

Uso del *cannabis* y riesgo de desarrollar un trastorno psicótico

WAYNE HALL¹, LOUISA DEGENHARDT²

¹School of Population Health, University of Queensland, Herston, Australia

²National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia

En este artículo se revisan brevemente los indicios de que el consumo del cannabis en la adolescencia y principios de la edad madura es una causa que contribuye a las psicosis esquizofreniformes. Se resumen los estudios longitudinales que: a) han examinado las relaciones entre el consumo de cannabis y el riesgo de psicosis o síntomas psicóticos, y b) han controlado los posibles factores de confusión, como otras formas de consumo de sustancias y características personales que predicen un aumento del riesgo de psicosis. En la actualidad, a partir de los estudios longitudinales se dispone de indicios razonables de que el consumo regular de cannabis predice un aumento del riesgo de esquizofrenia y de síntomas psicóticos. Estas relaciones han persistido tras controlar las variables de confusión, como las características personales y el consumo de otras sustancias. Las relaciones no parecen poder explicarse por el hecho de utilizar el cannabis como automedicación de los síntomas de psicosis. Una relación causal de contribución es biológicamente verosímil, ya que los trastornos psicóticos implican trastornos en el sistema neurotransmisor de la dopamina, con el que interactúa el sistema cannabinoide, tal como se ha demostrado en estudios con animales y en un estudio de provocación en el ser humano. En este artículo se exploran brevemente las repercusiones clínicas y de salud pública de la hipótesis más verosímil, que el consumo de cannabis precipita la esquizofrenia en personas que son vulnerables debido a una historia personal o familiar de esquizofrenia.

Palabras clave: cannabis, psicosis, esquizofrenia, adolescentes, dopamina, intervenciones educativas

En la población general, se observa una asociación entre el consumo regular de *cannabis* y los trastornos psicóticos (como la esquizofrenia) (1, 2), y aquellos con un consumo importante de *cannabis* están sobrerrepresentados entre los casos nuevos de esquizofrenia (3-5). Estos hallazgos y las tasas crecientes de consumo de *cannabis* entre personas jóvenes en muchos países en desarrollo han dado lugar a debates concernientes a que el consumo de *cannabis* pueda constituir una causa de contribución a la psicosis, es decir, que precipite la esquizofrenia en individuos vulnerables. La hipótesis presume que el consumo de *cannabis* es uno de los factores entre otros muchos (incluyendo la predisposición genética y otras causas conocidas) que, en conjunto, provocan la esquizofrenia.

También existe otra serie de posibles explicaciones de la asociación. Factores comunes pueden incrementar el riesgo de consumo de *cannabis* y el riesgo de psicosis, sin que ambos estén directamente relacionados. También puede utilizarse el *Cannabis* como automedicación de los síntomas de esquizofrenia (6-15).

El hallazgo constante de una asociación entre el consumo de *cannabis* y la psicosis hace que el azar sea una explicación poco probable de la asociación y, en la actualidad, se dispone de una serie de estudios prospectivos que demuestran que, a menudo, el consumo de cannabis precede a la psicosis. La labor más complicada ha sido excluir la hipótesis de que la relación se debe a otros factores, como el uso de otras sustancias o una predisposición genética para desarrollar esquizofrenia y consumir *cannabis*.

ESTUDIOS LONGITUDINALES

El indicio más claro de que el consumo de *cannabis* constituye una causa que contribuye a la esquizofrenia procede de estudios longitudinales de amplias muestras representativas de la población, en las que se ha efectuado un seguimiento a lo largo del tiempo para comprobar si aquellos que consumen *cannabis* presentan un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. El primero de estos estudios fue una investigación prospectiva de 15

años sobre el consumo de *cannabis* y la esquizofrenia en 50.465 participantes suecos. El estudio constató que aquellos que habían tomado *cannabis* a la edad de 18 años tenían una probabilidad 2,4 veces mayor de que se les diagnosticara esquizofrenia, en comparación con quienes no la habían consumido (16), y el riesgo de ese diagnóstico incrementaba con la frecuencia del consumo de dicha sustancia. El riesgo disminuyó considerablemente, si bien continuó siendo significativo, tras el ajuste estadístico para variables que estaban relacionadas con el riesgo de desarrollar esquizofrenia.

