

Carlos Roncero^{1, 2, 3}
Elena Ros-Cucurull²
Constanza Daigre¹
Miguel Casas^{2, 3}

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la presencia de clínica psicótica en dependientes de cocaína

¹CAS Vall Hebron.
Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario Vall Hebron-ASPB.
Barcelona.

²Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario Vall Hebron.
Barcelona.
CIBERSAM.

³Departamento de Psiquiatría.
Universidad Autónoma de Barcelona.

Objetivos. El consumo de cocaína puede inducir la aparición de sintomatología psicótica transitoria en forma de paranoia y alucinaciones. Este trabajo revisa la frecuencia de aparición de sintomatología psicótica en pacientes consumidores de cocaína y los factores de riesgo o asociados a su presentación.

Metodología. Búsqueda sistemática en base de datos de *Pubmed* de los artículos publicados hasta enero de 2011, inclusive, sobre aparición de sintomatología psicótica en contexto de consumo de cocaína.

Resultados. La psicosis inducida por cocaína es un cuadro clínicamente característico, que debe ser identificado y diferenciado de otras psicosis. Se han detectado presencia de síntomas psicóticos de entre el 12% en estudios clínicos descriptivos y de hasta del 100% en estudios de laboratorio. Se consideran posibles factores de riesgo: la edad de inicio del consumo, su duración y gravedad, la vía utilizada, el índice de masa corporal, factores genéticos y vulnerabilidad interpersonal asociada, así como la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos tanto del Eje I (psicosis crónicas, TDAH) como del Eje II, principalmente con el Trastorno antisocial de la personalidad.

Conclusiones. Se debe continuar investigando con muestras más amplias de población consumidora, incorporando en mayor medida población de diferentes países y contextos, para poder identificar y concretar qué variables son las más estrechamente implicadas en la aparición de sintomatología psicótica. Ello permitirá identificar a la población de riesgo, con el fin de realizar una intervención precoz.

Palabras clave: Psicosis, Cocaína, Trastorno psicótico inducido, Dependencia, Factores de riesgo

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(4):187-97

Correspondencia:
Carlos Roncero
Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario Vall Hebron
Paseo Vall Hebron 119-129
Telf.: 934893880
Fax: 934894587
Correo electrónico: croncero@vhebron.net

Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients

Objectives. Cocaine consumption can induce transient psychotic symptoms expressed as paranoia or hallucinations. This work reviews that evidence and tries to obtain data regarding frequency of psychotic symptoms or cocaine induced psychosis (CIP), risks and associated factors.

Method. Systematic review of studies found in PubMed database published until January 2011 where cocaine induced paranoia was present.

Results. Cocaine induced paranoia has a particular clinical presentation. It needs to be clearly identified due to its harmful consequences. The prevalence is between 12% in clinical studies and 100% in experimental studies. The following are considered potential risk factors: age of first use and length, amount of substance, route of administration, body mass index, genetic factors, personal vulnerability and comorbidity with AXIS I (psychosis, ADHD) and AXIS II disorders (antisocial personality disorder).

Conclusions. It is needed to research with larger samples of cocaine users of different countries and contexts, in order to identify and detail what variables are closely related in the development of cocaine induced paranoia, so the population at risk can be treated earlier.

Key words: Psychosis, Cocaine, Cocaine induced psychosis, Dependence, Risk factors

INTRODUCCIÓN

Según datos del *United Nations Office on Drugs and Crime*¹ del 2011, el consumo de cocaína a nivel mundial se sitúa en cuarto lugar, con una prevalencia de entre el 0,3 y el 0,5% de la población adulta de entre 15 y 64 años. La

cocaína es la segunda droga ilegal más consumida, tanto en España como en Europa después del cannabis. Su consumo y la demanda de tratamiento del mismo se ha incrementado durante los últimos años hasta llegar a convertirse nuestro país en el líder de Europa en cifras de consumidores². Se piensa que la cocaína podría estar reemplazando al uso de otros estimulantes.

La prevalencia de consumo de cocaína en el año 2008 en España fue de un 3% para población entre 15-64 años³. Según datos europeos, el uso de cocaína se concentra principalmente en adultos jóvenes de entre 15-34 años, hallándose cifras de hasta un 5,4% de utilización de la sustancia en individuos de dicha franja de edad⁴. La cocaína es la sustancia de mayor mención en el ámbito de urgencias y la que causa mayor número de admisiones para tratamiento hospitalario en relación al abuso o a la dependencia de la misma (41,7% del total)⁵.

La dependencia de cocaína es un trastorno crónico marcado por las recaídas y una elevada comorbilidad, que supone un importante problema de salud a nivel mundial, debido a las múltiples complicaciones asociadas, tanto somáticas, como legales, sociales, cognitivas y psicológicas⁶.

El espectro de manifestaciones médicas asociadas al consumo de cocaína es amplio y puede causar complicaciones potencialmente fatales como infecciones pulmonares, fallo respiratorio, hemorragias, cardiopatías, infarto agudo de miocardio, crisis comiciales, agitación o incluso muerte súbita⁷⁻⁹.

Además, es conocido el hecho de que una considerable proporción de individuos consumidores de cocaína presentan otros trastornos mentales asociados al consumo, (hasta un 42,5%), principalmente trastornos afectivos (26,6%) y trastornos del espectro ansioso (13%)¹⁰.

Los síntomas psicóticos son una de las complicaciones más habituales producidas por el consumo de cocaína, sea éste agudo o crónico. La aparición de sintomatología psicótica en consumidores de cocaína o paranoia inducida en algún momento de su vida es frecuente^{6, 11}. Esto podría deberse a que los consumidores de cocaína presentan un riesgo mayor de desarrollar sintomatología psicótica como complicación psicopatológica, siendo la paranoia transitoria el cuadro más habitual. Dicha sintomatología puede aparecer también durante periodos de abstinencia^{6, 12}.

No obstante, la presencia de síntomas psicóticos no es un hecho universal y su prevalencia no ha sido definitivamente aclarada hasta el momento¹¹. Existe una amplia variabilidad en la prevalencia, que oscila según diversos trabajos, entre el 6'9% en consumidores que no buscan tratamiento¹⁰, el 12% en pacientes ingresados en cualquier tipo de servicio, de un hospital general⁸ hasta el 100% en estudios experimentales¹³ en consumidores que cumplen criterios de dependencia a la

sustancia. Este rango tan amplio hallado en los datos de prevalencia puede ser debido a que los diversos estudios no son comparables por su variabilidad metodológica, posible presencia de sesgos en las muestras estudiadas, diferencias en el diseño y en los instrumentos utilizados, etc¹⁴.

