
DESARROLLO DE LA CIE-10 Y EL DSM-IV PARA TRASTORNOS POR CÁNNABIS

José Solé Puig
*Psiquiatra del ambulatorio para drogodependencias
de Cruz Roja en Barcelona*

RESUMEN

La CIE-10 y el DSM-IV presentan, con pocas diferencias, la misma clasificación para los trastornos psiquiátricos por consumo de sustancias. Como ambos instrumentos diagnósticos son meras estructuras, se intenta desarrollar su contenido para los trastornos psiquiátricos relacionados con el cánnabis. Se enfatiza el debate cánnabis-esquizofrenia.

Palabras clave: cánnabis, psiquiatría, DSM-IV, CIE-10

ABSTRACT

ICD-10 and DSM-IV present, with few differences, the same classification for substance abuse psychiatric disorders. Since both diagnostic instruments are merely structures, a tentative development of content for cannabis-related psychiatric disorders is given. The cannabis-schizophrenia debate is emphasised.

Key words: cannabis, psychiatry, DSM-IV, ICD-10

INTRODUCCIÓN

La CIE-10 define el F12.5 Trastorno psicótico por cannabinoides, es decir, la psicosis cánnabica, como el trastorno psicótico que acompaña al

consumo cannábico o lo sigue inmediatamente, por convención con un periodo de latencia no mayor de 2 semanas. También por convención, la duración no debe exceder 6 meses.

El trastorno psicótico por cannabinoides suele ser esquizofreniforme, pero también puede remedar la psicosis paranoide, en especial la de tipo persecutorio, la psicosis alucinatoria crónica de los autores franceses, la bouffé delirante, los estados esquizoafectivos, y las psicosis mixtas. Es lo que recoge la moderna nosografía, que aquí reproducimos. En general puede haber alucinaciones vívidas de tipo auditivo, visual, u otras; falsos reconocimientos; inquietud psicomotriz; delirio paranoide de referencia, a menudo persecutorio; trastornos psicomotores como agitación o estupor; estados afectivos anormales, desde el terror hasta el éxtasis; disforia hipomaniaca o depresiva; despersonalización y desrealización.

Teóricamente podemos distinguir los siguientes subtipos de psicosis cannábica:

- F12.50 Esquizofreniforme
- F12.51 Con predominio de ideas delirantes
- F12.52 Con predominio de alucinaciones
- F12.53 Con predominio de síntomas polimorfos
- F12.54 Con predominio de síntomas depresivos
- F12.55 Con predominio de síntomas maniacos
- F12.56 Trastorno psicótico mixto

Estos subtipos de trastorno psicótico por cannabinoides suelen remitir totalmente en 1 mes o poco más. Tras plazos menos breves, y en especial rebasados los 6 meses, hay clara indicación de revisar el diagnóstico, en el sentido de la esquizofrenia y demás psicosis antes enumeradas. Por el momento, ésta es la manera más racional de orientarnos en el difícil diagnóstico diferencial entre psicosis tóxicas y psicosis funcionales.

Para hablar de psicosis cannábica es condición sine qua non que haya claridad de sensorio, o a lo sumo algún grado de obnubilación de la conciencia. Un cuadro confuso-onírico debiera excluir el diagnóstico de psicosis cannábica: es por definición un delirium. Ésta es, precisamente, la dificultad práctica que nos depara el diagnóstico diferencial entre psicosis cannábica y delirium cannábico. ¿Dónde poner el límite entre obnubilación (psicosis) y confusión (delirium)?

Otro error de apreciación consiste en confundir las distorsiones perceptivas o ilusiones e incluso las alucinaciones que resultan de la intoxicación

aguda cannábica, con la psicosis cannábica. Vale la pena intentar también aquí el diagnóstico diferencial, por sus implicaciones pronósticas.

Y es que, en esencia, la psicopatología cannábica incluye, de menor a mayor gravedad y de mayor a menor prevalencia (no hay cuantificación admitida), precisamente las tres entidades mencionadas y que interesa diferenciar conceptualmente pese a que en la práctica se solapan entre sí:

- intoxicación aguda cannábica y sus reacciones adversas,
- delirium cannábico por intoxicación, y
- psicosis cannábica.

En los tres síndromes el curso es básicamente autolimitado, pero se distingue sustancialmente por su duración, que contribuye mucho en la práctica al diagnóstico diferencial.

i) Las reacciones ansiosas a la embriaguez cannábica suelen durar poco más de un par de horas, lo que dura una intoxicación aguda.

ii) Las reacciones tóxicas de delirium duran a lo sumo un par de días, aunque se han descrito hasta de una o incluso dos semanas.

iii) Las psicosis cannábicas remedan claramente la esquizofrenia. Suelen resolverse en semanas y, por definición, seis meses a lo sumo. En la práctica, estas psicosis transitorias tóxicas de más de un mes de evolución son de peor pronóstico cuanto más se prolongan.

Suelen acabar siendo diagnosticadas como esquizofrenia, que entonces se considera desencadenada o facilitada por el consumo cannábico (Martínez Arévalo, Varo y Calcedo, 1990).

A partir de cualquiera de los tres casos puede haber una evolución hacia estados crónicos predominantemente ansioso-disfóricos, trastornos adaptativos o somatomorfos, agorafobia, con o sin crisis de angustia, etc.), a trastornos afectivos y a procesos psicóticos incluida la esquizofrenia. Como es norma en medicina, que el cuadro agudo derive hacia un curso insidioso obliga a un replanteamiento diagnóstico-pronóstico. Entonces la psicopatología ya no es tanto exógena en el clásico sentido de Bonhöffer, cuanto atribuible a la vulnerabilidad o predisposición del paciente. Significa esto la posibilidad de que ni el paso del tiempo ni la farmacoterapia conlleven la remisión de la enfermedad.

La psicosis cannábica en sentido estricto no sólo debe cumplir los requisitos diagnósticos de la CIE-10 o el DSM-IV y ser indiscutiblemente

causada por consumo cannábico, sino que en la práctica clínica tiene más visos de realidad en ausencia de rasgos personales premórbidos o de antecedentes familiares. Hasta ahora se ha considerado poco prevalente en países desarrollados, pero los últimos estudios obligan a matizar esta opinión. En los países tradicionalmente consumidores, los médicos expertos en el tema suelen hablar de alta prevalencia de psicosis cannábicas, siempre a la espera de ser cuantificada con metodología segura (Varma, 1988).

¿EL CÁNNABIS PRODUCE ESQUIZOFRENIA?

El rol específico del cáñamo en relación a la esquizofrenia es difícil de precisar en clínica, puesto que topa con el problema de que pueden existir otros factores que confundan esta asociación. El factor de confusión más frecuente es el policonsumo de psicotropos. Para obviarlo, en investigación se parte básicamente de los llamados cannabistas pesados (heavies) con consumos muy prominentes. De todos modos, la existencia de otros consumos resulta indiferente, en el sentido de que no hay más casos de esquizofrenia entre los poliadictos que entre los cannabistas puros (Tunving et al, 1985; Chaudry et al, 1991; Imade y Ebbe, 1991).

El problema clásico en etiología es el de la dirección causal, o sea hasta qué punto la esquizofrenia sigue al cannabismo o es la enfermedad el verdadero antecedente. La mayoría de autores, según la revisión de Thornicroft (1990), niegan lo último. Aducen que sólo tendría sentido postulando la necesidad de una personalidad premórbida para la esquizofrenia, concepto que ha ido perdiendo adeptos en las últimas décadas. Si los cannabistas tienden a presentar síntomas positivos de esquizofrenia y además de aparición aguda (Cleghorn et al, 1991; Chopra y Smith, 1974; Knudsen y Vilmar, 1984; Negrete et al, 1986; Treffert, 1978; Weil, 1970), entonces no cabe pensar en una fase prodrómica tan importante y dilatada como para permitir instaurarse un cannabismo duradero y causar así esquizofrenia, por intenso que haya sido el consumo (Allebeck et al, 1993). A menos que se aduzca una personalidad premórbida de muy prolongada latencia, difícil de demostrar.

