido utilizando también en pacientes con esquizofrenia y patología dual. Aunque en pacientes psicóticos con dependencia de opioides sea un fármaco de segunda elección por detrás de los fármacos agonistas opioides, en la dependencia de alcohol este antagonista opioide es una opción farmacológica útil debido a sus efectos sobre el craving.

Existe al menos un estudio abierto y dos pequeños estudios aleatorizados y controlados con placebo con muestras de pacientes con esquizofrenia u otros trastornos del espectro psicótico y dependencia de alcohol comórbida en el que se evidencia una reducción en el consumo de alcohol asociado al tratamiento con naltrexona.

Recientemente además estudios muy preliminares han sugerido la posible utilidad de la naltrexona como tratamiento coadyuvante en pacientes que no respondían o lo hacían incompletamente al tratamiento antipsicótico. Asimismo, la combinación naltrexona con antipsicótico también se ha mostrado eficaz en reducir las conductas autolesivas tanto en pacientes con graves problemas del desarrollo o con trastorno límite de la personalidad.

Los fármacos antiepilépticos o “anti-impulsivos” se utilizan frecuentemente en pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo, por su efecto estabilizador del estado de ánimo. Aunque hay escasos estudios controlados sobre la combinación de antipsicóticos y antiepilépticos en general y de topiramato en concreto en pacientes duales con esquizofrenia, existe amplia experiencia clínica en la combinación de estos fármacos. El topiramato facilitaría la regulación de la impulsividad o el craving y con ello modularía o disminuiría el riesgo de la recaída en el consumo y, con ello, la consecuente descompensación psicopatológica. Sin embargo, las únicas evidencias de la posible utilidad del topiramato en pacientes psicóticos duales sobre el consumo de sustancias provienen de series de casos aunque con resultados muy favorables.

*Dr. Juan Ramírez*

La mayoría de los estudios realizados concluyen que el disulfiram no debería estar contraindicado de forma absoluta en pacientes psicóticos con dependencia del alcohol. Se descartarán los pacientes con episodios psicóticos agudos, depresión, deterioro cognitivo, conducta impulsiva o riesgo de suicidio.

La naltrexona sería de primera elección en alcohólicos con psicosis concomitante y habría que considerarlo en un subgrupo de adictos a opiáceos con esquizofrenia.

El topiramato puede ser efectivo en esquizofrenia resistente y en pacientes duales con esquizofrenia con un trastorno por dependencia de alcohol.

## 12. En un paciente diagnosticado de esquizofrenia y adicción al tabaco, ¿se puede utilizar nicotina u otros tratamientos específicos para el tabaco? ¿influye el antipsicótico utilizado?

*Dr. Néstor Szerman*

He mencionado antes que existen estudios recientes que demuestran los beneficios del uso de parches de nicotina en sujetos con esquizofrenia. Disponemos de meta-análisis que apoyan la eficacia y seguridad de usar bupropion también.

Vareniclina, un agonista parcial  $\alpha 4\beta 2$  y agonista completo del receptor de nicotina  $\alpha 7$  ha sido probado no solo por su eficacia sobre el tabaco, sino también sobre

su posible mejoría en algunas alteraciones cognitivas de la esquizofrenia, con buenos resultados y también buena tolerancia.

Respecto al antipsicótico usado, existen estudios que señalan el incremento del uso de tabaco con haloperidol y en cambio otros que indican la disminución con clozapina, que se señala como el más efectivo, quizás por su efecto farmacodinámico sobre receptores de nicotina  $\alpha 7$ .

*Dr. Ignacio Basurte*

No solo se puede si no que se debe. El tratamiento con agonistas, ya sea puros o parciales, es el tratamiento de elección inicial en los pacientes con esquizofrenia con adicción al tabaco, junto con neurolépticos atípicos.

Al igual que con otras sustancias de abuso, la nicotina activa determinados enzimas metabolizadoras, como el citocromo P450 1A2 alterando los niveles plasmáticos de antipsicóticos. Con el neuroléptico atípico clozapina se ha encontrado una mejor respuesta en fumadores que en no fumadores y una disminución del consumo de nicotina tras la administración del fármaco.

Al respecto, también se ha considerado el consumo de grandes cantidades de nicotina como un predictor de falta de respuesta al haloperidol y se ha observado que, a medida que los pacientes fuman menos, requieren menores dosis de neurolépticos depot. Por otro lado, el fumar también se relaciona con una disminución de los síntomas parkinsonianos asociados a estos fármacos, debidos probablemente a la activación que la nicotina provoca sobre las neuronas dopaminérgicas. El clínico debe tener en cuenta esta interacción para el ajuste de dosis y su tratamiento de forma integral.