Los estudios existentes en relación a la aparición de clínica psicótica y el consumo de cocaína son escasos y son menos sistemáticos que los centrados en otras sustancias. El objetivo de éste trabajo es revisar las investigaciones previas que describen la prevalencia de sintomatología psicótica y los factores de riesgo asociados a su aparición, en dependientes de cocaína.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo de revisión se han incluido artículos de investigación, tras realizar una búsqueda sistematizada y extensa a través de la base de datos informatizada *Medline*. Se ha incluido la literatura científica existente publicada durante las últimas cuatro décadas concretamente hasta enero de 2011 inclusive, con el objetivo de abarcar así todos los estudios disponibles hasta la fecha. La búsqueda se ha realizado mediante las siguientes palabras clave: psicosis (psychosis), cocaína (cocaine), trastorno psicótico inducido (cocaine induced psychosis or paranoia), dependencia (dependence) y factores de riesgo (risk factors). Los términos *MESH* disponibles se han combinado y se han revisado las referencias a otros artículos pertinentes disponibles.

Se trata de una revisión de los estudios observacionales y experimentales realizados en población humana que describen o investigan la presencia de sintomatología psicótica en población consumidora de cocaína. No se ha utilizado como criterio de selección el rango de edad, el género o la raza. No se han excluido artículos en base a tamaño de la muestra, la presencia o no de grupo control de la muestra a estudio ni a la fecha de publicación, así como tampoco al idioma de redacción. De los artículos hallados, se han descartado aquellos que no incluyen aspectos relacionados con la epidemiología, clínica, factores de riesgo, pronóstico y evolución, así como las series de casos, al no aportar direccionalidad ni evaluar la evolución en el tiempo.

Se han seleccionado y analizado 26 artículos originales publicados entre 1988 y 2011. Del total estudios, 21 fueron realizados en Estados Unidos, 3 en España, 1 en Bahamas y 1 en Japón. Así mismo, 9 de ellos son de tipo experimental y han sido llevados a cabo en condiciones de laboratorio, ambulatoriamente o en medio hospitalario durante un ingreso. El resto son estudios descriptivos realizados en contextos clínicos, a partir de estudios epidemiológicos realizados mediante entrevistas a población consumidora. Se han recopilado estudios que incluyen todas las vías de consumo de cocaína indistintamente y otros que se centran en la vía pulmonar (crack) o endovenosa, exclusivamente.

RESULTADOS

Del total de 26 artículos analizados la mayoría de los estudios se han realizado en EEUU, 9 de ellos son de tipo experimental (Tabla 1) y han sido llevados a cabo en condiciones de laboratorio ambulatoriamente o en medio hospitalario durante un ingreso. El resto son estudios descriptivos realizados en contextos clínicos, a partir de estudios epidemiológicos realizados mediante entrevistas a población consumidora (Tabla 2). Se han recopilado estudios que incluyen todas las vías de consumo de cocaína indistintamente y otros que se centran en la vía pulmonar (crack) o endovenosa, exclusivamente. Existe una amplia variabilidad en el tamaño de las muestras estudiadas, desde 19 hasta 420 pacientes (Tablas 1 y 2).

Se ha hipotetizado la posibilidad de que existan síntomas psicóticos en la población general, en este sentido Freeman y cols.¹⁵ describen en población inglesa, durante el año previo al estudio realizado, hasta un 18,6% de aparición de sintomatología psicótica de tinte autorreferencial y un 1,8% de refe-

rencias de los individuos sobre la existencia de complots hacia ellos. En dicho estudio, la paranoia se ve asociada a juventud, soltería, pobreza, problemas de salud, CI bajo, escaso soporte social, estrés, ánimo decaído, ideación suicida, abuso de cannabis y alcohol, aumento de la necesidad de atención médica y aparición de otros trastornos psiquiátricos asociados.

Sin embargo, como se ha mencionado, la prevalencia de aparición de sintomatología psicótica en población consumidora atendida en dispositivos asistenciales, varía según los estudios entre el 12% y el 100% en los estudios descriptivos⁸,¹⁶ y entre el 34% y el 100% en los experimentales¹³,¹⁷.

A nivel neurobiológico la cocaína actúa directamente produciendo el bloqueo de la recaptación de dopamina, lo que parece ser la causa fundamental pero no la única, de los síntomas psicóticos¹⁸. La liberación dopaminérgica sería responsable, inicialmente, de los síntomas positivos y de la posterior degeneración de las propias neuronas del sistema dopaminérgico, lo que llevaría a la aparición de síntomas negativos¹⁹. Además, se ha demostrado en estudios preclí-

Tabla 1		Estudios experimentales sobre sintomatología psicótica en consumidores de cocaína				
ESTUDIO	N	PRE	LUGAR	VÍA	RESULTADOS	
Rosse et al, 1994 ²⁹	62	70%	U. Ingreso EEUU	Pulmonar (crack)	La sintomatología psicótica inducida (SPI) suele preceder a la búsqueda compulsiva de cocaína.	
Rosse et al, 1995 ⁵¹	44	64%	U. Ingreso EEUU	Pulmonar (crack)	Los sujetos con SPI, presentan niveles mayores de ansiedad e hiperarousal.	
Cubells et al, 2000 ⁴²	256	60%	Ambulatorio EEUU	Todas	El haplotipo asociado a una baja actividad DBH está relacionado con la SPI.	
Boutros et al, 2002 ¹⁷	30	34%	U. Ingreso EEUU	Todas	La disminución de la entrada sensorial P50 se relaciona con el desarrollo de SPI y la presencia de déficit de atención con la severidad de éste.	
Malcolm et al, 2004 ²⁶	23	35%	Laboratorio EEUU	Pulmonar (crack)	Existe una correlación negativa, entre la sensibilización previa de padecer SPI con el riesgo de recaída en el consumo de cocaína.	
Kalayasiri et al, 2007 ¹³	28	43%	Laboratorio Multicéntrico EEUU	Endovenosa	En condiciones de laboratorio, la SPI es dosis dependiente. El uso acumulativo de cocaína es un factor de riesgo.	
Kalayasiri et al, 2007 ³⁹	31	100%	Laboratorio EEUU	Endovenosa	Individuos homocigotos para una muy baja actividad del alelo DBH, tienen más propensión a la SPI, durante la administración de cocaína.	
Mooney et al, 2006 ³⁵	44	67%	Laboratorio Multicéntrico EEUU	Pulmonar (crack)	El sexo masculino y la mayor edad son factores de riesgo para padecer SPI.	
Boutros et al, 2006 ⁴⁵	68	71%	Laboratorio EEUU	Todas	La puerta sensorial del P50, N100 y P200 eran deficientes en los dependientes de cocaína. Todas las latencias estaban aumentadas en pacientes con antecedente de SPI.	