Si bien el cannabismo fue muy discutido como causante de esquizofrenia y otras psicosis, en los últimos años se está afianzando esta hipótesis esquizofrenógena. En los años 80 fue defendida con gran vehemencia por Juan Carlos Negrete (Negrete, 1988), catedrático de psiquiatría en

Montreal (Canadá). Su grupo hizo uno de los pocos estudios caso-control entonces disponibles, pero los síntomas psicóticos fueron evaluados retrospectivamente, utilizando archivos hospitalarios (Negrete et al, 1986). Un estudio anterior (Rottanburgh et al, 1982) también controlado adolecía del breve periodo de observación de una semana.

En el conocido estudio de Peralta y Cuesta (1992), por lo demás metodológicamente riguroso, la evaluación de los síntomas esquizofrénicos tuvo lugar una sola vez.

Todos son esfuerzos valiosos que han contribuido a determinar un giro en nuestra apreciación de la hipótesis esquizofrenógena del cannabismo. Esta hipótesis todavía se ha visto más reforzada con el estudio epidemiológico de Estocolmo (Andreasson, Allebeck, et al, 1987) y el estudio prospectivo de Amsterdam (Linszen, Dingemans, y Lenior, 1994).

El grupo sueco parece haber demostrado que el cannabismo es factor independiente de riesgo para la esquizofrenia. Partieron de datos de más de 50.000 reclutas y un seguimiento longitudinal de 12 años, con más de 200 enfermos con historia de psicosis y cannabismo (Allebeck et al, 1993).

El grupo holandés parece haber demostrado, a su vez, que el cannabismo provoca recaídas psicóticas, y que el cannabismo pesado es muy probable que sea precipitante premórbido de la psicosis, incluida la esquizofrenia. Partieron de un estudio prospectivo con psicóticos recientes y cannabistas (n=24), 13 de ellos consumidores pesados. Se compararon con 69 psicóticos recientes no cannabistas. Cada mes, durante 1 año, las cohortes fueron evaluadas con la Brief Psychiatric Rating Scale. Los psicóticos cannabistas recaían antes y más frecuentemente que los no cannabistas. Además, los psicóticos cannabistas pesados recaían antes y más frecuentemente que los psicóticos cannabistas ligeros. En todos los psicóticos cannabistas, excepto en uno, el abuso cannábico precedió a la psicosis. Durante este estudio prospectivo con hospitalización inicial y frecuentes evaluaciones se tuvo buen cuidado de evitar factores de confusión por otras variables, principalmente el consumo de alcohol y demás psicotropos de abuso.

Quienes niegan la asociación cánnabis-esquizofrenia suelen citar el trabajo de Weller y Haikas (1985), con un seguimiento de 100 cannabistas durante más de 6 años y un resultado 0, cero casos de esquizofrenia detectados; el trabajo no habla de otras psicosis. Es evidente que este resultado no debiera sorprendernos. Dada su baja incidencia, por años que esperemos sólo podremos detectar nuevos casos de esquizofrenia en cohortes suficientemente grandes.

En la mayoría de estudios previos (Tennant, 1986; Bernardson y Gunne, 1972; Davidson y Wilson, 1972; Chopra y Smith, 1974; Thacore y Shukla, 1976; Szymanski, 1981; Rottanburg et al, 1982; Carney et al, 1984) el cannabismo sólo ha sido relacionado con un episodio psicótico, y el seguimiento no ha sido suficientemente prolongado como para diferenciar sin ningún género de duda los casos de psicosis tóxica de los de esquizofrenia. Hasta ahora se viene considerando difícil desde el punto de vista operativo, pero quizá lo metodológicamente incontrovertible sería hacer un diagnóstico de esquizofrenia sólo cuando entre el consumo cannábico precedente y el inicio posterior de la enfermedad hubiese transcurrido un periodo de tiempo libre de droga bien definido y no breve, incluso de hasta 6 meses.

De todos modos, ya se sabe que en medicina y sobre todo en psiquiatría un mismo fenotipo morbooso puede corresponder a causas dispares. Por tanto, siempre se ha de tener en cuenta que el consumo de cánnabis puede precipitar o exacerbar una esquizofrenia, un trastorno afectivo o de la personalidad, etc. Cuando esto sucede, es obvio que el problema rebasa entonces el ámbito de las psicosis cannábicas (Weller y Halikas, 1985).

Desde el punto de vista sintomatológico (Linszen et al, 1994), los estudios sobre cánnabis y esquizofrenia concuerdan en tres importantes hallazgos:

1) que al consumirse cánnabis hay incremento de síntomas psicóticos positivos, siendo este incremento dosisdependiente (Cleghorn et al, 1991; Chopra y Smith, 1974; Knudsen y Vilmar, 1984; Negrete et al, 1986; Trefert, 1978; Weil, 1970);

2) que no hay diferencias entre síntomas psicóticos de esquizofrénicos cannabistas y esquizofrénicos no cannabistas (Rottanburgh et al, 1982; Peralta y Cuesta, 1992);

3) y que al consumirse cánnabis hay decremento de síntomas negativos (Rottanburgh et al, 1982; Peralta y Cuesta, 1992).

El primero de estos tres hallazgos es, desde luego, el más establecido. Los síntomas positivos que muestran los esquizofrénicos con antecedentes de cannabismo incluyen trastornos de conducta y alucinaciones, en especial de tipo auditivo con voces que comentan los pensamientos del enfermo (Negrete, 1988; Allebeck et al, 1993).

En principio debe cumplirse también aquí el postulado clínico según el cual lo agudo y productivo del brote psicótico favorece el pronósti-

co. Sin embargo, si tenemos en cuenta la naturaleza sombría de la enfermedad esquizofrénica y el destino de quienes la padecen, el matiz pronóstico anterior queda muy relativizado. El rigor diagnóstico con que hoy día se etiqueta la esquizofrenia le ha devuelto la gravedad evolutiva de los tiempos de Kraepelin. Se diría que las modernas nosotaxias han resucitado el núcleo sombrío de la demencia precoz. No es de extrañar que esta enfermedad (y los principales trastornos psicóticos) continúe siendo incapacitante. Por eso todo cuanto la favorezca debe ser evitado.

La explicación biológica que se da a la relación cánnabis-esquizofrenia es la siguiente. El THC, principal constituyente psicoactivo del cáñamo, se sabe que es agonista de la dopamina (Gardner y Lowinson, 1991). Por tanto, actúa como tal en el sistema dopaminérgico, es decir en el cerebro medio, hipotálamo, proyecciones nigroestriatales, mesolímbicas y tuberoinfundibulares, y de forma difusa en el cerebro anterior, séptum, núcleo accumbens, y tubérculo olfatorio. Células dopaminérgicas de los núcleos arcuato y periventricular inervan la eminencia mediana y la hipófisis, interviniendo en la regulación hormonal; el agonismo dopamínico tiende a inhibir la liberación de prolactina.

Según la hipótesis dopaminérgica (McKenna, 1987), la esquizofrenia provendría de fallos en el sistema dopaminérgico, si bien otros neurotransmisores también se hallan implicados. En esta línea de pensamiento, el efecto antipsicótico de los neurolepticos se explica por bloqueo del receptor dopamínico. Pues bien, este bloqueo neuroleptico podría ser contrarrestado tanto por un incremento de dopamina como por la intervención de un agonista como el THC. Se puede explicar así que el consumo ligero y sobre todo pesado de cáñamo provoque exacerbaciones o recaídas psicóticas. El THC desbloquea los receptores de la dopamina en las áreas cerebrales antes citadas, anulando la acción de los neurolepticos.