Zammit *et al.* (17) informaron un seguimiento de 27 años de un cohorte sueca, observando también una relación, dependiente de la dosis, entre la frecuencia de consumo de *cannabis* en el momento inicial y el riesgo de esquizofrenia durante el seguimiento. La relación entre consumo de *cannabis* y esquizofrenia persistió cuando los autores controlaron estadísticamente los efectos del uso de otras sustancias y otros posibles factores de confusión, como la presencia de antecedentes de síntomas psiquiátricos en el momento inicial. Suponiendo una relación causal y en función de los patrones de consumo observados, estimaron que el 13% de los casos de esquizofrenia podría haberse evitado si se hubiera eliminado todo consumo de *cannabis*.

Los hallazgos de Zammit *et al.* se confirmaron en un estudio longitudinal de tres años sobre la relación del consumo de *cannabis* (referido por los propios pacientes) y la psicosis, en una muestra comunitaria de 4.848 personas de los Países Bajos (18). Van Os *et al.* observaron que el consumo de *cannabis* en el momento inicial predijo un aumento del riesgo de síntomas psicóticos durante el período de seguimiento en individuos que no habían presentado estos síntomas en el momento inicial. Se verificó una relación (dependiente de la dosis) entre la frecuencia del consumo inicial de *cannabis* y el riesgo de síntomas psicóticos durante el período de seguimiento. Esta relación persistió cuando los autores controlaron estadísticamente los efectos del uso de otras sustancias y fue más sólida en casos de síntomas psicóticos más graves. Los individuos que refirieron cualquier síntoma psicótico en el momento inicial tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia si utilizaban

cannabis, en comparación con los individuos que no eran tan vulnerables.

Estos hallazgos se han reproducido en un estudio de cohortes de Alemania y en dos de Nueva Zelanda. Henquet *et al.* (19) presentaron un seguimiento de 4 años de una cohorte de 2.437 adolescentes y adultos jóvenes entre 1995 y 1999 en Munich. Observaron una relación dependiente de la dosis entre el consumo inicial de *cannabis* (referido por los pacientes) y la probabilidad de documentar síntomas psicóticos en el seguimiento. Las personas jóvenes que refirieron inicialmente síntomas psicóticos tenían una probabilidad muy superior de experimentar síntomas psicóticos en el seguimiento si consumían *cannabis*.

Arseneault *et al.* (20) efectuaron un estudio prospectivo de adultos jóvenes en una cohorte de nacimiento de Nueva Zelanda ($n = 759$) cuyos miembros habían sido valorados en cuanto a factores de riesgo de síntomas psicóticos y trastornos desde el nacimiento. Observaron una relación entre el consumo de *cannabis* a la edad de 15 años y un aumento del riesgo de síntomas psicóticos a los 26 años de edad. Eso mismo observaron Ferguson *et al.* (21) en un estudio longitudinal de la relación entre la dependencia de *cannabis* a los 18 años y los síntomas psicóticos a los 21 años, en la cohorte de nacimiento del Christchurch Health y Development Study, de 1.265 niños. Constataron que la dependencia de *cannabis* a los 18 años predijo un aumento del riesgo de síntomas psicóticos a la edad de 21 años (riesgo relativo, $RR = 2,3$). Esta asociación fue menor, aunque todavía significativa, tras el ajuste para los posibles factores de confusión ($RR = 1,8$).

Investigadores franceses estudiaron la relación entre el consumo de *cannabis* y los síntomas psicóticos utilizando un «método de muestreo de experiencias» (22). Estos investigadores solicitaron a 79 universitarios que informaran acerca de su consumo de sustancias y de sus síntomas psicóticos en momentos aleatoriamente seleccionados, varias veces al día durante 7 días consecutivos. Los estudiantes debían dar sus valoraciones una vez que así se lo indicara una señal de aviso en un dispositivo electrónico portátil. Estaban sobrerrepresentados los individuos con un consumo elevado de *cannabis* ($n = 41$) y los estudiantes identificados como vulnerables a psicosis ($n = 16$). En los momentos en que consumían *cannabis*, los usuarios informaron percepciones más inusuales, y los individuos vulnerables que utilizaban *cannabis* tuvieron una mayor probabilidad de referir impresiones raras y percepciones inusuales que los individuos sin dicha vulnerabilidad. No se dio ninguna relación entre la información de experiencias inusuales y el consumo de *cannabis*, como cabría esperar si se hubiera verificado una automeedicación.