Dr. José Martínez-Raga

Existe ya un importante cúmulo de evidencias que muestran la eficacia y buen perfil de tolerabilidad de los tratamientos sustitutivos con nicotina (TSN), así como del bupropion y de la vareniclina en pacientes psicóticos y fumadores.

Por un lado, se ha observado que las TSN se asocian, en recursos de agudos, con una reducción de la agitación en fumadores con esquizofrenia, con menores tasas de altas voluntarias del ingreso hospitalario. También se ha observado una reducción en las tasas de recaídas con la utilización de los parches de nicotina.

El bupropion, un antidepresivo atípico, ha sido ampliamente estudiado en pacientes con psicosis que también son fumadores, de modo que un meta-análisis con 7 ensayos clínicos que incluían un total de 260 fumadores con esquizofrenia ha evidenciado su eficacia significativa tras seis meses de seguimiento.

Con respecto a la vareniclina, hasta la fecha tres series de casos con muestras de pacientes ambulatorios

con esquizofrenia estables clínicamente, han descrito tasas de abstinencia significativas (de 8 a 75%), junto con mejorías en algunos tests neurocognitivos, y sin efectos secundarios graves. En la actualidad se están realizando tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con pacientes esquizofrénicos o deprimidos fumadores.

En lo que respecta a la influencia del tratamiento antipsicótico utilizado, el cambio en el tratamiento de antipsicóticos típicos a atípicos puede ayudar a los pacientes a dejar de fumar en parte por el aumento del *craving* y del consumo de tabaco y de otras sustancias con los antipsicóticos convencionales o de primera generación, frente a una atenuación de éstos con los de segunda generación.

Por otro lado, el tabaco puede ser un inductor de la isoenzima 1A2 del citocromo P450 por lo que afectaría y reduciría significativamente los niveles plasmáticos de fármacos metabolizados por esta isoenzima como es el caso de la olanzapina o la clozapina.

*Dr. Juan Ramírez*

La Terapia de Sustitución con Nicotina (TSN), ya sea en forma de parches, chicles, comprimidos, solos o combinados, es muy útil para conseguir la cesación o reducción tabáquica en los pacientes esquizofrénicos.

El bupropion es efectivo para el abandono del consumo de tabaco en los pacientes con esquizofrenia. No se ha observado exacerbación de la sintomatología positiva con dosis de 150 o de 300 mg/día, ni variación en los efectos secundarios.

Se han descrito recientemente resultados favorables en el tratamien-

to de la dependencia de nicotina en pacientes psicóticos con vareniclina y actualmente hay diversos estudios en marcha para evaluar su efectividad y eficacia.

Con el uso de antipsicóticos clásicos como el haloperidol se ha observado un incremento en la cantidad de tabaco fumado. Con la clozapina, se observó que, había un descenso del consumo de tabaco en pacientes con esquizofrenia. El cambio en el tratamiento de antipsicóticos típicos a atípicos puede ayudar a los pacientes en el proceso de dejar de fumar.







### 13. ¿Cuál es la relación entre trastorno bipolar y abuso/adicción a sustancias?

*Dr. Néstor Szerman*

Hay muchos elementos que vinculan las manifestaciones clínicas del trastorno bipolar con el abuso o adicción a diferentes sustancias. La impulsividad que genera abuso o adicción al alcohol, tanto en los episodios agudos como en las fases interepisódicas.

El uso de estimulantes, como la cocaína, en sujetos predispuestos podría dar lugar a episodios hipertímicos a semejanza del provocado por los anti-depresivos, situación clínica que Akiskal denominó “Bipolares 3 y medio”. Se debe prestar atención a las “manías inducidas” por sustancias que suelen

terminar en la aparición de manías espontáneas.

En el curso evolutivo, cuando el Trastorno por uso de sustancias (TUS) se presenta antes, a veces años antes, del trastorno bipolar, el curso suele ser más leve que en la situación contraria. Respecto al tratamiento, Valproato dispone de estudios controlados donde mejora el uso de alcohol en pacientes bipolares.

Recordemos que los estudios genéticos actuales no demuestran la separación taxativa de esta manifestación clínica con la esquizofrenia y podríamos aplicar lo señalado con anterioridad.

