

# Influencia del consumo de drogas en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia

F. Arias Horcajadas<sup>a</sup>, S. Sánchez Romero <sup>a</sup> y J. J. Padín Calo<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. <sup>b</sup> Psiquiatra. Centro de Psiquiatría, Psicología y Asesoramiento Familiar. Lugo.

## Relevance of drug use in clinical manifestations of schizophrenia

### Resumen

**Objetivos.** Estudiar la asociación del consumo de drogas con las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia.

**Material y métodos.** Ochenta y dos pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, entre 18 y 45 años, que inician tratamiento ambulatorio. Se evaluaron con el Índice de Severidad de la Adicción (ASI) y con la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). Se realizó un seguimiento de 6 meses.

**Resultados.** Un 37,8% de los pacientes tenían una dependencia de drogas a lo largo de la vida (incluido alcohol y otras drogas excepto tabaco). Las cifras de prevalencia de dependencia para las distintas drogas fueron: opiáceos 9,8%, cocaína 11%, alcohol 29,3%, cannabis 24,4%, tabaco 68,3% y cafeína 15,9%. Los dependientes de drogas tenían más problemas familiares y legales. En el análisis de regresión múltiple, se observa que las dependencias de cannabis y de tabaco producen un descenso en la puntuación de la subescala de síntomas negativos de la PANSS y, por el contrario, la dependencia de alcohol produce un aumento de similar intensidad en dicha puntuación. No detectamos un efecto sobre los síntomas positivos.

**Conclusiones.** El cannabis y el tabaco pueden mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia o los efectos secundarios de los neurolépticos o pacientes con menos síntomas negativos pueden tener mayor predisposición al consumo, por el contrario el consumo de alcohol puede empeorar dichos síntomas.

**Palabras clave:** esquizofrenia, dependencia de drogas, síntomas positivos, síntomas negativos.

### Summary

**Objectives.** To study the association between drugs use with schizophrenia clinical manifestations.

**Material and methods.** The sample consists of 82 out-patients with schizophrenia, between 18 and 45 years old. They were evaluated with Addiction Severity Index (ASI) and with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). A 6 months follow up was carried out.

**Results.** 37,8% patients had lifetime drug dependence (including alcohol and others drugs except for tobacco). The prevalence of dependence for the different drugs were: opioids 9,8%, cocaine 11%, alcohol 29,3%, cannabis 24,4%, tobacco 68,3%, caffeine 15,9%. Drug dependent had more family and legal problems. At the multiple regression analysis it was observed that cannabis and tobacco dependence was associated with a decrease in the PANSS negative symptoms subscale, and on the contrary, alcohol dependence produces a similar intensity increase at that scoring. We don't detect any clinical relevance effects over positive symptoms.

**Conclusions.** Cannabis and tobacco may improve schizophrenia negative symptoms or neuroleptic secondary effects or patients with few negative symptoms may have more predisposition to the use, on the contrary alcohol use can impairment those symptoms.

**Key words:** schizophrenia, drug dependence, positive symptoms, negative symptoms.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de dependencia de drogas en pacientes con esquizofrenia es mayor de lo esperable en muestras

de población general<sup>1</sup> y en otros pacientes psiquiátricos<sup>2</sup>. Los consumos más prevalentes en orden descendente son los de tabaco, alcohol y cannabis<sup>2</sup>. La asociación entre psicosis y consumo de drogas se ha explicado, fundamentalmente, mediante dos modelos: el modelo de vulnerabilidad, por el cual el consumo de drogas precipitaría la psicosis en sujetos vulnerables, y el modelo de la automedicación que justificaría el consumo como forma de aliviar los síntomas positivos o negativos o los efectos secundarios de la medicación. Seguramente que son modelos no excluyentes. Dixon et al<sup>3</sup> distingue 5 modelos:

### CORRESPONDENCIA:

F. Arias Horcajadas.  
Unidad de Psiquiatría.  
Fundación Hospital Alcorcón.  
28922 Alcorcón. Madrid.  
Correo electrónico: farias@fhacorcon.es.