También es posible que el efecto psicotizante del cánnabis en esquizofrénicos tratados se deba a causas farmacocinéticas. En esta línea de pensamiento, los cannabinoides podrían interferir el metabolismo de los agentes antipsicóticos, reduciendo sus niveles plasmáticos. El resultado final sería que, por haber consumido cáñamo, estos pacientes estarían subneuroleptizados a pesar de una dosificación y un cumplimiento correctos.

Es evidente que estas especulaciones biológicas no restan valor al contexto psicosocial de los pacientes. Es probable que los cannabistas acérri-

mos sean más vulnerables a los acontecimientos estresantes de la vida, o que posean mecanismos de afrontamiento menos efectivos. Es esta misma vulnerabilidad al estrés la que causaría un umbral de recurrencia psicótica más bajo, explicándose así las recaídas posteriores a la interrupción del consumo cannábico.

Respecto a la hipótesis de la automedicación (Schneier y Sirirs, 1987), según la cual quien consume drogas lo hace para neutralizar un malestar psíquico previo, la realidad de la psicotomimesis cannábica plantea problemas. Autoadministrarse altas dosis de THC habiendo riesgo o presencia de psicosis contradice dicha hipótesis. Una manera de resolver el problema es aducir que el enfermo neuroleptizado estaría usando cannabinoides por ser agonistas dopamínicos, precisamente para neutralizar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos.

De todas formas, cuando el consumo cannábico no es heavy sí que podría defenderse dicha hipótesis de la automedicación, pues entonces lo que predominaría sería el efecto depresor central de los cannabinoides, por encima del efecto psicotomimético.

Desde esta perspectiva, el cannabismo ligero equivaldría a tomar tranquilizantes. El enfermo trataría de evitar así los efectos dopaminolíticos, parkinsonizantes, propios de los neurolepticos.

Finalmente, quienes por síndrome amotivacional entiendan un cuadro similar a la sintomatología negativa de la esquizofrenia quizá deban reflexionar ante los datos comentados. Si el cannabismo tiende a generar síntomas psicóticos positivos, entonces esto se contradice con el aludido síndrome. Por tanto, puede decirse que no existe un síndrome amotivacional específico del abuso de cánnabis, sino que dicho síndrome es un cuadro general, inespecífico, común al abuso de otros depresores centrales como los opiáceos. Lo que sucede es que el cannabista se conduce de forma más "amotivacional" que quien se inyecta heroína, siempre movido por la perentoriedad del síndrome de abstinencia opiácea.

Como conclusión general hay que decir que la hipótesis esquizofrenógena del cannabismo tiende a confirmarse; es una entre otras hipótesis de trabajo existentes, y en psiquiatría clínica concita bastante acuerdo. No obstante, incluso los mejores estudios hasta ahora disponibles todavía no han podido entrar propiamente en la cuestión etiológica, por simple desconocimiento de la o las causas de la esquizofrenia. Lo visto hasta aquí indica que el indudable progreso semiológico alcanzado en la relación cánnabis-esquizofrenia apunta hacia algún hallazgo por identificar, probablemente de incumbencia neuroquímica.

¿AFECTA EL CÁNNABIS AL CURSO DE LA ESQUIZOFRENIA?

Numerosos autores han descrito un mayor consumo de drogas por parte de pacientes psiquiátricos al compararlos con la población general, siendo la droga más empleada, si excluimos el alcohol y el tabaco, el cánnabis (Shearn, 1972; Crowley, 1974; Alterman, 1982; Schneir, 1987; Test, 1989; Caton, 1989; Drake, 1989; Kay, 1989; Lechman, 1989; Osher, 1989; Blackwell, 1989; Dixon, 1989; Brady, 1991; Ardnt, 1992). Asimismo, son numerosos los estudios donde se observa un mayor consumo de cánnabis en pacientes esquizofrénicos al compararlos con el resto de la población psiquiátrica (Heckimian-Gershon, 1978; Tsuang, 1982; Weller, 1988; Regier, 1990).

La importancia de este consumo en la esquizofrenia queda plasmada, por ejemplo, en la conocida investigación estadounidense Epidemiologic Catchment Area (Regier, 1990), donde la prevalencia del diagnóstico abuso/dependencia de drogas en la esquizofrenia se cifró en un 47%. En un estudio realizado en un servicio de urgencias de un hospital general se observó cómo en cerca del 50% de los esquizofrénicos que fueron atendidos referían abuso o dependencia de alcohol y/u otras sustancias psicóticas, principalmente cánnabis (Barbee, 1989).

Dos han sido los patrones fundamentales de consumo de sustancias psicóticas que se han distinguido en pacientes esquizofrénicos: aquellos sujetos consumidores únicamente de alcohol y cánnabis, y aquellos pacientes policonsumidores que lo son también de estas dos sustancias (Cuffel, 1993).

Estos datos obtenidos en países anglosajones concuerdan con los obtenidos en un estudio realizado en nuestro medio (Martínez Arévalo, 1991), donde observamos que el 60% de los pacientes esquizofrénicos entre 18 y 30 años tenía historia previa de consumo de cánnabis y el 50% mantenía el consumo en el momento de iniciar el estudio. En la mayoría de los casos el consumo de cánnabis estaba asociado al consumo de alcohol. La frecuencia de consumo de anfetaminas, alucinógenos, cocaína, tranquilizantes y opiáceos fue claramente inferior, y no existió consumo de inhalantes.

El consumo de sustancias psicóticas en la esquizofrenia nos plantea dos interrogantes fundamentales: por una parte, la relación entre consumo de drogas y esquizofrenia; y por otra, un modelo teórico que nos la explique. Así, se han propuesto diversas hipótesis para comprender esta interacción (Dixon, 1990), como son:

1) modelo etiológico: este modelo considera el abuso de drogas como un factor etiológico de la esquizofrenia. En el momento actual carecemos de datos concluyentes sobre este modelo, tal como se ha visto en el apartado anterior.

2) modelo de disfunción dopaminérgica: resumido en el apartado anterior, se basa en que la alteración dopaminérgica sería el origen de la esquizofrenia y del abuso de drogas. Tampoco disponemos, en este caso, de datos concluyentes.

3) modelo de socialización: esta hipótesis de trabajo, próxima al modelo de la automedicación, considera que el abuso de drogas otorgaría una identidad y un grupo social de pertenencia a sujetos aislados con deterioro importante de la socialización.

4) modelo independiente: para los defensores de este modelo, los factores que influyen en la población general como determinantes del consumo lo son también en los sujetos esquizofrénicos. Indudablemente, hay que tenerlos muy presentes en la valoración de los pacientes esquizofrénicos.

5) modelo de la automedicación: quizá el más apoyado actualmente (Schneir, 1987; Dixon, 1990; Mueser, 1992; Ardnt, 1992; Cuffel, 1993). Considera el abuso de drogas como un intento de autotratamiento de los síntomas depresivos, de la disforia, de los efectos secundarios de los neurolépticos, o de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, es bien sabido que la sintomatología negativa constituye un hándicap en la capacidad de estos pacientes para la búsqueda de sustancias psicoactivas. Esta aparente contradicción podría explicarse a través de la existencia de una ventana al respecto, de forma que sólo la presencia de muy pocos o muchos síntomas negativos dificultarían la conducta de obtención de drogas.

Al analizar los estudios disponibles que versan sobre el papel que el cánnabis juega en la esquizofrenia, nos encontramos con una serie de problemas metodológicos, como son:

1) Las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados, tanto en el diagnóstico de esquizofrenia como en la definición del consumo de sustancias psicotóxicas.

2) La escasez de las muestras, la selección de controles, y la determinación de periodos de seguimiento excesivamente breves.

3) La presencia de factores confundentes, entre ellos y muy importante, la presencia de politoxicomanía.

4) La dificultad, en la práctica, de cuantificar dosis de cánnabis.

5) Y por último, la frecuente utilización de modelos simplificados de asociaciones causales.