*Prof.<sup>a</sup> Marta Torrens*

La asociación entre Trastorno bipolar (TB) y Trastorno por uso de sustancias (TUS) es la más frecuente de las patologías duales. La asociación puede deberse a:

1. El consumo de algunas sustancias psicoactivas que pueden inducir un episodio de manía o depresión.
2. El paciente en fase maniaca puede consumir sustancias psicoactivas por incapacidad de detectar el riesgo de conlleva.
3. Vulnerabilidad genética común para ambos trastornos.

*Dr. Ignacio Basurte*

Los trastornos del estado de ánimo, en todo su espectro, inducido por sustancias se incluyen al igual que las psicosis en las guías diagnósticas y, de igual manera, puede haber cuadros recortados por intoxicación o abstinencia o pueden desencadenarse trastornos bipolares en personas vulnerables tras el consumo de sustancias.

Como en todos los trastornos mentales asociados a consumo de sustancias

podemos entender el modelo de tres maneras: el Trastorno bipolar (TB) conlleva el Trastorno por uso de sustancias (TUS), el TUS desencadena el TB o el TB y TUS comparten una base genética común. De esta manera podríamos entender, en base a la hipótesis de la automedicación, como en una fase depresiva el paciente buscaría estimulantes o cómo los estimulantes podrían desencadenar una fase maniaca.

*Dr. José Martínez-Raga*

Existe una estrecha relación entre el Trastorno bipolar (TB), particularmente el TB tipo I y el abuso o dependencia de sustancias, por lo tanto con la patología dual.

De hecho, en el estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area Survey*) un 60,7% de los sujetos con trastorno bipolar tipo I presentaban un Trastorno por uso de sustancias (TUS) comórbido. Este porcentaje supera al de cualquier otro trastorno psiquiátrico.

Los pacientes con trastorno bipolar y patología dual presentan una peor evolución clínica, tienden a una mayor cronicidad de los dos trastornos comórbidos, mayor gravedad sintomática y peor respuesta al tratamiento y presentan con mayor frecuencia ciclos rápidos y hospitalizaciones. Por otro lado, estos pacientes presentan un mayor riesgo de suicidio a lo largo de su vida en comparación con los pacientes con TB sin abuso o dependencia a sustancias. En este contexto cabe señalar que diversos estudios con gran número de pacientes y controlados han evidenciado que también el consumo habitual e importante de cafeína se asocia con una mayor riesgo de conductas suicidas.

Todos estos factores resaltan la importancia de una adecuada y completa evaluación de pacientes con patología dual (grave) y de llevar a cabo un tratamiento adaptado a las necesidades individuales del paciente.

Dr. Juan Ramírez

El abuso o dependencia de sustancias psicoactivas es frecuente en los pacientes bipolares, pero se desconocen las razones de esta asociación.

Los diferentes estudios señalan que la coexistencia de ambos trastornos empeora el cuadro clínico, dificulta el diagnóstico y hace complejo el tratamiento. De los resultados de los estudios ECA (*Epidemiology Catchment Area*) y NCS (*National Comorbidity Survey*) sugieren que el TAB (Trastorno Afectivo Bipo-

lar) es el trastorno psiquiátrico que se asocia con mayor frecuencia al abuso y dependencia de sustancias. El riesgo de que un individuo con un TAB presente una dependencia a sustancias es 6 veces mayor que el de la población general.