1. Modelo etiológico, según el cuál la psicosis sería precipitada por el consumo de drogas.

2. Modelo de disfunción dopaminérgica, que implica una vulnerabilidad biológica común a ambos trastornos.

3. Modelo de promoción de la socialización, por el cual el consumo favorece la socialización del psicótico.

4. Modelo de la automedicación.

5. Independencia de los dos trastornos, coincidiendo por la alta prevalencia de ambos en la población general.

Además de las posibles relaciones etiopatogénicas entre la psicosis y el consumo de drogas, dicho consumo puede influir en las manifestaciones clínicas de la psicosis. Así, algunos autores sugieren que el consumo puede no estar etiológicamente relacionado con la esquizofrenia pero influye en el inicio, curso y sintomatología de la esquizofrenia<sup>4</sup>. El consumo de drogas se ha asociado con un aumento en los síntomas positivos de los pacientes psicóticos y una menor presencia de síntomas negativos<sup>5-11</sup>. Además, el consumo de drogas puede influir en la respuesta al tratamiento antipsicótico, así el cannabis puede antagonizar algunos efectos de los antipsicóticos y disminuir su eficacia, al igual que se ha descrito con el alcohol, el tabaco o la cafeína<sup>2</sup>. Del mismo modo, el consumo de drogas repercute en la evolución de la esquizofrenia, aumentando el número de ingresos y recaídas<sup>12</sup>. Para algunos autores, el consumo de drogas provocaría un curso más desfavorable en un cuadro psicótico inicialmente de mejor pronóstico por la presencia de una personalidad premórbida más adecuada<sup>13</sup>. Sin embargo, es frecuente que en los estudios no consideren los posibles efectos diferenciales de las distintas drogas sobre la clínica de la esquizofrenia, debido a la asociación entre los distintos consumos, hecho que podría justificar discrepancias entre los resultados de los estudios.

Los objetivos del presente estudio son: evaluar la asociación del consumo de drogas con las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia y la severidad de ésta, controlando los efectos diferenciales de cada sustancia y valorar la repercusión en la evolución a los 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 82 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios de la CIE-10<sup>14</sup>, entre 18 y 45 años, que acudieron de forma consecutiva a un Centro de Salud Mental. En la evaluación basal se recogieron variables clínicas y toxicológicas y se realizó una entrevista con el Índice de Severidad de la Adicción (ASI)<sup>15</sup> y la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)<sup>16</sup>, además se evaluó el funcionamiento global previo mediante la escala EEAG (eje V) del DSM-IV<sup>17</sup>. Se consideró la frecuencia actual de los consumos de sustancias, la presencia de consumos en el pasado y los criterios de dependencia para cada una de las sustancias según la CIE-10. El consumo se valoró por la información del paciente y de la familia.

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 6 meses según la práctica clínica habitual. Al final del se-

TABLA 1. Características sociodemográficas y clínicas

Edad (años)	30,5 (DE 6,5) [18-43]	
	n	%
Varón	59	72
Solteros	68	83
Procedencia urbana	50	61
Convivencia con familia origen	71	87
Nivel de estudios		
Primarios	53	65
Medios	22	27
Superiores	7	8
Situación laboral		
Activo	15	17,5
Inactivo	28	34,1
Estudiante	8	9,8
Sus labores	3	3,7
Pensionista	17	32,9
Curso de esquizofrenia		
Continuo	8	9,8
Episódico déficit estable	35	42,7
Episódico remitente	26	31,7
Otros	13	15,8
Nº de episodios (n=78)		
0	4	5,1
1	17	21,8
2	23	29,5
3 o más	34	43,6
Tratamiento		
Haloperidol	10	12,3
Risperidona	18	22
Formas depot	25	30,5
Otros	14	17,1
Combinaciones	12	14,6
Subtipos según puntuación de la PANSS basal:		
Negativa	41	50
Mixta	41	50
EEAG	49,9 (DE 12,8) [20-70]	
Edad de inicio esquizofrenia	21,6 (DE 4,8) [12-38]	
PANSS basal positiva	11,4 (DE 5,9) [7-31]	
PANSS negativa	20,8 (DE 8,3) [7-42]	
PANSS total	58,9 (DE 16,0) [31-100]	

n= 82.

guimiento se evaluó la presencia de recaídas psicóticas, ingresos psiquiátricos y cumplimiento del tratamiento (considerando faltas a visitas y falta de toma de medicación). Además se volvió a evaluar el consumo de drogas y se le realizó una entrevista con el ASI y la escala PANSS.

Se realizó una estadística descriptiva, análisis bivariable entre los grupos con o sin dependencia de drogas con la prueba «t» de Student o U de Mann-Whitney si no seguía la distribución normal para variables cuantitativas y con la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Se realizó un análisis de regresión múltiple estableciendo modelos de regresión múltiple predictivos de la puntuación en las subescalas de síntomas positivos y negativos de la PANSS al inicio y a los 6 meses, incluyendo aquellas variables que en el análisis bi-