Moore *et al.* (23) efectuaron un metaanálisis de seis importantes estudios longitudinales sobre la relación entre el consumo de *cannabis* y la psicosis. Observaron un aumento del riesgo de padecer trastornos psicóticos si la persona había consumido *cannabis* en algún momento de su vida (cociente de posibilidades [*odds ratio*, *OR*] = IC del 95% 1,20-1,65). También se verificó una relación dependiente de la dosis entre la frecuencia del consumo de *cannabis* (informada por los pacientes) y el riesgo de desarrollar posteriormente síntomas psicóticos o un trastorno psicótico ($OR = 2,09$; IC 95% 1,54-2,84). Señalaron que la mayoría de estos estudios había controlado una posible causalidad inversa (excluyendo casos que refirieron inicialmente síntomas psicóticos o efectuando un ajuste estadístico para los síntomas psicóticos preexistentes). En todos los estudios se observó una atenuación de la asociación entre el consumo de *cannabis* y la psicosis tras un ajuste estadístico para posibles factores de confusión.

EFFECTOS DEL CONSUMO DE CANNABIS EN LA INCIDENCIA DE PSICOSIS

Dados los hallazgos señalados, ¿se ha verificado un cambio en la incidencia de la esquizofrenia, en particular los casos agudos de instauración precoz, durante las décadas de 1970-1980, cuando se produjeron incrementos muy considerables del consumo de *cannabis* en adultos jóvenes en Australia y Norteamérica? Un estudio de modelado de las tendencias en la incidencia de psicosis en Australia no encontró pruebas claras de ningún incremento de la incidencia después de los acuciados incrementos del consumo de *cannabis* durante la década de 1980 (24). Un estudio de modelado más reciente del RU (25) sugirió que puede ser demasiado pronto para detectar ningún efecto de consumo de *cannabis* en la incidencia de psicosis, ya que las tasas de consumo de *cannabis* sólo aumentaron durante la década de 1990 en ese país. Un estudio británico reciente (26) y un estudio suizo (27) refirieron indicios sugestivos de un aumento de la incidencia de psicosis en varones en recientes cohortes de nacimiento en las cuales las tasas máximas de consumo de *cannabis* se verificaron en la adolescencia. Estos datos deben ser comprobados en futuras investigaciones.

VEROSIMILITUD BIOLÓGICA

Durante mucho tiempo se ha considerado que el sistema dopaminérgico desempeña un papel importante en los trastornos psicóticos (28), pero ahora se dispone de cada vez más indicios de que el sistema cannabinoide también puede estar implicado (29-32). Los siguientes tipos de indicios sugieren con claridad que es biológicamente posible que el *cannabis* contribuya de forma causal en las psicosis.

En primer lugar, se han constatado aumentos de las concentraciones de anandamida, un agonista cannabinoide endógeno, en el líquido cefalorraquídeo de personas con esquizofrenia (33). Un estudio de casos y controles constató que personas con esquizofrenia presentaban una mayor densidad de receptores CB_1 en la corteza prefrontal, en comparación con los controles (34).

En segundo lugar, se ha referido una interacción entre el consumo de *cannabis* y el polimorfismo Val¹⁵⁸Met del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (35). Las alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas, en particular la dopamina, están bien documentadas en personas con esquizofrenia y otros trastornos esquizofreniformes (36). El polimorfismo funcional del gen COMT da lugar a una enzima de metilación que es importante en el metabolismo de la dopamina (37).

En tercer lugar, a partir de estudios antiguos retrospectivos (v. 38) y estudios prospectivos más recientes sobre casos de esquizofrenia de reciente instauración, se dispone de indicios de que el consumo regular de *cannabis* exacerba los síntomas del trastorno (39-41). Los estudios prospectivos que han controlado los efectos del incumplimiento de la medicación (39, 40) sugieren que la relación no se explica a través de este incumplimiento. D'Souza *et al.* (42, 43) observaron que el tetrahidrocannabinol (THC) intravenoso administrado en condiciones de doble enmascaramiento y comparación con placebo da lugar a un aumento, dependiente de la dosis, de los síntomas positivos y negativos en voluntarios sanos y en pacientes con esquizofrenia en remisión.