Numerosos autores describen una relación entre los cuadros esquizofrénicos con mayor número de recaídas y un consumo activo de cannabis (Treffert, 1978; Herz, 1980; Knudsen, 1984; Paalsön, 1985; Tunving, 1985; Ghodse, 1986; Negrete, 1986 y 1989; Turner, 1990; Mathers, 1992; Thomas, 1993; Smith, 1994; DeQuardo, 1994; Martínez Arévalo, 1994).

Volvemos a reiterar que quienes niegan la relación cannabis-esquizofrenia se basan con frecuencia en los resultados obtenidos por Weller y Halikas (1985) tras un seguimiento de 100 consumidores de cannabis durante más de 6 años. Observaron que en los casos con diagnóstico psiquiátrico, la sintomatología había sido detectada antes del consumo de cannabis. Describieron cómo el uso prolongado de cannabis no se asociaba a un incremento de los diagnósticos. En su estudio no detectaron ningún caso de esquizofrenia ni de psicosis. Este resultado no debiera sorprendernos dada la baja incidencia de esquizofrenia, siendo necesarias cohortes mucho más amplias.

A continuación revisaremos con más detalle que en el apartado anterior una serie de estudios sobre el papel del cannabis en la esquizofrenia, ya que pueden arrojar cierta luz sobre este tema.

CÁNNABIS COMO ESQUIZOFRENÓGENO

Los datos de que disponemos a favor del consumo de cannabis como posible factor etiológico en el desarrollo de la esquizofrenia se los debemos fundamentalmente al grupo de Andreason (1987), una importante contribución que ya se considera clásica. El equipo sueco realizó un seguimiento durante 15 años de 45.570 reclutas, analizando un cuestionario de tipo general que los mozos llamados a filas debían cumplimentar. Los autores describieron una fuerte asociación entre el consumo de cannabis (consumo en más de 50 ocasiones) y el desarrollo posterior de esquizofrenia. El riesgo relativo de esquizofrenia para los consumidores importantes (heavies) de cannabis era de 6 a 1 comparándolo con los no consumidores. Concluyeron que para el desarrollo de la enfermedad el consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente.

Posteriormente este mismo grupo (Andreason 1989) analizó más detalladamente aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de esquizofrenia. Cotejaron el subgrupo de reclutas que habían consumido más

de 10 veces cánnabis (n=8) con los reclutas sin antecedentes de consumo de drogas (n=13), utilizando los registros hospitalarios. Se consideró que factores como consumo de otro tipo de drogas, trastornos mentales previos y factores hereditarios no influyeron en la aparición del cuadro; aunque sí describieron factores sociodemográficos más negativos en el subgrupo de consumidores. Los autores observaron un patrón de deterioro diferente, un inicio del cuadro más agudo y una mayor frecuencia de síntomas psicóticos positivos en el grupo de consumidores. A pesar de que reconocieron el escaso número de pacientes, concluyeron que el cánnabis juega un papel etiológico en la esquizofrenia.

Sin restar importancia al valor de estos estudios, sus conclusiones fueron objeto de diversa críticas (Johnson, 1988; Nerete 1989, Thornicroft 1990), que podemos enumerar como sigue:

- 1) No establecieron un lazo de unión temporal entre el uso de cánnabis y la esquizofrenia.
- 2) El diagnóstico de esquizofrenia, dentro del subgrupo de consumidores, no fue ulteriormente confirmado y bien podría tratarse de cuadros psicóticos tóxicos.
- 3) Tanto el consumo de cánnabis como la esquizofrenia podrían ser resultado de una condición previa predisponente y no existir relación causal entre ambos.
- 4) La esquizofrenia pudo ser precipitada por otras drogas que también fueron consumidas por estos sujetos.
- 5) La historia de consumo de cánnabis se basó únicamente en la información del propio paciente, pudiendo estar las respuestas sesgadas por las conveniencias sociales.

En un estudio posterior, este mismo equipo sueco (Allebeck, 1993) analizó todos los casos tratados en régimen de hospitalización y diagnosticados de psicosis y dependencia de cánnabis durante los años 1971-1983 en el área de Estocolmo, utilizando para ello el registro de casos existente.

La muestra estaba constituida por 229 sujetos; de ellos el 50% cumplían criterios diagnósticos DSM-III-R para la esquizofrenia. Todos ellos cumplían estos mismos criterios para la dependencia de cánnabis. Estos pacientes presentaban un consumo asociado de alcohol y otras drogas estimulantes del sistema nervioso central, pero en una proporción bastante menor.

En la mayoría de los casos diagnosticados de esquizofrenia (69%) el consumo de cánnabis precedió la aparición del cuadro psicótico, que se caracterizaba por síntomas psicóticos positivos floridos e inicio agudo del episodio.

Si bien los autores reconocían que el diseño de este estudio no permitía valorar el riesgo de esquizofrenia entre esquizofrénicos consumidores de cánnabis y no consumidores, concluyeron que el cánnabis constituía un factor de riesgo independiente para la esquizofrenia, basándose en que el consumo de cánnabis precedió a los síntomas psicóticos.

EL CÁNNABIS COMO FACTOR PSICOTIZANTE

Menos controvertido es el papel del cánnabis como agravante, precipitante de recaída, o modificador de síntomas de la esquizofrenia.

Negrete y colaboradores (1986) realizaron uno de los pocos estudios caso-control disponibles en esos años. Se trataba de un estudio retrospectivo con 137 esquizofrénicos (según criterios CIE-9) en tratamiento durante un periodo de 6 meses. Se subdividió la muestra en 3 grupos: 1) consumidores de cánnabis en el pasado; 2) consumidores activos de cánnabis; 3) no consumidores. Se observó un mayor grado de actividad delirante-alucinatoria y un mayor número de consultas hospitalarias en el subgrupo de consumidores activos de cánnabis. Se analizaron factores como edad, duración de la enfermedad, consumo de cánnabis y consumo de otras sustancias psicotóxicas. Fue el consumo de cánnabis el factor que más contribuyó a estos resultados.

Estos datos coinciden con un estudio prospectivo realizado en Navarra (Martinez Arévalo, 1994). La muestra fue estratificada en función del cumplimiento del tratamiento, de la presencia de factores estresantes, historia de consumo de cánnabis y consumo activo de cánnabis, que eran los factores que se relacionaban de forma significativa con la recaída.

Observamos como el factor más importante que incidía en la probabilidad de recaída era el consumo activo de cánnabis; en un segundo escalón se hallaba el incumplimiento del tratamiento y la historia anterior de consumo de cánnabis; y en un tercer nivel se encontrarían los factores estresantes.

La probabilidad de recaída también se incrementaba, como era de esperar, en función del número de factores que se combinaban.

Recientemente un grupo holandés (Linzsen, 1994) ha publicado un estudio prospectivo de 1 año, muy riguroso en su metodología. En él se compara un grupo de pacientes consumidores de cánnabis (n=24), 13 de

ellos consumidores pesados (con un consumo superior a 1 canuto/día), con uno de no consumidores (n=69).

Todos ellos diagnosticados de esquizofrenia (52%) u otros trastornos relacionados (esquizoafectivos, esquizofreniforme, y otros trastornos psicóticos) utilizando criterios diagnósticos DSM-III-R. El consumo de cánnabis fue definido siguiendo los mismos criterios diagnósticos de dependencia de cánnabis.

Como en el estudio del grupo sueco, el consumo de cánnabis se inició por lo menos 1 año antes de los primeros síntomas psicóticos; también observaron los autores holandeses un mayor consumo asociado de alcohol en el subgrupo de consumidores. Describieron una mayor frecuencia de recaídas, siendo éstas más tempranas en el subgrupo de consumidores. Tal diferencia era más patente en los consumidores pesados (heavies). Además, observaron cómo el riesgo de recaída se incrementaba cuanto más largo era el periodo de abuso de cánnabis. Obtuvieron los mismos resultados cuando estudiaron solamente pacientes diagnosticados de esquizofrenia, haciendo las oportunas correcciones para factores como edad, sexo, consumo de alcohol, dosis de neurolépticos y cumplimiento de tratamiento.