TABLA 2. Consumo de sustancias psicoactivas

	<i>Consumo actual (mes previo)</i>		<i>Consumo en el pasado</i>			<i>Dependencia a lo largo de la vida</i>		
		<i>n</i>	<i>%</i>		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Opioides	Ocasional	3	3,6	Ocasional	3	3,7	8	9,8
	Diario	1	1,2	Regular	9	11		
Cocaína	Ocasional	1	1,2	Ocasional	8	9,8	9	11
	Diario	1	1,2	Regular	9	11		
Alcohol	Ocasional	20	24,4	Ocasional	21	25,6	24	29,3
	Diario	12	14,6	Regular	39	47,6		
Cannabis	Ocasional	9	11	Ocasional	8	9,8	20	24,4
	Diario	5	6,1	Regular	28	34,1		
Anfetaminas	Ocasional	2	2,4	Ocasional	9	11	3	3,7
	Diario	0	0	Regular	7	8,5		
LSD	Ocasional	0	0	Ocasional	12	14,6	0	0
	Diario	0	0	Regular	2	2,4		
Sedantes	Ocasional	0	0	Ocasional	9	11	6	7,3
	Diario	10	12,2	Regular	13	15,9		
Nicotina	Ocasional	0	0	Ocasional	4	4,9	56	68,3
	Diario	57	69,5	Regular	59	72		
Cafeína	Ocasional	6	7,1	Ocasional	6	7,3	13	15,9
	Diario	44	53,7	Regular	52	63,4		
Anticolinérgicos	Ocasional	1	1,2	Ocasional	3	3,7	4	4,9
	Diario	30	36,6	Regular	59	72		

Consumo ocasional: consumo no diario; Consumo regular: consumo de al menos 1 mes diariamente en el pasado; n:82.

variante presentaban un efecto clínico relevante, siguiendo una estrategia para atrás. La estadística se realizó mediante el paquete SPSS (versión 9).

## RESULTADOS

Las características clínicas y de consumo de drogas de la muestra se presentan en las tablas 1, 2 y 3. Existía asociación entre las dependencias de las distintas drogas. Veintitrés (28,0%) pacientes presentaban algún tipo de dependencia de drogas ilegales (opiáceos, cocaína, cannabis, anfetaminas o LSD), de lo cuales la mayoría (20 pacientes, 24,4% sobre el total) eran dependientes de cannabis. Si se incluía la dependencia de alcohol, 31 pacientes (37,8%) tenían algún tipo de drogodependencia a lo largo de su vida, grupo que se consideró para el análisis bivariable inicial. El consumo de tabaco fue el más prevalente, 56 pacientes (68,3%) cumplían criterios de dependencia del tabaco. Considerando esta última depen-

dencia, 58 pacientes tenían alguna dependencia de drogas (70,7%).

Los pacientes con dependencia de drogas (incluido drogas ilegales y alcohol) eran principalmente varones (25/31, 80,6%, frente 34/51, 66,7%,  $p=0,2$ ), tenían más problemas familiares y legales en el ASI (fig. 1), pero no presentaban diferencias en las puntuaciones de las subescalas de la PANSS ni tampoco en la edad de inicio de la esquizofrenia. Si se consideraba el grupo de dependientes de cannabis, predominante en el grupo de dependencias de drogas ilegales, se observaban diferencias en la puntuación de las subescalas de la PANSS en la evaluación basal (fig. 2) y mayor riesgo de recaídas e incumplimiento con el tratamiento (tabla 4).

Realizando un análisis estratificado se observa que la dependencia de alcohol actuaba como factor de confusión, así los dependientes de cannabis y de tabaco presentan menor puntuación en la subescala negativa de la PANSS basal tanto en el estrato de dependientes como el de no dependientes de alcohol, mientras que cuando se consideraba globalmente la dependencia de drogas esas diferencias desaparecían.

Al considerar el subgrupo de 51 pacientes sin dependencia de drogas (alcohol o drogas ilegales), se observó que los pacientes con dependencia de tabaco ( $n=27$ ) tenían una puntuación menor en la subescala negativa de la PANSS (5,6 puntos de media menos) que los no dependientes de tabaco.

Se realizó un análisis de regresión múltiple con fines predictivos con la puntuación en las subescalas positiva y negativa de la PANSS basal como variables dependen-

TABLA 3. Edad de inicio del consumo de sustancias

Opiáceos	19,2 (DE 2,7) [16-23]
Cocaína	21,6 (DE 4,6) [16-30]
Alcohol	17,7 (DE 4,6) [12-35]
Cannabis	17,0 (DE 2,3) [12-22]
Nicotina	16,6 (DE 4,0) [12-36]
Cafeína	18,5 (DE 5,1) [10-30]