PRE: Prevalencia, U.: Unidad, SPI: Sintomatología psicótica inducida por cocaína

Tabla 2 Estudios descriptivos sobre sintomatología psicótica en consumidores de cocaína

ESTUDIO	N	PRE	LUGAR	VÍA	RESULTADOS
Manschreck et al, 1988 ³⁸	106	29%	U. Ingreso Bahamas	Pulmonar (Base)	Entre aquellos que presentaron SPI, se observó comorbilidad con el Eje I, conductas violentas y mayor cantidad de consumo de cocaína.
Satel et al, 1991 ²²	50	68%	Ambulatorio EEUU	Todas	En individuos vulnerables existe una sensibilización límbica inespecífica, que lleva a la SPI, tras el uso continuado de cocaína. La dosis y vía utilizada no influyen.
Satel et al, 1991 ⁵⁴	20	68%	Ambulatorio EEUU	Todas	La aparición de SPI es factor de riesgo para el desarrollo posterior de una psicosis. Consumidores importantes que experimentan SPI durante la intoxicación, tienen mayor riesgo de desarrollar psicosis que aquellos que no la experimentan.
Gelernter et al, 1994 ⁴³	103	54%	Ambulatorio EEUU	Todas	Ciertos genotipos DAT predisponen a padecer SPI en población blanca.
Rosse et al, 1994 ⁴⁸	72	54,8%	Ambulatorio EEUU	Pulmonar (crack)	La SPI aparece en similar proporción en dependientes de cocaína y de PCP. Con PCP, existe más proporción de alteraciones sensorceptivas que de tipo delirante. Con cocaína predomina la suspicacia y la paranoia.
Bartlett et al, 1997 ²⁴	40	47,5%	Ambulatorio EEUU	Todas	La SPI se relaciona con la sensibilización y ésta a su vez con el número de recaídas en el consumo.
Yui et al, 1999 ²⁵	79	67%	Carcelario	Todas	Existe una sensibilización patológica de los sistemas neuronales que resulta un importante factor de recaída de SPI, tanto por cocaína como por anfetaminas y otros estimulantes.
Harris et al, 2000 ¹⁶	19	100%	Urgencias EEUU	Todas	Los pacientes con SPI presentan predominantemente sintomatología positiva, aunque también negativa de forma sustancial, lo que se relaciona con una mayor estancia en urgencias e ingresos.
Rosse et al, 2005 ⁴⁶	69	80%	U. Ingreso EEUU	Pulmonar (crack)	El IMC bajo se ha relacionado con el desarrollo de SPI y el IMC elevado, se considera un factor protector.
Floyd et al, 2006 ³³	51	71%	Ambulatorio Multicéntrico EEUU	Todas	La SPI es más severa si se inicia el consumo a edades tempranas (17-20 a) cuando el desarrollo cerebral es más vulnerable.
Kalayasiri et al, 2006 ³²	420	65%	Ambulatorio EEUU	Todas	La severidad de la dependencia, el inicio precoz del consumo, la vía pulmonar y el menor consumo durante el año previo son factores de riesgo para la aparición de SPI.
Sopeña et al, 2007 ⁸	170	12%	U. ingreso médico o psiquiátrico España	Todas	Las manifestaciones asociadas al consumo de cocaína, tanto médicas como psiquiátricas son amplias: causa complicaciones potencialmente fatales.
Tang et al, 2007 ⁴⁷	243	75%	Ambulatorio	Todas	El policonsumo y los trastornos psiquiátricos son muy frecuentes entre los dependientes de cocaína y se asocia a mayor frecuencia y gravedad de SPI. En consumidores, el TDAH comórbido incrementa el de presentarlo, sugiriendo una base común.
Mahoney et al, 2008 ¹²	42	67%	Ambulatorio EEUU	Todas	La SPI por cocaína es menos frecuente, que el inducido por PCP, aunque ambos tienen una elevada prevalencia.
Herrero et al, 2008 ¹⁰	139	6,9%	Naturalístico (calle)	Todas	Jóvenes no tratados, entre 18 y 30 años presentan trastorno psicótico inducido por cocaína, evaluados mediante la entrevista semiestructurada PRISM.

ESTUDIO	N	PRE	LUGAR	VÍA	RESULTADOS
Kalayasiri et al, 2010 ⁴⁴	55	53%	U. Ingreso EEUU	Todas	La SPI es común entre consumidores crónicos, la cantidad consumida y la duración del consumo se encuentran relacionadas con su aparición.
Roncero et al, 2011 ¹⁴	173	54%	Ambulatorio España	Todas	Existe asociación entre la aparición de clínica psicótica con la cantidad consumida, la dependencia de cannabis y el trastorno antisocial.

PRE: Prevalencia, U.: Unidad, SPI: Sintomatología psicótica inducida por cocaína

nicos que los factores estresantes ambientales, son capaces de producir, un aumento de la liberación de dopamina y glutamato en las proyecciones mesolímbicas y en el córtex prefrontal medial, que podría estar implicado también en el origen de los síntomas psicóticos. Es decir, que la aparición de sintomatología psicótica en contexto de intoxicación por cocaína no se debe únicamente al hecho de superar un cierto umbral; ni en la cantidad consumida ni en el tiempo que se lleva consumiendo. El desencadenante de este trastorno es la interacción de la cocaína y el entorno con un individuo ya vulnerable; es decir, con alguna alteración previa al consumo que le predispone a padecer paranoia; probablemente en el circuito dopaminérgico del sistema límbico, aunque la localización cerebral exacta es aún desconocida²⁰.

Una vez aparece un cuadro psicótico inducido por cocaína, la probabilidad de que con el consumo, éste reaparezca, es mayor cuanto más continuado ha sido el consumo de cocaína^{21, 22}. Además, la gravedad de la sintomatología es mayor y se asociado a una cantidad menor de sustancia consumida^{21, 22}. Este fenómeno es conocido como "sensibilización"²³ y podría ser responsable también de una disregulación dopaminérgica que induciría el *craving* y un mayor número de recaídas^{24, 25}.