Estos autores concluyeron que el consumo de cánnabis producía recaídas más frecuentes sobre todo en los pacientes con un consumo mayor de cánnabis, aventurando la hipótesis de que el cánnabis podría constituir un precipitante premórbido de la esquizofrenia. Para ello se basaban en la aparición de sintomatología psicótica posterior al consumo de cánnabis y a los informes de los propios pacientes, que referían un empeoramiento de la sintomatología psicótica después del consumo.

MÁS QUE ESQUIZOFRENIA Y CÁNNABIS, ESQUIZOFRENIA Y POLICONSUMO

Cuando se intenta establecer un perfil del esquizofrénico consumidor de cánnabis y se revisan los datos publicados por los distintos autores, resaltan las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados y, sobre todo, la altísima frecuencia de politoxicomanía.

Las características mas comúnmente descritas son:

1) Sexo: la mayoría de los autores coinciden en describir una mayor frecuencia de varones (Tsuang, 1982; Mueser, 1990; Martínez Arévalo, 1991).

2) Ajuste Premórbido: diversos autores (Breakey, 1974; Bowers, 1979; Tsuang, 1982; Turner, 1990; Dixon, 1991; Ardnt, 1992) señalan un mejor ajuste premórbido en el grupo de esquizofrénicos consumidores. Hablan de una personalidad premórbida más ajustada, y de un ajuste sexual y laboral más adecuado.

3) Edad del primer ingreso: se describe una edad más temprana del primer ingreso en el subgrupo de consumidores (Tsuang, 1982; Mueser, 1990; Martínez Arévalo, 1991).

4) Hospitalizaciones: los datos de los que disponemos son contradictorios. Mientras hay estudios que hablan de una mayor frecuencia de hospitalizaciones (Negrete, 1986; Brady, 1990), otros, en cambio, encuentran una frecuencia menor en el subgrupo de consumidores (Mueser, 1990). Por otra parte, no se ha descrito diferencias en la duración de los internamientos (Tsuang, 1982; Mueser, 1990; Martínez Arévalo, 1991).

5) Antecedentes familiares: se observó una mayor frecuencia de antecedentes familiares de abuso/dependencia de drogas en el subgrupo de consumidores (Tsuang, 1982). Se ha asociado con una mayor frecuencia de disfunciones familiares (Kashner, 1991), con niveles mas bajos de satisfacción en las relaciones familiares, y con un número menor de contactos familiares (Dixon, 1995).

6) Conflictividad legal: desde este punto de vista, el consumo de drogas amplía la posibilidad de delinquir, aunque su consumo no implique necesariamente problemas legales. Así, podríamos decir que el no consumo de drogas constituiría un factor pronóstico positivo respecto a la conflictividad legal (Lindqvist, 1989; Martínez Arévalo, 1992; Smith, 1994).

7) Cumplimiento del tratamiento: existe un consenso prácticamente generalizado en la observación de un mayor incumplimiento del tratamiento en el grupo de consumidores (Negrete, 1986; Martínez Arévalo, 1991; Pristech, 1990; Kashner, 1991).

8) Sintomatología: los datos disponibles sobre este aspecto son contradictorios. Así, hay autores que describen un discurso más desorganizado, una mayor frecuencia de trastornos de conducta y de agresividad (Drake, 1989; Thacore, 1976; Allebeck, 1993). Otros observan una mayor frecuencia de síntomas positivos con aumento de las alucinaciones en forma de voces comentadoras de la propia actividad del paciente (Allebeck, 1993). Por el contrario, otros señalan una menor presencia de sintomatología negativa, sin encontrar diferencias con respecto a la sintomatología positiva (Peralta, 1992). Se ha descrito también una mayor frecuencia de sintomatología maniforme (Rottamburg, 1982). Y por último,

otros autores no encuentran diferencias en la psicopatología de los dos subgrupos (Simoens, 1989).

9) Evolución: se ha descrito una evolución más desfavorable, caracterizada por mayor número de recaídas y de hospitalizaciones, en los pacientes consumidores (Negrete, 1986; Linzsen, 1994). En nuestro estudio (Martínez Arévalo, 1991) observamos tres perfiles evolutivos distintos: el grupo de pacientes que mantuvieron el consumo durante el año de seguimiento fue el que presentó un curso evolutivo más grave, mientras que los antiguos consumidores que se habían mantenido abstinentes durante el año de seguimiento ocupaban una posición intermedia entre los primeros y los que nunca habían consumido. Así pues, la evolución más grave, objetivada por un mayor número de recaídas esquizofrénicas y un mayor número de hospitalizaciones, correspondería a los consumidores activos, los cuales también presentarían un mayor incumplimiento del tratamiento y una mayor frecuencia de factores estresantes.

Se ha defendido la tesis de que los esquizofrénicos con consumo de drogas representarían un subgrupo de pacientes con un mejor ajuste premórbido y con unas características clínicas más favorables, pero en los que el abuso de drogas afectaría de forma negativa su pronóstico global (Dixon, 1991; Ardnt, 1992).

Como conclusión podemos extraer que la asociación del consumo de cánnabis con una mayor frecuencia de recaídas psicóticas y una exacerbación de la sintomatología esquizofrénica es cada vez más clara, sobre todo en los consumidores importantes, los llamados consumidores pesados (heavies) en la literatura médica. Sin embargo, hasta ahora no se ha resuelto el problema causa-efecto, es decir, el sentido de la flecha de la causalidad: que sean los esquizofrénicos más graves los que consumen cánnabis de forma secundaria o que sea el cánnabis lo que agrave la evolución de la esquizofrenia es un tema que sigue estando sujeto a controversia. Como también lo está el hipotético papel del cánnabis como precipitante promórbido de la esquizofrenia.

Para que podamos atribuir trastornos residuales o de comienzo tardío al cannabismo, ha de haber una evidencia clara y sólida entre el consumo anterior y los efectos ulteriores, cosa no siempre fácil de establecer. Según la CIE-10 ha de haber una separación mínima de dos semanas entre el último consumo y el inicio del trastorno. Este periodo parece demasiado breve, por lo menos en un contexto de investigación. En el apartado precedente hemos visto que seis meses es un intervalo de tiempo más recomendable.

El diagnóstico diferencial es especialmente delicado, pues un trastorno mental preexistente enmascarado por el consumo cannábico podría reaparecer tras algún tiempo de haberse abandonado dicho consumo. Si tal cosa llegara a demostrarse supondría un fuerte impulso para la hipótesis de la toxicomanía como automedicación (Mueser et al, 1990). En este sentido, Peralta y Cuesta (1992) sugieren que el cannabismo en esquizofrénicos sería un intento de atenuar el síndrome negativo por "positivización" cannábica de la sintomatología. Y además de automedicarse con cánnabis por problemas psicopatológicos previos, hay que conjeturar también que quizá el toxicómano se automedica con cánnabis por los problemas causados por uso concomitante de alcohol, cocaína y, en menor medida, heroína. Sería éste el mismo tipo de automedicación que el poliusuario asigna formalmente a las benzodiacepinas que va consiguiendo en la calle o bajo prescripción. En general habría, pues, una automedicación "psicopatológica", reconducible a la personalidad premórbida de partida, y una automedicación "politoxicómana", inherente a las secuelas inmediatas por consumo de drogas múltiple.

No convence a todos la consistencia de la idea de trastornos residuales o de comienzo tardío atribuibles a un consumo anterior hace algún tiempo interrumpido. En este campo de la psicopatología cannábica es quizá el concepto que presenta mayores incertidumbres. Así, una entidad quizá conjeturable como F12.75 Psicosis cannábica de comienzo tardío apenas ha sido tenida en cuenta como posibilidad diagnóstica. Es probable que el progreso en operacionalizar criterios clínicos permitirá saber si ésta u otras categorías existen o no, y si existen, cuáles son sus rasgos clínico-evolutivos definitorios.