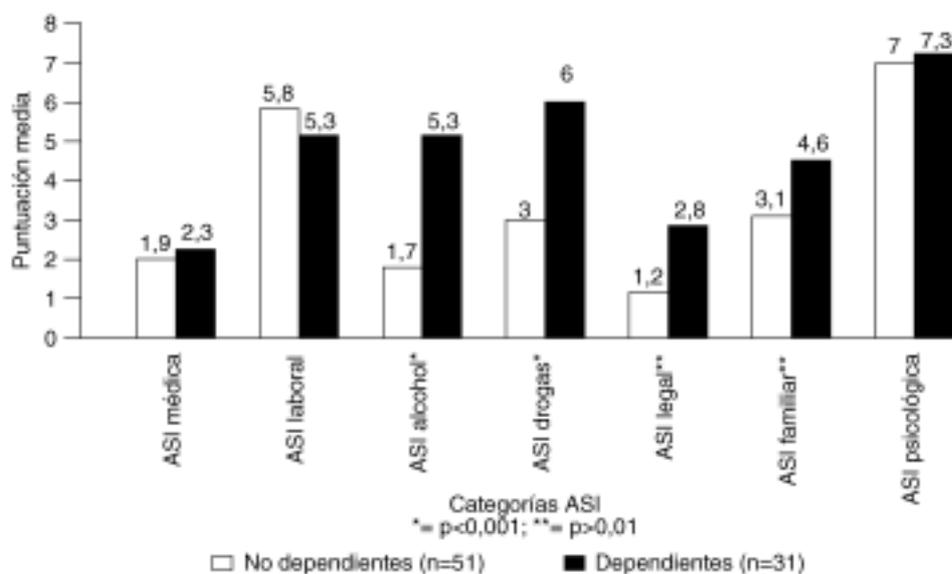


Fig. 1. Índice de severidad de adicción entre dependientes y no dependientes de drogas.

tes. Se constata que la dependencia de cannabis y de tabaco se asocia con una menor puntuación en la subescala negativa mientras que la dependencia de alcohol se relaciona con una mayor puntuación (tabla 5). Cuando se evalúa el modelo para predecir la puntuación de la subescala negativa a los 6 meses (n=62) se mantiene el efecto del alcohol y del cannabis pero no el efecto del tabaco. La dependencia de otras sustancias y otras variables sociodemográficas no presentaban un efecto de interés.

Respecto a la puntuación en la subescala positiva de la PANSS, no se observa un efecto relevante de la dependencia de drogas. La edad se correlacionaba negativamente con dicha puntuación, al igual que el consumo de

alcohol, mientras que el consumo de nicotina lo hacía en sentido opuesto, pero con un efecto clínico poco relevante y que no se mantenía a los 6 meses.

## DISCUSIÓN

El consumo de drogas en pacientes esquizofrénicos es altamente prevalente, siendo el doble de frecuente de lo esperable en población general<sup>18</sup>. Las dependencias de tabaco, alcohol y cannabis son las más frecuentes, existiendo una asociación entre los consumos de las diversas sustancias, lo que dificulta valorar el efecto de cada sustancia de forma aislada. De esta forma, nuestros pacientes con dependencia de cannabis presentaban dependencia de múltiples sustancias asociadas (opiáceos, cocaína, alcohol y tabaco). Los datos de prevalencia observados por nosotros coinciden con otros estudios: prevalencia de dependencia de drogas incluido alcohol sobre el 37% coincidente con nuestra cifra<sup>19</sup> hasta un 54,8%<sup>20</sup>, prevalencia de dependencia de cannabis entre un 13% y un 28%<sup>4,7,13,18</sup>, de alcohol entre el 21% y el 25%<sup>4,13,18,21,22</sup>, y de tabaco entre el 58% y el 85%<sup>23-26</sup>.

Independientemente de las posibles relaciones etiopatogénicas entre la psicosis y el consumo de drogas, ya sea la hipótesis de la automedicación o la hipótesis de la vulnerabilidad que intentan justificar esta alta prevalencia, observamos que el consumo de drogas influye en las manifestaciones clínicas y en el curso de la psicosis. De esta forma, el consumo de drogas puede empeorar el pronóstico de un cuadro psicótico que aparece en personalidades premórbidas más adecuadas<sup>13</sup>. De esta forma, la dependencia de drogas ocasiona un mayor riesgo de recaídas y un peor cumplimiento con las normas terapéuticas, en concordancia con los datos de otros estudios similares<sup>4,27</sup>. Además la dependencia de drogas oca-

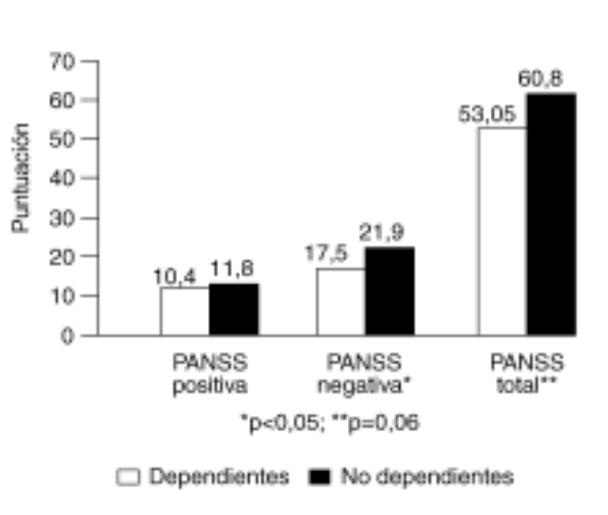


Fig. 2. Puntuación escala PANSS basal en dependientes y no dependientes de cannabis.