La comorbilidad con drogas y alcohol en pacientes bipolares aumenta el número de hospitalizaciones, favorece los cuadros disfóricos, la agitación y un inicio de la sintomatología del TAB más precoz.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. *Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions*. Br J Psychiatry. 2005 Mar;186:215-21.
2. Angelo Giovanni Icro Maremmani, Liliana Dell'Osso, Matteo Pacini, Dina Popovic, Luca Rovai, Marta Torrens, Giulio Perugi & Icro Maremmani. *Dual Diagnosis and Chronology of Illness in Treatment-Seeking Italian Patients Dependent on Heroin*. Journal of Addictive Diseases Volume 30, Issue 2, 2011
3. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. *Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence*. Br J Psychiatry. 2004;184:110-117.
4. Banham L, Gilbody S. *Smoking cessation in severe mental illness: what works?* Addiction. 2010;105(7):1176-1189.
5. Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Fusar-Poli P, Rubia K, Kambeitz J, O'Carroll C, Seal ML, Giampietro V, Brammer M, Zuardi AW, Atakan Z, McGuire PK. *Induction of psychosis by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing*. Arch Gen Psychiatry. 2012 Jan;69(1):27-36.
6. Brown AS & McGrath JJ. *La prevención de la esquizofrenia*. Schizophrenia Bulletin, edición en Español. 2011; 6: 104-108.
7. Foti DJ, Kotow R, Guey LT, Bromet EJ. *Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization*. Am J Psychiatry 2010; 167: 987-993.
8. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators. *Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs*. Arch Gen Psychiatry 2011;68:138-147.
9. Gonzalez-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P y cols. *Cannabis y psicosis en un primer episodio: diferentes resultados a largo plazo dependiendo del uso continuado o interrumido*. Schizophrenia Bulletin, edición en Español. 2011; 6: 129-137.
10. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. *Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people*. BMJ 2005;330:11.
11. Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. *Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence*. CNS Drugs. 2007; 21(3):213-237.
12. Levinson I, Galynker II, Rosenthal RN. *Methadone withdrawal psychosis*. J Clin Psychiatry. 1995 Feb;56(2):73-6.
13. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, et al. *Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies*. Lancet 2004;363:1579-1588.
14. Makkos Z, Fejes L, Inczédy-Farkas G, Kassai-Farkas A, Faludi G, Lazáry J. *Clinical characteristics of cannabis-induced schizophrenia spectrum disorder*. Neuropsychopharmacol Hung. 2011 Sep;13(3):127-38
15. Malone Daniel T, Hill Matthew and Rubino Tiziana. *Adolescent cannabis use an psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models*. British Journal of Pharmacology (2010), 160, 511-522.
16. Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F, Schiavi E, Dell'osso L, Maremmani I. *Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts?* Ann Gen Psychiatry. 2011;10:17.

17. Matthew Large, BSc(Med), MBBS, FRANZCP; Swapnil Sharma, MBBS, FRANZCP; Michael T. Compton, MD, MPH; Tim Slade, PhD; Olav Nielssen, MBBS, MCrim, FRANZCP. *Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry. 2011; 68(6):555-561. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5.
18. Moore Theresa HM, Zammit Stanley, Lingford-Hughes Anne, Barnes Thomas RE, Jones Peter B, Burke Margaret Lewis Glyn. *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. The Lancet, Volume 370, Issue 9584, 28 July–3 August 2007, Pages 319-328.
19. Prochaska JJ. *Smoking and mental illness--breaking the link*. N Engl J Med. 2011;365(3):196–198.
20. Pulay AJ, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP *et al*. *Prevalence, correlatos, disability, and comorbidity of DSM-IV Schizotypal Personality Disorders: Results from the wave 2 National Epidemiological Survey on alcohol and related conditions*. J Clin Psychiatry 2009; 11: 53-67.
21. Punnoose S, Belgamwar MR. *Nicotina para la esquizofrenia*. Revisión Cochrane. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
22. Roncero C, Barral C, Grau-Lopez I, Esteve O, Casas M. *Patología Dual. PROTOCOLOS DE INTERVENCION en ESQUIZOFRENIA*. Edikamed 2010. [www.patologiadual.es](http://www.patologiadual.es)
23. Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. *The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia*. E.Psychopharmacology (Berl). 2009 Jul;205(1):45-52. Epub 2009 Mar 27.
24. Sellman D. *The 10 most important things know about addiction*. Addiction 2009;105: 6-13
25. Shreeram SS, McDonald T, Dennison S. *Psychosis after ultrarapid opiate detoxification*. Am J Psychiatry. 2001 Jun;158(6):970.
26. Wobrock T, Soyka M. *Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse*. Expert Opin Pharmacother 2009 ;10: 353-67

# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- BDNF:** *Brain Derived Neurotrophic Factor*
- CAD:** Centro de Atención a Drogodependientes
- CAS:** Centro de Atención Sanitaria
- CBD:** Cannabidiol
- CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades (sistema de codificación de la OMS en Europa), décima versión.
- COMT:** Catecol-O-metiltransferasa
- CSM:** Centro de Salud Mental
- Δ9-THC:** Δ9-tetrahidrocannabinol
- DSM-IV-TR:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association (APA)*, cuarta edición. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría
- DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association (APA)*, quinta edición.
- ECA:** *Epidemiologic Catchment Area Survey*
- NCS:** *National Comorbidity Survey*
- SNC:** Sistema Nervioso Central
- TAB:** Trastorno Afectivo Bipolar
- TB:** Trastorno Bipolar
- TDAH:** Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
- TSN:** Tratamiento sustitutivo con nicotina
- TUS:** Trastorno por Uso de Sustancias