Se ha postulado que existe una correlación negativa entre la sensibilización previa a padecer un trastorno psicótico inducido y el riesgo de recaída en el consumo de cocaína²⁶. No obstante, cabe destacar que dicho fenómeno de sensibilización únicamente afecta a la sintomatología psicótica y no a otros efectos del consumo de cocaína en el individuo²⁴. Por tanto, los consumidores de cocaína que experimentan una sensibilización a las propiedades psicotogénicas suelen presentar un menor *craving* y son capaces de reducir tanto el consumo de cocaína como el de otras sustancias tóxicas²⁶. En individuos vulnerables existe una sensibilización límbica inespecífica que lleva al trastorno inducido, aunque en este caso, ni la dosis ni la vía utilizada serían factores que influirían²².

Características clínicas de la psicosis cocaínica

Las características clínicas de la psicosis cocaínica son muy similares en los distintos sujetos, suele estar precedida de un periodo de suspicacia, recelo, conductas compulsivas y disforia, que cursa habitualmente con un importante componente de agresividad y agitación^{6, 11}. La paranoia transitoria es el más característico de los síntomas¹⁴, presentándose en un 90% de los casos, con contenidos de perjuicio y celotípicos, siendo el delirio más frecuente el de sentirse rodeado por agentes de la ley o por gente que quiere robarles la sustancia. Es habitual la presencia de alteraciones en la esfera afectiva. Casi toda la sintomatología delirante y alucinatoria que les acompaña está directamente relacionada con las conductas de consumo y se puede presentar incluso al cabo de una hora²⁷.

Las alucinaciones no son extrañas, generalmente son muy vividas y aisladas, así como congruentes con el contenido del pensamiento¹¹. En los que se presentan alucinaciones, las auditivas son las más frecuentes llegando a aparecer en un 83% (ruidos de gente que les sigue...) seguidas, en menor frecuencia, por las visuales (espías en las ventanas,...) y las táctiles^{11, 21}. Son clásicas las descripciones de las alucinaciones cenestésicas; hasta en un 38% de los pacientes, como el tener infestada la piel de parásitos o cenestésicas en forma de formicación, hasta en un 21%, en las que el paciente tiene la creencia de tener el parásito bajo la piel. Estos cuadros alucinatorios son típicos de la psicosis cocaínica; aunque cuando existe crítica de la misma por parte del individuo se podría clasificar de alucinosis cocaínica²⁷.

El cuadro clínico suele ser autolimitado y ceder sin necesidad de instaurar tratamiento en las horas siguientes al cese del consumo, siendo típica la remisión de la sintomatología tras 24-48 horas de abstinencia^{11, 28}. De manera excepcional, es posible que los síntomas se prolonguen más allá del periodo de *crash* (cuadro de hipersomnia que sigue a la abstinencia reciente). Sin embargo, se ha objetivado un aumento de la estancia en urgencias y del número de ingre-

sos asociados al predominio de sintomatología negativa (de aparición menos frecuente que la positiva en contexto de consumo de cocaína)¹⁶.

En los consumidores de cocaína, sin trastorno psicótico primario, que consultan en los servicios de urgencias de psiquiatría, se observa que presentan cuadros alucinatorios de mayor gravedad que los pacientes esquizofrénicos sin trastorno por uso de sustancias añadido⁷.

Las alteraciones conductuales como la agresividad/ la conducta agitada, las conductas repetitivas o estereotipadas y las conductas sociales o sexuales inusuales se han correlacionado con las alucinaciones e ilusiones inducidas por cocaína²⁸. Se ha demostrado que la aparición de conductas violentas, heteroagresividad y actos criminales aparece con mayor frecuencia en individuos en los que se asocia un trastorno por uso de sustancias con una psicosis, que en los afectos de cada uno de los trastornos de forma independiente, con la repercusión legal y social que ello conlleva²⁸.

Con frecuencia presentan también estereotipias motoras; se describe que un 27% remedan tareas o gestos sin sentido, como rebuscar la zona que les rodea esperando hallar droga o pellizcarse la piel²¹. Respecto a la búsqueda compulsiva inducida por cocaína, asociada al episodio de intoxicación aguda en pacientes con consumo crónico de cocaína, más del 50% de los pacientes estudiados presentaban búsqueda compulsiva, asociada siempre al consumo de crack y con un comportamiento de búsqueda de, al menos, 90 minutos²⁹. Los pacientes buscan las piezas de crack que creen pueden haberse caído o desplazado de su sitio original accidentalmente o por medio de terceros, alrededor del sitio en el que el paciente había estado consumiendo. Se observó, además, cómo inspeccionan el mobiliario, el área de consumo, los bolsillos, ropa en general, calzado e incluso calceti-

nes. Examinan cuidadosamente todo aquello que recuerda físicamente al crack como restos de comida, piedras de pequeño tamaño, trozos de jabón, etc. La mayoría de pacientes son conscientes de que la búsqueda es en vano y presentan varios grados de resistencia al impulso de búsqueda promovido por la creencia obsesiva de que hay cocaína cerca, en ese entorno. Posteriormente, Rosse y cols.²⁹ no hallan una clara relación entre dicha búsqueda y la presencia de *craving* y sugieren que el trastorno psicótico inducido suele preceder a la búsqueda compulsiva de cocaína, tanto a lo largo de la vida de consumo del individuo como durante el transcurso de un atracón.

Factores de riesgo asociados al consumo

No se conocen con certeza todos los factores asociados o de riesgo de aparición de sintomatología psicótica en consumidores de cocaína (Tabla 3). La cocaína actúa sobre vías de neurotransmisores específicas^{18, 19}. Por ello, al estudiar el mecanismo por el que las sustancias impactan sobre dichas vías y producen clínica psicótica puede aportar claves sobre la psicopatología de la psicosis. Sin embargo, se ha hipotetizado que la aparición de un trastorno psicótico inducido por cocaína, tras el primer consumo podría asociarse con un menor riesgo de desarrollar una adicción posteriormente³⁰.