TABLA 4. Características diferenciales de los dependientes de cannabis

	<i>Dependientes de cannabis</i>		<i>No dependientes de cannabis</i>		<i>p=0,13</i>
	<i>n=20 (24,39 %)</i>		<i>n=62 (75,6%)</i>		
	<i>Varones 17 (85%)</i>		<i>Varones 42 (67,7%)</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>p (Chi-cuadrado o prueba de Fisher)</i>
Dependencia opiáceos	8	40	0	0	p= 0,001
Dependencia cocaína	7	35	2	3,2	p= 0,001
Dependencia alcohol	15	75	9	14,5	p= 0,001
Dependencia nicotina	18	90	38	61,3	p= 0,05
Dependencia cafeína	5	25	8	12,9	p= 0,3
Recaídas	4	25	4	7,3	p= 0,07
Ingresos	4	25	2	3,6	p= 0,02
Abandonos	5	25	10	16,1	p= 0,5
Incumplidores tratamiento	10	50	15	24,2	p= 0,03

siona más problemas familiares y legales en los pacientes psicóticos, como se refleja en la valoración por el ASI.

Algunos autores, al igual que nosotros, no observan un inicio más precoz de la esquizofrenia en los adictos<sup>4</sup>, aunque otros autores sí lo observan pero reconociendo que no existe una relación unidireccional exclusivamente<sup>18</sup>, por tanto los resultados en este sentido son contradictorios<sup>20</sup>. Posiblemente habrá que considerar el tipo de sustancia valorada, otras variables como el sexo, además de tener en cuenta la edad de inicio natural de cada trastorno.

El consumo de drogas repercute sobre las manifestaciones clínicas de la psicosis. En general, se ha asociado con un aumento de los síntomas positivos y un descenso de los síntomas negativos, aunque habitualmente no se han considerado las posibles diferencias en los efectos clínicos entre las distintas drogas debido a ese solapamiento de consumos en los pacientes. Nosotros observamos que puede existir un efecto diferencial entre las distintas drogas, siendo el consumo de alcohol un factor de confusión de los efectos del cannabis y el tabaco sobre el descenso en la puntuación de la subescala de síntomas negativos de la PANSS.

TABLA 5. Modelo de regresión múltiple predictivo de puntuación basal de la subescala negativa de la PANSS

	$\beta$	<i>EE</i>	<i>p</i>	<i>IC</i>
Dependencia alcohol	5,4	2,4	0,03	(0,16) - (10,2)
Dependencia cannabis	-6,1	2,4	0,01	(-1,2) - (-11,0)
Dependencia tabaco	-5,4	2,0	0,01	(-1,4) - (-9,4)
F = 4,7	p < 0,005 gl = 81			

En un estudio se observó que los pacientes consumidores de drogas tenían menor puntuación en la subescala PANSS-negativa y no había diferencias en la subescala PANSS-positiva<sup>28</sup>, mientras que otros estudios no observan diferencias en la puntuación en la escala de síntomas negativos como nosotros, en muestras con predominio de consumidores de alcohol y cannabis y sin diferenciar los efectos de cada uno<sup>4,18,20,29</sup>.

Cuando se han estudiado consumidores de cannabis, éste se ha asociado a una menor puntuación en la escala de síntomas negativos<sup>5,7</sup>, justificándose por un efecto positivo del cannabis sobre los síntomas negativos. Además el cannabis puede neutralizar ciertos efectos de los neurolepticos, por sus efectos dopaminérgicos y anticolinérgicos<sup>6,30</sup>, que podría hacer pensar en una mejora de los síntomas negativos secundarios al uso de neurolepticos. De cualquier forma, el posible alivio de los efectos adversos de los neurolepticos no es suficiente para explicar el consumo, ya que éste se asocia más al diagnóstico de esquizofrenia que al uso de neurolepticos, como se ha observado en primeros episodios<sup>19</sup>. Aunque se han descrito propiedades de antipsicótico atípico en el cannabidiol<sup>31</sup>, producto de la planta de la marihuana, éstas son posiblemente menos relevantes que las propiedades psicotomiméticas del Delta-9-THC. Por lo tanto, el consumo de cannabis se asocia a una puntuación menor en la subescala PANSS-N, una vez controladas otras variables clínicas y toxicológicas, debido a un efecto positivo del cannabis sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia o sobre los síntomas negativos secundarios a la toma de neurolepticos, debido a la implicación en el consumo de sujetos con menor deterioro psicótico y con ciertas habilidades para conseguir la droga o por actuar como desencadenante de la psicosis en sujetos inicialmente menos graves, y con menor defecto psicótico. Lógicamente, con este diseño de estudio no se puede apoyar ni la hipótesis de la automedicación ni la de la vulnerabilidad. El posible efecto del cannabis disminuyendo la eficacia y los efectos

tos adversos de los antipsicóticos explicaría la disminución de los síntomas negativos y el mayor número de recaídas presente en estos pacientes. De cualquier forma, existe una asociación del consumo de cannabis con un mayor incumplimiento con el tratamiento y esto puede explicar el mayor número de recaídas.