SÓLO EL DSM-IV INCLUYE TRASTORNO PERCEPTIVO INTERMITENTE (FLASHBACKS), Y NO POR CÁNNABIS

Los flashbacks son episodios muy breves, de segundos a un par de minutos, en los que se reviven experiencias anteriores. Si se reviven experiencias ligadas al consumo, se perciben con la exactitud de la reducción. Este fenómeno se considera típico de alucinógenos como el LSD. Si aceptamos que el cáñamo también es, en parte, psicotomimético, entonces hay la posibilidad de que pueda generar flashbacks. De todos modos, hay que decir que si tales casos existen, la literatura apenas los

registra. A efectos prácticos puede afirmarse que el cannabismo no da lugar a ulteriores reviviscencias o flashbacks (Simoes et al, 1991).

Pero si, al contrario, nos ponemos del lado de quienes admiten que tras semanas o incluso meses de interrupción del hábito puede darse dicho fenómeno del flashback, con la sorprendente aparición de sintomatología parangonable a la de la intoxicación cannábica y la consiguiente ansiedad e incluso despersonalización, sin consumo previo y cuando éste ha sido abandonado por el sujeto después de suficiente tiempo, entonces debemos aventurar una explicación biológica.

Quizá la hipótesis más verosímil es que el THC como cannabinoide principal y sus derivados hidroxílico y carboxílico, este último en especial, son metabolitos que tardan semanas en ser eliminados y son retenidos por la grasa corporal durante meses, por lo cual al volver al torrente circulatorio podrían actuar de forma retardada, siendo así capaces de provocar el fenómeno de la reviviscencia cannábica, si es que existe.

LA RAZONABLE AUSENCIA DEL SÍNDROME AMOTIVACIONAL EN LA CIE-10 Y EL DSM-IV

En lugar del nebuloso síndrome amotivacional -¿hay alguna sustancia de abuso que no altere la motivación?-, ambas clasificaciones proponen las siguientes entidades:

F12.71 Trastorno de la personalidad

F12.72 Trastorno afectivo residual

F12.74 Deterioro cognitivo persistente (no demencia)

El DSM-IV sólo admite trastorno ansioso inducido por cánnabis con inicio durante la intoxicación

En los años 1960 (Smith, 1968) se describió el síndrome amotivacional, desde entonces atribuido al consumidor de cáñamo. Según esta visión, el síndrome amotivacional sería característico del cannabista, casi patognomónico. Es una denominación que hizo fortuna, probablemente por imprecisa, polisémica, y quizá peyorativamente acertada: apatía, nulas ganas de trabajar y competir, falta de iniciativa y de responsabilidad. Traducido a lenguaje científico, alude al presunto deterioro neuropsicológico, que se postula reversible, generado por el cannabismo crónico pesado, con disminución de la memoria y la atención, abulia, y disforia. Tales efectos, que clásicamente se describen como "síndrome de abstinencia", son reversibles y no constituyen un trastorno independiente.

sicamente fueron descritos en términos de estrechamiento del campo de la conciencia, letargia, narcosis o estupefacción, son hoy día contemplados como propios de la misma intoxicación cannábica, no viéndose en general la necesidad de convertirlos en una entidad clínica separada.

Según Tunving (1985), en cannabistas pesados que fuman 1-2 gramos diarios de hachís hay una reducción del flujo sanguíneo cerebral en más de un 10%. El cannabista heavy, como el bebedor excesivo regular o incluso el tabaquista empedernido, parece presentar, por tanto, una disfunción encefálica que compromete los rendimientos cognitivo y motivacional aunque en los tres casos suele postularse su reversibilidad a condición de que cese el consumo del tóxico. De hecho, estudios longitudinales de años de duración (Halikas et al, 1985) no han logrado demostrar déficits cognitivos o puntuaciones significativas en las escalas de depresión. Pero es evidente que sujetos previamente deprimidos pueden abocar a un cannabismo con carácter de automedicación, difícil de distinguir de algo tan impreciso como es el síndrome amotivacional, una etiqueta que podría colgarse a la mayoría de clientes contumaces de un centro asistencial para toxicómanos.

Si existe el síndrome amotivacional, y si éste consiste en apatía, nulas ganas de trabajar y competir, falta de iniciativa y de responsabilidad, entonces es poco probable que semejante síndrome llegue a demostrarse con metodología rigurosa, dada la imprecisión del cuadro y la aparente imposibilidad de operacionalizarlo a criterios de inclusión y exclusión inambiguos. Pero a los psiquiatras que todavía hablan de síndrome amotivacional hay que concederles que en la práctica clínica cotidiana los muy escasos cannabistas que demandan ayuda para cesar de fumar porros se nos aparecen en su mayoría como portadores de tan evanescente cuadro.

Lo recomendable es, sin embargo, abandonar esta etiqueta diagnóstica, excesivamente genérica, y hablar en términos de CIE-10/DSM-IV. En este sentido, la mayoría de síndromes amotivacionales por cannabismo reciente pero no actual quizá deberían ser diagnosticados como F12.71 Trastorno de la personalidad o del comportamiento inducido por cannabinoides. Otra fracción de síndromes amotivacionales quizá caerá dentro de la categoría F12.72 Trastorno afectivo residual inducido por cannabinoides. Aquí entra el amplio capítulo depresivo-distímico que se pueda atribuir a un anterior abuso de cáñamo. Otro porcentaje de síndromes amotivacionales merecerá, incluso, el diagnóstico F12.74 Deterioro cognitivo persistente (no demencia) inducido por cannabinoides. Quizá podremos colocar aquí los cuadros en que ya no predomine la alteración

conductual o afectiva, sino la intelectual. El debate clínico está servido, y por supuesto debe proseguir.

Pese a tales cautelas, éste es el diagnóstico diferencial que cabe hacer de entrada ante un paciente con historia reciente de cannabismo sin consumo actual y que nos haga pensar en un síndrome amotivacional como secuela. Quizá en un futuro la investigación clínica pueda aportar datos preliminares al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aizpiri Díaz, J. y Félix Marcos, J. (1995). El cánnabis y los alucinógenos, en Gómez Trujillo F (ed): *Curso de experto/máster en drogodependencias*, ACIPAI-Open International University, Málaga.

Allebeck, P., Adamsson, C., Engström, A. y Rydberg, U. (1993). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockolm County, *Acta Psychiatr Scand*, 88, 21-24.

Allebeck, P. (1993). Schizophrenia and cannabis: cause-effect relationship? En Nahas GG, Latour C (ed): *Cannabis: physiopathology, epidemiology, detection*. CRC Press, Boca Ratón (Florida).

Alterman, A., Erdlen, D., Laporte, D. y Erdlen, F. (1982). Effects of illicit drug use in an impatient psychiatric population. *Addictive Behaviors*, 7, 231-242.

Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. y Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts, *Lancet*, 2, 1483-1486.

Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. y Rydberg, U. (1988). Cannabis and Schizophrenia. *Lancet*, 30, 1000-1001.

Andréasson, S., Allebeck, P. y Rydberg, U. (1989). Schizophrenia in users and nonusers of cannabis, *Acta Psychiatr Scand*, 79, 505-510

Ardnt, S., Tyrrell, G., Flaum, M. y Andreasen, N. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psycholog Medicine*, 22, 379-388.