MOTIVO DE PRUDENCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Dada la incertidumbre en cuanto a una relación causal entre el consumo de *cannabis* y la psicosis, deben considerarse los

posibles costes y beneficios de las diferentes medidas políticas. Esto sugiere que una buena política es animar a la gente joven a evitar el uso de *cannabis* o, al menos, a retrasar su utilización hasta principios de la edad adulta (44). Si la relación verdaderamente es causal, podría decirse que el beneficio para la salud pública (reducción de la incidencia de esquizofrenia) compensaría la «renuncia al placer» efectuada por aquellos jóvenes que no consumieran *cannabis* o retrasaran su uso hasta principios de la madurez. Este argumento constituye un buen motivo para desalentar el consumo de *cannabis* en individuos jóvenes, pero deja espacio al desacuerdo sobre el mejor método para conseguir este objetivo en grupos especiales de población. Estos últimos aspectos se abordarán a continuación.

RESPUESTAS AL CONSUMO DE CANNABIS EN PERSONAS CON PSICOSIS

Existen indicios razonables de que individuos con psicosis que consumen regularmente *cannabis* tienen más síntomas positivos, recaídas más frecuentes y precisan más ingresos hospitalarios (41, 45). Por consiguiente, resulta aconsejable que las personas jóvenes con síntomas psicóticos que utilizan *cannabis* dejen de hacerlo o que, al menos, reduzcan la frecuencia de uso.

Las principales dificultades residen en encontrar la manera de convencer a los individuos con esquizofrenia de dejar de consumir una sustancia que les produce placer, y de ayudar a los que quieren abandonar el consumo, pero no lo logran. Evaluaciones recientes de las intervenciones psicológicas para la dependencia de *cannabis* en individuos sin psicosis informan tasas modestas de abstinencia al final del tratamiento (20-40%) y tasas considerables de posteriores recaídas (46). Muchos individuos con esquizofrenia presentan características que predicen un resultado poco satisfactorio: carecen del apoyo social, pueden tener trastornos cognitivos, a menudo no trabajan y no cumplen con el tratamiento (47-49). Una revisión reciente de Cochrane (50) no encontró indicios claros que corroboraran ningún tipo de tratamiento del abuso de sustancias en la esquizofrenia, más allá de la atención estándar. Una de las prioridades de investigación debería ser el desarrollo de métodos terapéuticos farmacológicos y psicológicos más eficaces para el tratamiento de la dependencia de *cannabis* (29).

INFORMACIÓN A LOS JÓVENES SOBRE LOS RIESGOS DE SALUD MENTAL A CAUSA DEL CONSUMO DE CANNABIS

Uno de los retos más importantes para la salud pública es encontrar una vía eficaz para explicar a los jóvenes el aumento del riesgo de psicosis como consecuencia del consumo de *cannabis*. También deben ser informados sobre los riesgos de adquirir una dependencia del *cannabis*, que puede producir un deterioro en sus procesos cognitivos y de aprendizaje e incrementar el riesgo de depresión (51, 52). Con frecuencia, estos riesgos no han sido resaltados en el debate público sobre el consumo de *cannabis*, aunque añaden peso al argumento de desaconsejar el consumo de *cannabis* en personas jóvenes.

CONCLUSIONES

El consumo regular de *cannabis* predice un aumento del riesgo de esquizofrenia, y la relación persiste tras controlar las

variables de confusión. Es improbable que la relación pueda explicarse por la automedicación. Se dispone de cada vez más indicios de que la asociación es biológicamente posible, pero, dada la compleja naturaleza de la etiología de la esquizofrenia y de los trastornos relacionados, es poco probable que la relación se deba a una interacción entre consumo de *cannabis* y un único gen. La incertidumbre acerca de los mecanismos biológicos no debería impedir la utilización de intervenciones formativas, psicológicas y sociales para reducir el uso del *cannabis* en personas jóvenes vulnerables y, de este modo, el riesgo de los problemas relacionados con su consumo (53).