Se ha referido que los esquizofrénicos consumidores de drogas cambian de un patrón de predominio de síntomas negativos a uno de predominio de síntomas positivos, a la inversa del resto de los esquizofrénicos. Los autores ofrecen 4 posibles explicaciones:

1. Predisposición al consumo de pacientes con un inicio precoz de los síntomas negativos.
2. Precipitación del cuadro psicótico por el consumo.
3. Exacerbación de síntomas positivos por el consumo cuando lo esperable sería hacia la disminución por el curso natural de la enfermedad.
4. Trayectoria alterada debido a una eficaz automedicación de los síntomas negativos mediante el consumo de drogas<sup>32</sup>.

La mayoría de los estudios sobre los efectos del consumo de drogas en la esquizofrenia no tienen en consideración el consumo de tabaco, lo que puede repercutir en los resultados. Nosotros observamos un efecto de similar intensidad al cannabis en la disminución de síntomas negativos, una vez controladas otras variables clínicas y toxicológicas. Otros autores han observado esta asociación con menos síntomas negativos<sup>33,34</sup>. El consumo de tabaco puede aliviar ciertos efectos adversos de los neurolépticos, aumentando el metabolismo o aumentando la liberación de dopamina<sup>35</sup>, así a pesar de la presencia de mayores niveles plasmáticos de neurolépticos en esquizofrénicos fumadores, la frecuencia de efectos adversos es menor<sup>35</sup>, o pueden existir menores niveles plasmáticos de neurolépticos con iguales dosis o requerir mayores dosis de neurolépticos para los mismos niveles en los pacientes fumadores<sup>34</sup>, existiendo menos parkinsonismo secundario en este subgrupo de pacientes<sup>36</sup> y el tabaco revierte ciertos efectos cognitivos adversos del haloperidol<sup>37</sup>. El efecto del consumo de tabaco sobre el metabolismo de los antipsicóticos disminuiría los síntomas negativos secundarios a la toma de medicación pero, por otro lado, favorecerían las recaídas como se ha descrito<sup>23</sup>. De cualquier forma, igualmente que con el cannabis, el consumo de tabaco se ha asociado más con el diagnóstico de esquizofrenia que con el uso de neurolépticos<sup>26,34</sup>. Otra posible explicación es por mejora de ciertos mecanismos patofisiológicos de la esquizofrenia. Se ha descrito un empeoramiento de los síntomas psicóticos al cesar el consumo de tabaco, interpretado como que el consumo de tabaco es eficaz para la automedicación de los esquizofrénicos<sup>34</sup>. El consumo de nicotina puede tener un efecto corrector sobre ciertas disfunciones neurobiológicas de la esquizofrenia y así mejorar algunos síntomas negativos<sup>38</sup>. Los receptores nicotínicos regulan el sistema dopaminérgico y glutamatérgico y el consumo de tabaco normalizaría la hipofrontalidad asociada a los síntomas negativos de la esquizofrenia<sup>38</sup>. El consumo de tabaco puede restaurar alteraciones en la

onda P50, asociadas a un polimorfismo del receptor nicotínico<sup>35</sup> y puede modular algunos déficits cognitivos de la esquizofrenia<sup>34</sup>. Se ha sugerido que el uso de clozapina puede corregir ciertas disfunciones que aliviaría el consumo de tabaco, y de esa forma disminuye dicho consumo, mientras que el uso de haloperidol al no corregirlas favorecería dicho consumo<sup>39</sup>. Aunque el efecto de la clozapina sobre el descenso del consumo de tabaco puede deberse a un bloqueo de los efectos de la nicotina por la clozapina o a una interacción farmacocinética<sup>24</sup>. Para otros autores el consumo de tabaco forma parte de las conductas repetitivas asociadas a la esquizofrenia<sup>25</sup>, estando asociado a la polidipsia como otra conducta repetitiva<sup>25,26</sup>, pero esto no explicaría el descenso de los síntomas negativos.