- Bach, L. y Gual, A. (1989). Incidencia de cuadros psicóticos en consumidores de cánnabis, *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*, 7, 493-496.
- Barbee, J., Clark, P., Camprazano, M., Heintz, G. y Kehoe, C. (1989). Alcohol and Substance Abuse among schizophrenic patients presenting to an Emergency Psychiatry Service. *J Ment Nerv Dis*, 177, 400-407.
- Bernardson, G. y Gunne, L. (1972). Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers, *Int J Addict*, 7, 9-16.
- Blackwell, J. y Beresfors J. (1987). Cannabis self-medication and adverse reactions in psychiatric patients. *Social Pharmacology*, 1, 357-358.
- Block, R.I., Farbhan, S., Braverman, K., Noyes, R. et al. (1990). Long term marijuana use and subsequent effects on learning and cognitive functions related to school achievement, *National Intitute on Drug Abuse Research Monograph Series*, 101, 96-111.
- Bolino, F. et al. (1992). Startle reflex habituation in functional psychoses: a controlled study. *Neurosci Letter* 145, 126-128.
- Bowers, MB. y Freedman, DX. (1996). "Psychedelic" experiences in acute psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 15, 240-248.
- Bowers, MB., Mazure, C., Nelson, C. y Jatlow, P. (1990). Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophrenia Bul*, 16, 81-85.
- Brady, K. y Gasto, S. (1989). Illicit substance use by acutely psychotic patients. *Am J Psychiatry*, 146, 1349-1350.
- Breuer, A., Schreiber, J.L., Dyer, J. y Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome, *Arch Gen Psychiatry*, 48, 239-246.
- Cadenhead, KS. et al. (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in schizotypal patients. *Am J Psychiatry* 150, 1862-1867.
- Calcedo Ordóñez, A. y Martínez Arévalo, MJ. (1990). Cánnabis y pronóstico de la esquizofrenia, *Anales Psiquiatr*, 6, 20-26.

- Camí, J. (1988). Farmacología de la cánnabis, *Comunidad y Drogas*, 7.
- Campbell, BK. y Stark, MJ. (1990). Psychopathology and personality characteristics in different forms of substance abuse, *Int J Addict*, 25, 1467-1474.
- Capriotti, RM., Foltin, RW. et al. (1988). Effects of marihuana on the task-elicited physiological response, *Drug Alcohol Depend*, 21, 183-187.
- Carney, MW., Bacelle, L. y Robinson, B. (1984). Psychosis after cannabis abuse, *Br Med J*, 288, 1047.
- Carr, GD., Fibinger, HC. y Phillips, AG. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. En Liebman, JM, Cooper SJ (eds): *The neuropharmacological basis of reward*, Scientific Publications Press, Oxford.
- Carstairs, GM. (1954). Bhang and alcohol. Cultural factors in the choice of intoxicants, *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 15, 220-237.
- Castillo, N., Sanchís, JB., Verdú, FA. y Gisbert, MS. (1991). Conductas criminales por psicosis cánnabicas, *Delincuencia*, 3, 147-158.
- Caton, C., Bender, S. y Simon, R. (1989). Young chronic patients and Substance Abuse. *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1037-1040.
- Chaudry, HR., Moss, HB., Bashir, A. y Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion, *Br J Addict*, 86, 1075-1081.
- Chopra, GS. y Smith, JW. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians, *Arch Gen Psychiatry*, 30, 24-27.
- Chopra, GS. y Smith, GW. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians, *Arch Gen Psychiatry*, 30, 24-27.
- Chopra, IC. y Chopra, RN. (1957). The use of cannabis drugs in India, *Bulletin on Narcotics*, 9, 4-29.
- CIE-10. (1992). *Clasificación internacional de las enfermedades, 10ª revisión. Trastornos mentales y del comportamiento*, Meditor, Madrid.

- Cleghorn, JM., Kaplan, RD., Szechtman, B., Szechtman, H., Brown, GM., y Franco, S. (1991). Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neuro-cognitive functions, *J Clin Psychiatry*, 52, 26-30.
- Cohen-Janez, J. et al (eds). (1992). *Drug dependence: from the molecular to the social level*, Elsevier, Nueva York.
- Creese, I. (ed). (1983). *Stimulants: neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*. Raven Press, Nueva York.
- Crespo, MD., Morales, MP., Viñas, R., Ríos, B., Ruiz, L. y Franco, B. (1990). Psicosis y cánnabis: psicopatología y factores de riesgo, *Actas Luso-Esp Neurolog Psiquiatr Ciencias Afines*, 18, 120-124.
- Cuffel, B., Heithoff, K. y Lawson, W. (1993). Correlates of patters of Substance Abuse among patients with Schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 44, 247-251.
- Davidson, K. y Wilson, CH. (1972). Psychosis associated with cannabis smoking, *Br J Addict*, 67, 225-228.
- Deahl, M. (1991). Cannabis and memory loss, *Br J Addict*, 86, 249-252.
- Delgado, L., Mira, A., Fargas, A., Guillamat, R. y Bertolín, RG. (1989). Consumo de Cánnabis: incidencia y repercusiones, *Anales Psiquiatr*, 5, 254-255.
- DeMoja, CA. (1992). Longitudinal survey of anxiety and depression in drug users and addicts, *Psychol Rep*, 70, 738.
- Dequardo, J., Carpenter, C. y Tandom, R. (1994). Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J Psychiatr Res*, 28, 3, 267-275.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P., Sweeney, J. y Frances, A. (1990). Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bul*, 16, 1, 69-79.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P., Sweeney, J. y Frances, A. (1991). Drug Abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*, 148, 224-230.

- Dixon, L., McNary, S. y Lehman A. (1995). Substance abuse and family relationships of persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry*, 152, 3, 456-458.
- Drake, R. y Wallach, M. (1989). Substance Abuse among the chronic mentally ill, *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1041-1046.
- DSM-IV. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4ª revisión. Masson, Barcelona. (ed. orig. 1994)
- Fabian, WD. y Fishkin, SM. (1991). Psychological absorption. Affect investment in marijuana intoxication, *J Nerv Ment Dis*, 179, 39-43.
- Foltin, RW. et al. (1987). Effects of smoked marijuana on social interaction in small groups, *Drug Alcohol Depend*, 20, 87-93.
- García, A. y Mur, A. (1991). Marihuana y gestación, *Med Clí (Barc)*, 96, 3.
- Geyer, MA., Braff, DL. (1987). Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 13, 643-668.
- Ghodsé, AH. (1986). Cannabis psychosis. *Br J Addict*, 81, 473-478.
- Ghodsé, AH. (1986). *Drugs and Addictive Behaviour*, Blackwell, Londres.
- Ghodsé, AH. (1991). Mathers DC, Caan AW, Scott SA: Cannabis use in a large sample of acute psychiatric admissions, *Br J Addict*, 86, 779-784.
- Goldstein, A. (1993). *Addiction. From biology to drug policy*, Freeman, Nueva York.
- Halikas, JA. et al. (1985). A longitudinal study of marijuana effects, *Int J Addict*, 20, 701-711.
- Hammer, T. y Vaglum, P. (1992). Further course of mental health and use of alcohol and tranquilizers after cessation or persistence of cannabis use in young adulthood: a longitudinal study, *Scand J Soc Med*, 20, 143-150.
- Haworth, A. (). Reactions to problems of drug abuse in Zambia, *Bulletin on Narcotics*, 35, 1-9, 1983

- Heckimian, L. y Gershon, S. (1986). Characteristics of drug abusers admitted to a psychiatric hospital, *JAMA*, 205, 125-130.
- Hendin, H. et al. (1987). *Living high: daily marijuana use among adults*, Human Sciences Press, Nueva York.
- Herz, M. y Melville, C. (1980). Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 137, 801-805.
- Hollister, LE. (1968). *Chemical psychoses: LSD and related drugs*. Charles Thomas, Springfield (Illinois).
- Imade, AT. y Ebie, JC. (1991). A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis, *Acta Psychiatr Scand*, 83, 134-136.
- Johnson, BA., Smith, B. y Taylor, P. (1988). Cannabis and schizophrenia. *Lancet*, 12, 592-593.
- Kashner, T. y Roder, L. (1991). Family characteristics, substance abuse and hospitalization patterns of patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 47, 195-197.
- Kleinman, PH. et al. (1988). Daily marijuana use and problem behaviors among adolescents, *Int J Addict* 23, 87-107.
- Knudsen, P. y Vilmar, T. (1984). Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia, *Acta Psychiatr Scand*, 69, 162-174.
- Lathi, AC. et al. (1993). Can NMDA antagonists help us understand the psychoses mechanisms in schizophrenia? *Schiz Res*, 9, 241.
- Lehman, A, Myers, C. y Corty, E. (1989). Assesment and classification of patients with psychiatric and substance abuse syndromes. *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1019-1025.
- León Carrión, J. (1990). Mental performance in long term heavy cannabis use: a preliminary report, *Psychol Rep*, 67, 947-952.