Edad y duración del consumo

Se ha descrito que el inicio precoz del consumo es un factor de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos^{21, 31, 32}. Se ha observado, que el hecho de que el consumo de cocaína se inicie a edades tempranas (17-20 años) o en períodos de desarrollo cerebral, donde el individuo es más vulne-

Tabla 3	Factores asociados al desarrollo de síntomas psicóticos, en dependientes de cocaína
Edad de inicio del consumo Vía de consumo Dosis/cantidad consumida Neurofisiológicos Genéticos	Con mayor consenso.
Edad del paciente Duración (años) del consumo Índice de Masa Corporal Sexo Raza Patrón de consumo Consumo/dependencia de otras drogas: cannabis Comorbilidad con otros Trastornos del Eje I: (TDAH, Psicosis) Comorbilidad con Trastornos del Eje II: TAP	En estudio/con menor consenso.
TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. TAP: Trastorno Antisocial de la Personalidad	

rable, puede incrementar la severidad del trastorno psicótico inducido^{24,33}. La edad puede estar relacionado con las vía de consumo, ya que en pacientes que usan la vía intravenosa, la edad es menor en los inyectores de crack, en comparación con los inyectores de otras drogas³⁴.

En otro sentido, Mooney y cols.³⁵ describen que los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de desarrollar la sintomatología, lo que es congruente con dos estudios recientes, en el primero se describe que los pacientes que presentan sintomatología psicótica suelen tener una historia de dependencia de cocaína más larga¹⁴ y en el segundo se que señala que la gravedad de los síntomas evaluados mediante la PANSS está relacionada con más años de exposición/consumo de sustancias estimulantes³¹. Sin embargo, otros autores discrepan²⁶, ya que sugirieron que el número de años de consumo activo no tenía relación con el riesgo de padecer sintomatología psicótica, en contexto de intoxicación cocaínica.

Sexo

El prototipo de individuo que desarrolla clínica psicótica inducida, suele ser un hombre^{21,35}, considerándolo un factor de riesgo, aunque según algunos autores¹², las mujeres tienen más riesgo de desarrollar dicha sintomatología.

Vía de consumo

Se ha destacado la importancia de la vía de consumo, ya que esta influye en la velocidad de absorción y determina, por tanto, el inicio y la duración de los efectos, así como la concentración sanguínea de la sustancia³⁶. Los consumidores que utilizan la vía endovenosa sufren de forma más aguda y repentina paranoia y alucinaciones en comparación con otras vías de consumo, seguida del consumo de base libre por vía pulmonar^{21,36}. Esto podría tener más relación con la cantidad de cocaína consumida, que con la vía de consumo específica utilizada³⁷. Es decir, dado que las vías intravenosa y respiratoria presentan una velocidad de absorción más rápida y producen, por tanto, un efecto más intenso y más breve que la administración nasal, tópica y oral, explicaría la mayor capacidad adictiva de la cocaína y la necesidad de aumentar la cantidad cuando se utilizan dichas vías.

Cuando se ha administrado cocaína por vía pulmonar, en condiciones experimentales de laboratorio, en una muestra de pacientes consumidores de cocaína por esa vía, se ha observado que hasta el 67% referían presentar paranoia/suspiciencia tras su administración³⁵. Cuando se ha utilizado experimentalmente la vía endovenosa, esto sucede en el 100% de las administraciones¹³.

Dosis

Manschreck y cols.³⁸ postularon que los pacientes que presentaban sintomatología psicótica inducida, consumían cantidades mayores de cocaína que los que no la presentaban. Sattel y cols.²² no encontraban esta relación, sin embargo Brady y cols.²¹ y Kalyasari y cols. en distintos trabajos lo han apoyado, tanto en estudios clínicos³² como en dos estudios realizados en laboratorio^{13,39}. En este sentido, describieron que la presencia de síntomas psicóticos inducidos es dosis dependiente y que el uso acumulativo de cocaína supone un factor de riesgo¹³. Recientemente se ha descrito que los pacientes con sintomatología psicótica habían consumido importantes cantidades de cocaína durante la semana previa a iniciar el tratamiento, una media de 12 gramos a la semana, frente a los 6 gramos/semana de media entre los que no referían sintomatología psicótica¹⁴.

Sin embargo, en relación a la dosis, también Kalayasiri y cols.³² describen como factor de riesgo la reducción del consumo de cocaína, durante el año previo, a la aparición de la sintomatología psicótica, lo que podría explicarse por los fenómenos de sensibilización²³.

Factores genéticos

Se conoce la importancia de la influencia de los factores genéticos tanto para la dependencia de cocaína⁴⁰ como de mayor vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas psicóticos^{32,41}. Se ha asociado un mayor riesgo con distintas variantes genéticas, en este sentido los individuos homocigotos para una muy baja actividad del alelo DBH, tienen más propensión a padecer clínica psicótica, en contexto de consumo de cocaína⁴². También existen evidencias que sugieren la influencia de la proteína transportadora de dopamina (DAT), que es bloqueada por la cocaína, produciendo un aumento de la disponibilidad de dopamina. En este sentido, ciertos genotipos DAT podrían predisponer a la aparición de paranoia inducida en población blanca⁴³. Sin embargo, otros polimorfismos, como el de la COMT, no han podido ser relacionados con la psicosis inducida por cocaína, en consumidores de cannabis⁴⁴. Tampoco se han podido relacionar con factores neurotróficos⁴⁰.

Las variantes genéticas podrían influir no sólo en el desarrollo de clínica psicótica; Brousse y cols.³⁰ hipotetizan que la aparición de un trastorno psicótico inducido por cocaína, tras el primer consumo, podría asociarse con un menor riesgo de desarrollar una adicción posteriormente. Este efecto protector se asociaría a la presencia de uno o más polimorfismos.

Vulnerabilidad neurobiológica

En un estudio realizado en condiciones de laboratorio se ha objetivado que la puerta sensorial P50, P100 y P200

eran deficientes en los individuos dependientes de cocaína y que todas las latencias se hallaban aumentadas en pacientes con antecedente de trastorno psicótico inducido y que la presencia de déficit de atención se relacionaba con la gravedad de éste⁴⁵. Por tanto, a pesar de que no se conocen en profundidad los factores de vulnerabilidad neurofisiológicos de un individuo para padecer un trastorno psicótico inducido, los déficits en la puerta sensorial y en la capacidad de atención, que también se encuentran alterados en la psicosis idiopática, podrían ser considerados factores implicados en dicha vulnerabilidad¹⁷.

Índice de masa corporal

Se ha relacionado un índice de masa corporal bajo (IMC) con una mayor riesgo de aparición de un trastorno psicótico inducido, en consumidores de crack, mientras que un IMC alto se ha llegado a considerar como factor protector⁴⁶.