Por el contrario, aunque el consumo de alcohol de forma crónica es un inductor enzimático y podría disminuir los niveles de antipsicóticos<sup>40</sup>, observándose menos síntomas extrapiramidales en estos pacientes posiblemente por menores niveles plasmáticos de neurolépticos<sup>11</sup>, se asocia a una mayor puntuación en la subescala de síntomas negativos. Otros autores observan que los alcohólicos puntúan más en depresión pero no en los síntomas negativos<sup>10,21,22</sup>, aunque en estos estudios no se controlaba el efecto de otros consumos, tratándose los datos con análisis bivariantes. En un estudio, el consumo de alcohol en esquizofrénicos se asoció a más problemas médicos, problemas psicosociales, hostilidad y pensamiento desorganizado, aunque no encontraron diferencias en la escala de síntomas negativos, pero más del 60% de estos pacientes tenían un consumo concurrente de otras drogas, fundamentalmente de cannabis<sup>41</sup>. Los datos sí son consistentes respecto al mayor riesgo de recaídas en estos pacientes, posiblemente por un peor control del tratamiento<sup>11,22,41</sup>. Posiblemente los efectos cognitivos adversos de dicho consumo y los efectos negativos sobre el ánimo puedan repercutir en esa mayor severidad. Para intentar explicar esta diferencia respecto al consumo de cannabis desde la hipótesis de la automedicación, habría que plantear que los pacientes más defectuales podrían obtener un beneficio con el consumo de alcohol y al ser éste más accesible que el cannabis, requeriría de menores habilidades sociales y menor motivación para obtener dicho efecto gratificante.

No se pudo detectar un efecto sobre la sintomatología negativa del consumo de otras drogas como cocaína, opiáceos o anfetaminas, posiblemente por el escaso número de sujetos con estas drogodependencias asociadas. El uso de psicoestimulantes en esquizofrénicos se ha asociado igualmente a menor presencia de síntomas negativos, debido a que el mejor funcionamiento del paciente puede capacitarle para el consumo o a una mejora de los síntomas negativos por el consumo. Así se ha indicado que la cocaína y las anfetaminas disminuyen la disforia y los síntomas negativos y aumenta la sociabilidad<sup>9,42,43</sup>.

No hemos observado una relación del consumo de drogas con la escala de síntomas positivos, posiblemente debido a la estabilidad clínica de los pacientes y la escasa

presencia de síntomas positivos en esta muestra. En un estudio sobre primeros episodios el consumo de alcohol se asoció a más síntomas positivos, siendo menos evidente con otras drogas<sup>18</sup>, otro estudio sobre primeros episodios no observó un aumento de síntomas positivos en adictos, predominando los alcohólicos<sup>20</sup>. En esquizofrénicos crónicos se ha referido un aumento de síntomas positivos con el consumo de alcohol<sup>10,11,21,22</sup>, y con el consumo de tabaco<sup>33</sup>. Con el consumo de cocaína no se observó mayor presencia de síntomas positivos pero sí un predominio del subtipo paranoide, lo que se explicó por el limitado número de síntomas positivos<sup>43</sup>.

Existen una serie de limitaciones en el presente estudio. La evaluación de los consumos se basó en la información del paciente y la familia, no se realizaron determinaciones toxicológicas. Se ha observado que en pacientes esquizofrénicos existe una mayor discrepancia que en otros pacientes entre los autoinformes y las determinaciones urinarias de tóxicos<sup>35</sup>. Esto sugiere que nuestros datos de prevalencia pueden estar infravalorados, sobre todo los datos referentes al consumo actual. Se usaron como variables dependientes las puntuaciones basales de las subescalas de la PANSS y estas puntuaciones cambiaban durante el seguimiento, cambiando más la puntuación de la subescala positiva que negativa. Se consideró como variables independientes la presencia de dependencia de drogas a lo largo de la vida y no el consumo actual, valorando más el efecto mantenido del consumo que el efecto del consumo agudo, efectos que son distintos. Aunque hubo un seguimiento, se ha realizado un análisis transversal de los datos, basado en la información basal, lo que no permite extraer información sobre relaciones de causalidad. Había escasos pacientes con recaídas e ingresos al final del seguimiento, lo que limita la valoración de los efectos del consumo sobre la evolución de los pacientes. Además se realizaron análisis de subgrupos (dependientes de cannabis y de tabaco) no previstos inicialmente, tras observar que los dependientes de drogas como grupo no se relacionaron con cambios en las puntuaciones de las subescalas de la PANSS, aumentando el número de pruebas estadísticas previstas inicialmente, por este motivo se procedió a un análisis de regresión múltiple. Los análisis bivariantes en esta población pueden estar bastante limitados.

Como posibles aplicaciones prácticas del presente estudio se puede sugerir que de forma ineludible hay que considerar en la evaluación clínica del paciente psicótico el consumo de drogas. En los consumidores de tabaco habrá que considerar si requieren una dosis mayor de neurolépticos de lo habitual o si el paciente puede estar obteniendo algún beneficio clínico con dicho consumo. En estos pacientes posiblemente habría que considerar el uso de antipsicóticos atípicos. En los consumidores de cannabis habrá que vigilar el cumplimiento del tratamiento y estar más alerta sobre posibles recaídas psicóticas, igualmente habrá que considerar la dosis de neurolépticos. Será importante intervenir sobre el consumo de alcohol dada la posible mejoría clínica de su cuadro psicótico si este consumo desciende.