World Psychiatry 2008; 7:68-71

Bibliografía

1. Degenhardt L, Hall WD. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med* 2001;31:659-68.
2. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:473-80.
3. Barbee JG, Clark PD, Crapanzo MS et al. Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatry service. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:400-17.
4. Cohen M, Klein DF. Drug abuse in a young psychiatric population. *Am J Orthopsychiatry* 1970;40:448-55.
5. Wheatley M. The prevalence and relevance of substance use in detained schizophrenic patients. *J Forensic Psychiatry* 1998;9:114-29.
6. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998;23:717-34.
7. Blanchard J, Brown S, Horan W et al. Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev* 2000;20:207-34.
8. Rosenthal R. Is schizophrenia addiction prone? *Curr Opin Psychiatry* 1998;11:45-8.
9. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000;15:115-22.
10. Gruber AJ, Pope HG. Cannabis psychotic disorder: does it exist? *Am J Addict* 1994;3:72-83.
11. Thornicroft G. Cannabis and psychosis: is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry* 1990;157:25-33.
12. Hall WD. Cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Rev* 1998;17:433-44.
13. Hall WD, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Zeal J Psychiatry* 2000;34:26-34.
14. McKay DR, Tennant CC. Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis. *Med J Aust* 2000;172:284-6.
15. Phillips P, Johnson S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illnesses? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:269-76.
16. Andreasson S, Engstrom A, Allebeck P et al. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
17. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199-201.
18. van Os J, Bak M, Hanssen M et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
19. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2004;330:11.
20. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.

21. Fergusson DM, Horwood JL, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
22. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F et al. Cannabis use and the expression of psychosis vulnerability in daily life. *Eur Psychiatry* 2002;17:180S.
23. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
24. Degenhardt L, Hall WD, Lynskey MT. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:37-48.
25. Hickman M, Vickerman P, Macleod J et al. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction* 2007;102:597-606.
26. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 2006;36:1441-6.
27. Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I et al. Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophr Res* 2007;95:9-18.
28. Julien R. A primer of drug action: a concise, nontechnical guide to the actions, uses, and side effects of psychoactive drugs, 9th ed. New York: Freeman, 2001.
29. Ujike H, Morita Y. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *J Pharmacol Sci* 2004;96:376-81.
30. Fritzsche M. Are cannabinoid receptor knockout mice animal models for schizophrenia? *Med Hypotheses* 2001;56:638-43.
31. Glass M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:743-65.
32. Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional dysinhibition. *Schizophr Res* 2001;48:83-92.
33. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10:1665-9.
34. Dean B, Sundram S, Bradbury R et al. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001;103:9-15.
35. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
36. Bilder R, Volavka J, Lachman H et al. The catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-61.
37. Mannisto P, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 2006;51:593-628.
38. Hall WD, Degenhardt L. Is there a specific 'cannabis psychosis'? In: Castle DJ, Murray RM (eds). *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004:89-100.
39. Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S et al. The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med* 2007;37:927-34.
40. Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ et al. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry* 2006;189:137-43.
41. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
42. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.
43. D'Souza DC, Cho HS, Perry E et al. Cannabinoid 'model' psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. In: Castle DJ, Murray RM (eds). *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004:142-65.
44. de Irala J, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Med Sci Monit* 2005;11:RA355-8.
45. Grech A, Van Os J, Jones PB et al. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;20:349-53.
46. Roffman RA, Stephens RS. Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
47. Kavanagh DJ. An intervention for substance abuse in schizophrenia. *Behav Change* 1995;12:20-30.
48. Mueser KT, Bellack AS, Blanchard JJ. Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:845-56.
49. Drake RE, Mueser KT, Brunette MF. Management of persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: program implications. *World Psychiatry* 2007;6:131-6.
50. Jeffery DP, Ley A, McLaren S et al. Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;Issue 2:CD001088.
51. Hall W. The mental health risks of adolescent cannabis use. *PLoS Med* 2006;3:159-62.
52. Patton GC, Coffey C, Carlin JB et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-8.
53. Hall WD, Degenhardt L. What are the policy implications of the evidence on cannabis and psychosis? *Can J Psychiatry* 2006;51:566-74.