Comorbilidad con el uso de otras sustancias

Es conocido el hecho de que el policonsumo de sustancias y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos son muy frecuentes entre los individuos consumidores de cocaína¹⁰ y que este hecho se asocia a una mayor frecuencia de aparición de trastorno psicótico inducido y a una mayor gravedad de presentación del mismo⁴⁷.

El trastorno psicótico inducido que aparece en contexto de consumo cocaína, presenta algunas peculiaridades, en relación al producido por otras sustancias, que facilitan el diagnóstico diferencial. El trastorno psicótico inducido aparece con similar proporción en dependientes de cocaína y o de PCP, pero éste último presenta mayor prevalencia de alteraciones sensorio-perceptivas que de tipo delirante, opuestamente al inducido por cocaína, en el que predomina la suspicacia y la paranoia⁴⁸.

Se ha descrito que la severidad de la sintomatología psicótica inducida por las sustancias estimulantes (cocaína y metanfetamina), se relaciona con una exposición más temprana y prolongada a las mismas. Cuando se compara el trastorno inducido por consumo de metanfetamina con el inducido por cocaína, éste aparece con menor frecuencia, aunque las prevalencias de ambos trastornos son muy elevadas³¹. En este sentido la aparición de un trastorno inducido, en el contexto de consumo de metanfetamina, en pacientes con rasgos impulsivos de la personalidad, contribuye a incrementar la agresividad del paciente, lo que puede culminar con alteraciones de la conducta⁴⁹, dichas alteraciones, incluyendo la agresividad, también se han asociado a las psicosis inducida por cocaína en dependientes de cocaína²⁸, por lo que se puede presuponer un desarrollo fisiopatológico similar.

Existen diversos estudios sobre la comorbilidad del consumo de cannabis y la presencia o no de trastorno psicótico inducido por cocaína. Tang y cols.⁴⁷ describen que existían diferencias estadísticamente significativas, en la frecuencia de aparición de trastorno psicótico inducido en consumidores de cocaína, según el consumo de cannabis que presentaban; sin embargo este hallazgo desaparece al ajustar por sexo y edad. Posteriormente Kalayasiri y cols.⁴⁴ describen que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de padecer trastorno psicótico inducido en pacientes dependientes de cocaína, entre la población adolescente. Roncero y cols.¹⁴ observan que los pacientes dependientes de cocaína, que presentan sintomatología psicótica inducida, tienden a ser también dependientes de cannabis, más frecuentemente que aquellos que no presentan dicha sintomatología.

Comorbilidad con otros trastornos del Eje I

Newcomb y cols.⁵⁰ afirman que, en población consumidora crónica de larga evolución, se objetiva comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, que no se destacaban en consumidores de cantidades menores de cocaína o de menor tiempo de evolución de la dependencia. Manschreck y cols.³⁸ observaron que los pacientes que presentan síntomas psicóticos, en contexto de consumo de cocaína, presentaban comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos mayores (psicosis, TDAH, etc). Rosse y cols.⁵¹ realizan el primer estudio acerca de los niveles de ansiedad y el arousal, en pacientes con trastorno psicótico inducido por crack, concluyendo que éstos presentan mayores niveles de ansiedad e hiperarousal que el resto de individuos.

La comorbilidad con algunas alteraciones psicopatológicas parece influir en la aparición de síntomas psicóticos. La relación entre el consumo de cocaína y los trastornos psicóticos es bidireccional^{47, 52-55}, la cocaína podría estar implicada como factor etiológico relacionado con las psicosis crónicas, siendo conocido que aquellos individuos que experimentan paranoia transitoria durante la intoxicación aguda pueden tener mayor riesgo de desarrollar psicosis, que los que consumen cocaína y no llegan a experimentarla⁵⁴. Es decir, que la presencia de un trastorno psicótico inducido por cocaína se considera factor de riesgo para el desarrollo de una psicosis posterior⁵⁴, por ello se ha considerado a la cocaína como una droga parcialmente inductora de un modelo de psicosis⁴⁷. Sin embargo, a diferencia del cannabis y las anfetaminas, los estudios son escasos, aunque se acepta que puede precipitar la aparición de psicosis en pacientes vulnerables^{52, 53}. Por otra parte, los pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos suelen tener más antecedentes de consumo de sustancias, particularmente cocaína y anfetaminas que la población general^{53, 55}. También se ha relacionado el consumo de cocaína con una peor evolución de la enfermedad psicótica, un mayor número de descompensaciones y recaídas, un peor cumplimiento del

tratamiento y una peor respuesta al tratamiento neuroléptico convencional⁵⁵.

Otro trastorno que se ha asociado con la presencia de síntomas psicóticos es la presencia de un TDAH comórbido, que parece que incrementa el riesgo en consumidores, de presentar un trastorno psicótico inducido, sugiriendo una base común para dicho fenómeno⁴⁷. Se han descrito casos de presencia de síntomas psicóticos en pacientes consumidores de cocaína y con TDAH que recibían disulfiram, hipotetizándose una relación dosis-respuesta⁵⁶. Todo ello sugiere la importancia de detectar esta comorbilidad en consumidores de cocaína, en los que se ha postulado que la escala Barkley es útil en la discriminación de sintomatología sugestiva de TDAH⁵⁷.

Comorbilidad con trastornos del Eje II

La comorbilidad con trastornos del Eje II es especialmente prevalente en población consumidora de cocaína¹⁴. Incluso, se han descrito diferencias en los rasgos de personalidad de los individuos asociados al consumo de cocaína⁵⁸. Diversos estudios han hallado prevalencias de entre el 30 y el 70%, siendo el trastorno de la personalidad límite y el antisocial (TAP) los más prevalentes^{14, 59}.

Se hipotetizado un origen común para el desarrollo de las alteraciones de conducta y la clínica psicótica²⁸. Por otra parte, es posible que ciertos trastornos de personalidad actúen como factores de riesgo para el desarrollo de una psicosis. El trastorno psicótico inducido por cocaína puede relacionarse con comportamientos hostiles y con TAP, en este sentido se ha sugerido un patrón en el cual las sustancias estimulantes, en pacientes con rasgos impulsivos de la personalidad y a través de la aparición de síntomas psicóticos, contribuiría a crear una percepción hostil del entorno y a que se dispararan las alteraciones de la conducta y la agresividad en los pacientes⁴⁹. Sin embargo, Kranzler y cols.⁶⁰ compararon la frecuencia de aparición de trastorno psicótico inducido por cocaína en pacientes con y sin trastorno de la personalidad y no hallaron diferencias significativas. A pesar de ello, la relación entre los trastornos de personalidad y síntomas psicóticos inducidos por cocaína no ha sido aún suficientemente analizada. Recientemente se ha documentado que, en dependientes de cocaína, que presentan historia de haber presentado clínica psicótica, existe mayor presencia de un TAP, por lo que en estos pacientes la presencia de este trastorno debe ser evaluado cuidadosamente¹⁴.