Futuros estudios deben de tener en consideración las posibles diferencias entre los efectos clínicos de cada droga, teniendo que recurrir a análisis multivariantes y a considerar todas las drogas sin exclusiones.

## CONCLUSIONES

Los pacientes dependientes de cannabis presentan menor puntuación en la escala de síntomas negativos de la PANSS. La dependencia de tabaco, de igual forma, se asocia a una menor puntuación en la escala de síntomas negativos, mientras que la de alcohol se asocia a una mayor puntuación. El consumo de cannabis puede mejorar la sintomatología negativa de la esquizofrenia o los pacientes psicóticos con menos síntomas negativos son más vulnerables al consumo de cannabis, en concordancia con la teoría de la ventana crítica<sup>3</sup>, por la cual debe de haber un cierto grado de motivación y de habilidades para consumir drogas. Otra explicación alternativa es que el cannabis, al igual que el tabaco, disminuyan los síntomas negativos secundarios al uso de los neurolépticos, posiblemente por favorecer su metabolismo o disminuir su acción farmacológica. La dependencia de ciertas drogas favorece las recaídas del paciente psicótico por asociarse a un mayor incumplimiento terapéutico o por el efecto comentado sobre los neurolépticos. Por el contrario el consumo de alcohol puede empeorar los síntomas negativos. Por lo tanto, al estudiar las repercusiones del consumo de drogas en la clínica y evolución de la psicosis hay que considerar los efectos diferenciales de cada sustancia. Independientemente de las consideraciones etiológicas, la repercusión clínica y evolutiva del consumo de drogas en la psicosis es clínicamente relevante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
2. Arias F, Padín JJ, Fernández MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1997;25:379-89.
3. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observation and patients' self-reports. *Schizophr Bull* 1990;16:69-79.
4. DeQuardo JR, Carpenter CF, Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: Nature and significance. *J Psychiat Res* 1994;28:267-75.
5. Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, Teggin A, Elk R. Cannabis-associated psychoses with hypomanic features. *Lancet* 1982;2:1364-6.
6. Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:162-74.

7. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:127-30.
8. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:21-4.
9. Van Kammen DP, Boronow JJ. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int J Clin Psychopharmacol* 1988;3:111-21.
10. Pulver AE, Wolyniec PS, Wagner MG, Moorman CC, McGrath JA. An epidemiologic investigation of alcohol-dependent schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:603-12.
11. Soni SD, Brownlee M. Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:272-6.
12. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-9.
13. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992;22:379-88.
14. Organización Mundial de la Salud. Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
15. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G. The fifth edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:199-213.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler L. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
17. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM IV. Barcelona: Masson; 1995.
18. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:1155-63.
19. Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, et al. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1999;174:150-3.
20. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovaszny B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychological Medicine* 1998;28:1411-9.
21. Duke PJ, Pantelis C, Barnes TRE. South Westminster schizophrenia survey alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry* 1994;164:630-6.
22. Osher FC, Drake RE, Noordsy DL, Teague GB, Hurlbut SC, Biesanz JC, et al. Correlates and outcomes of alcohol use disorder among rural outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55:109-13.
23. Kelly C, McCradie RG. Smoking habits, current symptoms and premorbid characteristics of schizophrenia patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751-7.
24. George TP, Sermyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:344-6.
25. Tracy JI, De León J, Qureshi G, McCann EM, McGrory A, Josiassen RC. Repetitive behaviors in schizophrenia: a single disturbance or discrete symptom? *Schizophrenia Research* 1996;20:221-9.
26. De León J, Daavand M, Canuso C, White AO, Stavilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995;152:453-5.
27. Martínez MJ, Varo JR, Aguinaga M, Calcedo A. Consumo de cannabis y alcohol como factores pronósticos en la evolución a corto plazo de la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1995;23:189-92.
28. Mendivil JL, Eguiluz I, Galletero JM, Segura A, Páez D. Influencias del abuso de sustancias psicótropas en el paciente psicótico agudo. *Psiquis* 1997;18:164-8.
29. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:552-3.
30. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
31. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol (letter). *J Clin Psychiatry* 1995;56:485-6.
32. Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Miner CR. Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Compr Psychiatry* 1994;35:91-8.
33. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:204-6.
34. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature. *Schizophrenia Research* 1996;22:133-41.
35. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000;15:115-22.
36. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
37. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:429-36.
38. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine Dependence in schizophrenia: Clinical Phenomena and laboratory Finding. *Am J Psychiatry* 1998;155:1490-501.
39. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:125-9.
40. D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21:257-65.

41. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1989;177:408-14.
42. Serper MR, Alpert M, Trujillo M. Recent cocaine use decreases negative signs in acute schizophrenia: A case study over two consecutive admissions. *Biol Psychiatry* 1996;39:816-8.
43. Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:109-12.