- Lindqvist, P., Allebeck, P. (). Schizophrenia and assaultive behavior: the role of alcohol and drug abuse. *Acta Psychiatr Scand*, 82, 3, 191-195, 1990
- Linszen, D., Dingemans, P. y Lenior, M. (1994). Cannabis Abuse and the course of recent-onset Schizophrenic Disorders, *Arch Gen Psychiatry*, 51, 273-279.
- Martin, GW., Wilkinson, A. y Kapur, BM. (1988). Validation of self-reported cannabis use by urine analysis, *Addict Behav*, 13, 147-150.
- Martínez Arévalo, MJ., Calcedo, A. y Varo, J. (1991). Perfil del esquizofrénico consumidor de cánnabis vs no consumidor, *Anales Psiquiatr*, 7, 10, 414-419.
- Martínez Arévalo, MJ., Calcedo, A., Varo, J. y Peralta, C. (1992). Esquizofrenia, cánnabis y conflictos con la Ley, *Anales Psiquiatr*, 8, 9, 358-361.
- Martínez Arévalo, MJ., Calcedo, A. y Varo, J. (1994). Cannabis consumption as a prognostic factor in the evolution of Schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 164, 679-681.
- Mathers, D. y Ghodse, A. (1992). Cannabis and psychotic illness, *Br J Psychiatry*, 161, 648-653.
- Mayor's LaGuardia Report. (1944). *The marijuana problem on the city of New York*, Jacques Cattell Press, Lancaster (Pensilvania).
- McKena, PJ. (1987). Pathology, phenomenology and the dopamine hypothesis of schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 151, 288-301.
- Miller, NS. y Gold, MS. (1989). The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence, *J Subst Ab Treat*, 6, 183-192.
- Miller, NS., Gold, MS. y Pottash, AC. (1989). A 12 step treatment approach for marijuana (cannabis) dependence, *J Subst Ab Treat*, 6, 241-250.
- Millman, RB. y Sbrigilio, R. (1986). Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users, *Psychiatr Clin North Am*, 9, 523-545.
- Morningstar, PJ. (1985). Thandai and chilam: Traditional hindu beliefs about the proper uses of cannabis, *Journal of Psychoactive Drugs*, 17, 141-165.

- Mueser, KT., Yarnold, PR., Levinson, DF., Singh H., Bellack, AS., Kee, K., Morrison, RL. y Yaldam, KG. (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates, *Schizophr Bull*, 16, 31-56.
- Nahas, G. y Latour, C. (1992). The human toxicity of marijuana, *Med J Austr*, 156, 7.
- Negrete, JC., Knapp, WP., Douglas, DE. y Smith, B. (1986). Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey, *Psychol Med*, 16, 515-520.
- Negrete, JC. (1988). What's happened to the cannabis debate?, *Br J Addict*, 83, 359-372.
- Negrete, JC. (1989). Cannabis and schizophrenia, *Br J Addict*, 84, 349-351.
- Negrete, JC. (1993). Effects of cannabis on schizophrenia, en Nahas, GG., Latour, C. (ed): *Cannabis: physiopathology, epidemiology, detection*. CRC Press, Boca Ratón (Florida).
- Núñez, LA. y Martín, M. (1989). Cannabis y esquizofrenia, *Psiquis*, 10, 198-199.
- Onyango, RS. (1986). Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients, *Br J Addict*, 81, 419-423.
- Osher, F. y Kofoed, L. (1989). Treatment of patients with psychiatric and Psychoactive Substance Abuse Disorders. *Hosp Community Psychiatry*, 40, 1025-1030.
- Paalson, S., Thulin, O. y Tunving, K. (1982). Cannabis psychoses in South Sweden, *Acta Psychiatr Scand*, 66, 311-321.
- Pedersen, W. (1990). Adolescents initiating cannabis use: cultural opposition or poor mental health?, *J Adolesc*, 13, 327-339.
- Peralta, V. y Cuesta, MJ. (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology, *Acta Psychiatr Scand*, 85, 127-130.

- Pristach, L. y Smith, C. (1990). Medication compliance and substance abuse among schizophrenic patients, *Hosp community Psychiatry*, 41, 1345-1348.
- Regier, D., Farmer, M. y Rae D. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study, *JAMA*, 264, 2511-2518.
- Rosenthal, E. (1994). *Hemp today*, Quick American Archives, Oakland (California).
- Schuckit, M. A. (1989). *Drug and alcohol abuse* (3ª ed), Plenum Medical Book Company, Nueva York.
- Schneier, FR. y Siris, SG. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice, *J Nerv Ment Dis*, 175, 641-652.
- Selden, BS., Clark, RF. y Curry, SC. (1990). Marijuana, *Emerg Med Clin North-Am*, 8, 3.
- Shearn, C. y Fitzgibbons, D. (1972). Patterns of drug use in a population of youthful psychiatric patients, *Am J Psychiatry*, 128, 11, 65-71.
- Simoens, M., Carbonell, C., Pocaterra, M. y Hernández, L. (1991). Cánnabis y psicosis esquizofrénica: estudio clínico, *Psicopatología*, 11, 15-19.
- Smith, DE. (1968). Acute and chronic toxicity in marijuana, *J Psychedelic Drugs*, 2.
- Smith, J. y Hucker, S. (1994). Schizophrenia and substance abuse, *Br J Psychiatry*, 165, 13-21.
- Solé Puig, J. (1981). Drogas y contracultura, en Freixa F y Soler Insa PA (eds): *Toxicomanías: un enfoque multidisciplinario*, Fontanella, Barcelona.
- Solé Puig, J. y San Molina, L. (1981). Clínica de la cannabis, cocaína, estimulantes, y alucinógenos, en Freixa F y Soler Insa PA (eds): *Toxicomanías: un enfoque multidisciplinario*, Fontanella, Barcelona.

- Solé Puig, J. (1989). Narcotismo y cannabismo, en Solé Puig J: *Terapia Antidroga*, Salvat, Barcelona.
- Solé Puig, J. (1999). Tratamiento del toxicómano (vol. III, tema 10), en Gómez Trujillo F (ed): *II Curso de master en drogodependencias y sida*, ACI-PAIS-Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Málaga, Málaga.
- Solomons, K., Neppe, VM. y Kuly, JM. (1990). Toxic cannabis psychosis is a valid entity, *S Afr Med J*, 78, 476-481.
- Szymanski, HV. (1981). Prolonged depersonalization after marijuana use, *Am J Psychiatry*, 138, 231-233.
- Tennant, FS. y Groesbeck, CJ. (1972). Psychiatric effects of hashish, *Arch Gen Psychiatry*, 27, 133-136.
- Tennant, FS. (1986). The clinical syndrome of marijuana dependence, *Psychiatric Annals*, 16, 225-232.
- Test, M., Wallisch, L., Allness, D. y Ripp, K. (1989). Substance use in young adults with schizophrenic disorders, *Schizophrenia Bul*, 15, 3, 465-475.
- Thacore, VR. y Shukla, SR. (1976). Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia, *Arch Gen Psychiatr*, 33, 383-386.
- Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry*, 163, 141-149.
- Thornicroft, G. (1990). Cannabis and psychosis: is there epidemiological evidence for an association?, *Br J Psychiatry*, 157, 25-33.
- Treffert, DA. (1978). Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard, *Am J Psychiatry*, 135, 1213-1215.
- Tsuang, H., Simpson, I. y Kanfrol, Z. (1982). Subtypes of drug abuse with psychosis, *Arch Gen Psychiatry*, 39, 141-147.