CONCLUSIONES

Existe una importante variabilidad en los estudios realizados en consumidores y dependientes de cocaína, sobre los datos epidemiológicos y los factores de riesgo asociados con

la presencia de síntomas psicóticos o de trastorno psicótico inducido. La variación en los resultados se debe a que algunos de los estudios no son comparables entre sí, debido a diferencias en el tipo de muestra, el tipo de estudio, la vía de consumo escogida, la metodología utilizada, la existencia de sesgos potenciales e incluso la definición adoptada en cuanto al concepto de "psicosis" o de clínica psicótica, aceptada por los distintos investigadores.

Se puede concluir que una parte sustancial de la población clínica consumidora de cocaína (entre el 29 y el 75%) experimenta clínica psicótica, en algún momento de su vida. Incluso cuando los estudios se realizan en situaciones especiales, como son los dispositivos de urgencias, la prevalencia llega al 100% de los casos. En el caso de los estudios experimentales, se ha detectado clínica psicótica entre el 35% y el 100% de los casos.

Se ha descrito como posibles factores de riesgo: la edad temprana de inicio del consumo, la duración y severidad del mismo, la vía utilizada (endovenosa y pulmonar), el bajo índice de masa corporal, factores genéticos y vulnerabilidad neurofisiológica, la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos tanto del Eje I (dependencia de cannabis, psicosis crónicas y TDAH), como del Eje II (principalmente con el trastorno antisocial).

Se debe continuar investigando con muestras más amplias, incorporando en mayor medida población no estado-unidense. Se deben realizar más estudios naturalísticos y de seguimiento, que permitan poder identificar y concretar claramente qué variables son las más estrechamente implicadas en la aparición de sintomatología psicótica, en pacientes consumidores de cocaína. Esto permitirá identificar a población de riesgo, con el fin de realizar una intervención precoz.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo fue realizado gracias al soporte de una beca de la Subdirección General de Drogodependencias del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

También debemos agradecer al equipo de investigación sobre la dependencia de cocaína, especialmente a las Dras. Lara Grau-López, Laia Miquel de Montagut, Nieves Martínez-Luna, Begoña Gonzalvo y a Susana Gómez-Baeza (Psicóloga), por sus comentarios sobre el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNODC (United Nations Office on drugs and crime). Disponible en <http://www.unodc.org/>, accedido el 1-07-2011.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2009. Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Lisbon 2009. Disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/news/2011/2>, accedido el 1-07-2011.

3. Observatorio Español de Drogas. Plan Nacional sobre drogas (PND). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/home.htm>, accedido el 1-07-2011.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2008. Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Lisbon 2008. Disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/news/2011/2>, accedido el 1-07-2011.
5. Programa de actuación frente a la cocaína 2007-2010. Observatorio Español de Drogas. Plan Nacional sobre drogas (PND). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/home.htm>, accedido el 1-07-2011.
6. Karila L, Petit A, Phan O, Reynaud M. [Cocaine induced psychotic disorders: a review]. *Rev Med Liege*. 2010;65(11):623-7.
7. Serper MR, Chou JC, Allen MH, Czobor P, Cancro R. Symptomatic overlap of cocaine intoxication and acute schizophrenia at emergency presentation. *Schizophr Bull*. 1999;25:387-94.
8. Sopena B, Rivera A, Rodríguez-Domínguez M, Rodríguez-Rodríguez M, Argibay A, Maure B, et al. Complicaciones relacionadas con el consumo de cocaína que precisaron ingreso hospitalario. *Rev Clin Esp*. 2008;208(1):12-7.
9. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990; 88(4):325-31.
10. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT; ITINERE Investigators. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103(2): 284-93.
11. Roncero C, Ramos JA, Collazos F, Casas M. Complicaciones psicóticas del consumo de cocaína. *Adicciones*. 2001;13(Supl. 2):179-85.
12. Mahoney JJ 3rd, Kalechstein AD, De La Garza R 2nd, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine-versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict*. 2008;17(2):83-98.
13. Kalayasiri R, Sughondhabirrom A, Gueorguieva R, Coric V, Lynch W, Morgan P, et al. Self-reported paranoia during laboratory "binge" cocaine self-administration in humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 2006;83(2):249-56.
14. Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, et al. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur Psychiatry*. 2011;doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.012.
15. Freeman D, McManus S, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Bebbington P. Concomitants of paranoia in the general population. *Psychol Med*. 2010;24:1-14.
16. Harris D, Batki SL. Stimulant Psychosis: Symptom Profile and Acute Clinical Course. *Am J Addiction*. 2000;9:28-37.
17. Boutros NN, Gelernter J, Gooding DC, Cubells J, Young A, Krystal JH, et al. Sensory gating and psychosis vulnerability in cocaine-dependent individuals: preliminary data. *Biol Psychiatry*. 2002;15;51(8):683-6.
18. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, Franceschi D, et al. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sciences*. 2000;67(12):1507-15.
19. Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD. Dopamine mechanisms in idiopathic and drug induced psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 1990;6:97-110.
20. Horger H, Horger BA, Nishimura MC, Armanini MP, Wang L-C, Poulsen KT, Rosenblad C, et al. Neurturin exerts potent actions on survival and function of midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 1998;18:4929-37.
21. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine induced psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1991;52:509-12.
22. Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical Features of Cocaine-Induced Paranoia. *Am J Psychiatry*. 1991;148(4):495-8.
23. Post RM, Kopanda RT. Cocaine, kindling and psychosis. *Am J Psychiatry*. 1976;133:627-34.
24. Bartlett E, Hallin A, Chapman B, Angrist B. Selective Sensitization to the Psychosis-Inducing Effects of Cocaine: A possible Marker for Addiction Relapse Vulnerability? *Neuropsychopharmacology*. 1997;16(1):305-15.
25. Yui K, Goto K, Ikemoto S, Ishiguro T, Angrist B, Duncan GE, et al. Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Molecular Psychiatry*. 1999;4:512-23.
26. Reid MS, Ciple D, O'Leary S, Branchey M, Buydens-Branchey L, Angrist B. Sensitization to the Psychosis-Inducing Effects of Cocaine Compared with Measures of Cocaine Craving and Cue Reactivity. *Am J Addiction*. 2004;13:305-15.
27. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed; text revised). American Psychiatric Association 2000. Barcelona: Massson, 2002.
28. Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Pearson D, Cubells JF. Transient cocaine-associated behavioral symptoms rated with a new instrument, the scale for assessment of positive symptoms for cocaine-induced psychosis (SAPS-CIP). *Am J Addict*. 2009;18(5):339-45.
29. Rosse RB, Fay-McCarthy M, Collins JP Jr, Alim TN, Deutsch SI. The relationship between cocaine-induced paranoia and compulsive foraging: a preliminary report. *Addiction*. 1994;89(9):1097-104.
30. Brousse G, Vorspan F, Ksouda K, Bloch V, Peoc'h K, Laplanche JL, et al. Could the inter-individual variability in cocaine-induced psychotic effects influence the development of cocaine addiction? Towards a new pharmacogenetic approach to addictions. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):600-4.
31. Lidlyter B, Purdon S, Tibbo P. Predictors of psychosis severity in individuals with primary stimulant addictions. *Addict Behavior*. 2011;36(1-2):137-9.
32. Kalayasiri R, Kranzler HR, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, Panhuysen C, et al. Risk factors for cocaine-induced paranoia in cocaine-dependent sibling pairs. *Drug Alcohol Depend Journal*. 2006;84(1):77-84.
33. Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, Wolf E, Oliwa GM. Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 2006;40(2):178-82.
34. Buchanan D, Tooze JA, Shaw S, Kinzly M, Heimer R, Singer M. Demographic, HIV risk behavior, and health status characteristics of "crack" cocaine injectors compared to other injection drug users in three New England cities. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(3):221-9.
35. Mooney M, Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Hatsukami DK. Preliminary observations of paranoia in a human laboratory study of cocaine. *Addict Behavior*. 2006;31:1245-51.
36. Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, Sadler BM, Cook CE. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. *Drug Metab Dispos*. 1989;17(2):153-9.
37. Kaye S, Darke S. Injecting and non-injecting cocaine use in Sydney, Australia: physical and psychological morbidity. *Drug Alcohol Rev*. 2004;23(4):391-8.
38. Manschreck TC, Laughery JA, Weisstein CC, Allen D, Humblestone B, Neville M, et al. Characteristics of freebase cocaine psychosis. *Yale J Biol Med*. 1988;61(2):115-22.
39. Kalayasiri R, Sughondhabirrom A, Gueorguieva R, Coric V,

- Lynch WJ, Lappalainen J, et al. Dopamine beta-hydroxylase gene (DbetaH) -1021C-->T influences self-reported paranoia during cocaine self-administration. *Biol Psychiatry*. 2007;61(11):1310-3.
40. Fernández-Castillo N, Ribasés M, Roncero C, Casas M, Gonzalvo B, Cormand B. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatr Genet*. 2010;20(6):317-20.
 41. Cubells JF, Feinn R, Pearson D, Burda J, Tang Y, Farrer LA, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Dependence*. 2005;80(1):23-33.
 42. Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH, et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):56-63.
 43. Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, Rao PA. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11(3):195-200.
 44. Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, et al. Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia. *Drug Alcohol Dependence*. 2010;107(2-3):196-201.
 45. Boutros NN, Gooding D, Sundaresan K, Burroughs S, Johanson, CE. Cocaine-dependence and cocaine-induced paranoia and mid-latency auditory evoked responses and sensory gating. *Psychiatry research*. 2006;145:147-54.
 46. Rosse R, Deutsch S, Chilton M. Cocaine addicts prone to cocaine-induced psychosis have lower body mass index than cocaine addicts resistant to cocaine-induced psychosis--Implications for the cocaine model of psychosis proneness. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2005;42(1):45-50.
 47. Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JF. Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects *Am J Addict*. 2007;16(5):343-51.
 48. Rosse RB, Collins JP, Fay-McCarthy M, Alim TN, Wyatt RJ, Deutsch SI. Phenomenologic comparison of the idiopathic psychosis of schizophrenia and drug-induced cocaine and phencyclidine psychoses: A retrospective study. *Clinical Neuropharmacology*. 1994;17(4):359-69.
 49. Lapworth K, Dawe S. Impulsivity and positive psychotic symptoms influence hostility in methamphetamine users. *Addict Behavior*. 2009;34(4):380-5.
 50. Newcomb MD, Bentler PM, Fahy B. Cocaine use and psychopathology: associations among young adults. *Int J Addict*. 1987;22(12):1167-88.
 51. Rosse RB, Alim TN, Johri SK, Hess AL, Deutsch SI. Anxiety and pupil reactivity in cocaine dependent subjects endorsing cocaine-induced paranoia: preliminary report. *Addiction*. 1995;90(7):981-4.
 52. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2007;190:515-20.
 53. Ringen PA, Melle I, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, Jónsdóttir H, et al. Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117:133-8.
 54. Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry*. 1991;148(12):1708-11.
 55. Roncero C, Barral C, Grau-Lopez L, Bachiller D, Szerman N, Casas M, et al. Protocols of dual diagnosis intervention in schizophrenia. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2011;10(3):131-54.
 56. Grau-López L, Roncero C, Navarro MC, Casas, M. Psychosis induced by the interaction between disulfiram and methylphenidate may be dose dependent. *Substance Abuse*. 2012;33(2):186-8.
 57. Vergara-Moragues E, González-Saiz F, Lozano Rojas O, Bilbao Acedos I, Fernández Calderón F, Betanzos Espinosa P, et al. Diagnosing Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Patients with Cocaine Dependence: Discriminant Validity of Barkley Executive Dysfunction Symptoms. *Eur Addict Res*. 2011;17(6):279-84.
 58. Sáiz PA, González MP, Paredes B, Martínez S, Delgado JM. Personalidad y uso-abuso de cocaína. *Adicciones*. 2001;13(suppl 2):47-60.
 59. Frances RJ, Miller S, Mack AH, editors. *Clinical textbook of addictive disorders*. 3rd ed., New York: The Guilford Press, 2005.
 60. Kranzler HR, Satel S, Apter A. Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*. 1994;35(5):335-40.