

# Trastornos relacionados al uso de cannabis

Carlos Mendoza Angulo<sup>1</sup>

Cannabis es un término que se refiere a productos psicoactivos de las plantas de cáñamo *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*. De ellas se obtiene la sustancia psicoactiva Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Los productos de Cannabis son: Marihuana, que incluye la hoja, tallo y flor; sinsemilla, que es solo el extremo floreciente de la planta; y el hashish, que es la resina exudada por la planta.

## Epidemiología del abuso y la dependencia a cannabis

Cannabis es la sustancia adictiva (SA) más ampliamente usada en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que durante los 90's, hubieron 141 millones de abusadores de cannabis en el mundo. En los Estados Unidos se estimó que 25 millones de personas (10.6%) mayores de 12 años usaron marihuana en el último año. El *Substance Abuse and Mental Health Service Administration* (SAMHSA) estima que 3.1 millones de personas (1.3% de la población) consume marihuana diariamente<sup>(1)</sup>. En un estimado bastante conservador, se plantea que el 8% de las personas que prueban marihuana desarrollarán una dependencia<sup>(2)</sup>. El uso de marihuana entre estudiantes aumentó de 27.9% en 1993 a 33.3% en el 2005<sup>(3)</sup>. Las tasas de personas que sufren desde abuso hasta dependencia a marihuana se incrementaron significativamente entre 1990 y el 2002<sup>(4)</sup>.

## Efectos neuropsicológicos por el consumo de cannabis

Son varios los efectos neuropsicológicos agudos por el uso de cannabis cuando se fuma. Estos incluyen problemas en la memoria de corto plazo, atención sostenida y dividida, y en la realización de decisiones complejas<sup>(5-8)</sup>. Además, el uso agudo de cannabis incrementó las medidas de impulsividad en pruebas computarizadas<sup>(9)</sup>. Los déficits neuropsicológicos se hacen más evidentes con el uso de productos de cannabis de alta potencia<sup>(10)</sup>. Varios autores han descrito un "síndrome amotivacional" asociado con el uso de cannabis, caracterizado por una caída de la motivación, ambición y dirección en la vida<sup>(11)</sup>. Este síndrome parece ser el resultado de intoxicaciones continuas y se resuelve con el cese del consumo de cannabis<sup>(12)</sup>. Un estudio de consumidores crónicos mostró que después de un período de 28 días de abstinencia, los déficits neuropsicológicos de los consumidores se resolvieron y reportaron un incremento en la productividad y satisfacción en sus trabajos y en la vida social<sup>(6,13)</sup>.

## Aspectos psicosociales de los trastornos relacionados al consumo de cannabis

Se ha demostrado que una temprana exposición a cannabis es un factor de riesgo independiente para el consumo continuo de cannabis, el consumo de otras sustancias adictivas, la delincuencia juvenil y el desempleo<sup>(14)</sup>. Además, se ha encontrado una asociación significativa entre el grado de consumo de marihuana y la probabilidad de cometer crímenes violentos<sup>(15)</sup>. También se ha encontrado una asociación entre el consumo de cannabis y conductas sexuales de riesgo<sup>(16)</sup>. Para aquellos individuos que desarrollan dependencia a cannabis, las consecuencias de su adicción son tan serias como las que se dan en adicciones a otras sustancias ilícitas. El deterioro médico, legal y psiquiátrico asociado con la dependencia a cannabis es comparable al producido por la dependencia a cocaína<sup>(17)</sup>.

Es algo común presentar a la marihuana como una "puerta de entrada" a "mayores" sustancias adictivas. Como sustento a éste planteamiento se observa que entre adolescentes es frecuente que el consumo de marihuana haya precedido en el tiempo al uso de sustancias adictivas "mayores"<sup>(18)</sup>. Sin embargo, que preceda el consumo, no implica una causalidad. Es probable que los adolescentes que eligen consumir primero marihuana sean más marginados socialmente y exhiban mayores problemas de conducta que aquellos que no eligieron consumir marihuana. De tal manera que quienes consumieron marihuana tempranamente tiendan a vincularse con personas con conductas delincuenciales<sup>(19)</sup>.

## Sistema Endocanabinoide

Se han identificado 2 subtipos de receptores canabinoides. El primero, el receptor CB1, se encuentra en los axones, dendritas y en el cuerpo de las neuronas. El segundo, el receptor CB2 se encuentra principalmente en las células inmunes. El receptor CB1 es abundante en el cerebro, incluso más que los receptores opioides y de dopamina, y están densamente ubicados en el estriado, globus pallidus, sustancia nigra, hipocampo y cerebelo<sup>(20)</sup>. CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G inhibitorias; inhiben la adenilciclasa y activan la MAP kinasa. Los receptores CB1 inhiben los canales de calcio presinápticos tipo N, P y Q y activan los canales de potasio. Este subtipo de receptor también afecta otras vías de señalización. Deben haber otros receptores canabinoides que todavía no han sido identificados<sup>(21)</sup>. El THC parece funcionar como un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2<sup>(21)</sup>.

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra. Master en Neurociencias. Psicoterapeuta Cognitivo Conductual. Profesor del departamento de Psiquiatría de la Universidad Cayetano Heredia.

Hay numerosas sustancias endógenas que ligan con estos receptores. Estos endocannabinoides son derivados del ácido araquidónico. El sistema endocanabinoide parece modular la plasticidad neuronal y preserva la estructura y función de circuitos cerebrales mayores. Los endocannabinoides modulan el sistema inmune, la motilidad gastrointestinal y la nocicepción<sup>(20)</sup>. El sistema endocanabinoide también parece jugar un rol en el mantenimiento de la homeostasis emocional, por ejemplo, facilitando la extinción de memorias aversivas<sup>(22)</sup>. La activación del sistema dopaminérgico mesolímbico ha sido implicado en el reforzamiento de la conducta de consumo<sup>(23)</sup>. Se ha demostrado que el THC incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens<sup>(24)</sup>. Si bien los cannabinoides interactúan con los sistemas GABAérgico, glutamatérgico y colinérgico, su interacción con los sistemas dopaminérgicos y opioides son de mayor importancia en el desarrollo de la dependencia<sup>(25)</sup>.

### Diagnósticos del DSM IV TR<sup>2</sup> relacionados con cannabis

#### Intoxicación por cannabis

El diagnóstico más elemental relacionado a cannabis es la intoxicación. Para hacer este diagnóstico el paciente debe haber usado cannabis recientemente y presentar como consecuencia algunos cambios psicológicos y conductuales. La persona debe estar experimentando dos de los siguientes cuatro signos: Inyección conjuntival, incremento del apetito, boca seca y taquicardia. Los síntomas no deben ser mejor explicados por otra condición médica o mental. Hay otro especificador, "con disturbios en la percepción" si el individuo intoxicado está experimentando ilusiones o alucinaciones.

Es importante señalar que la literatura describe otros efectos psicológicos y fisiológicos por el consumo de cannabis que no aparecen en el DSM IV-TR.

#### Efectos fisiológicos por consumo de cannabis

##### Frecuentes

- Taquicardia
- Incremento del apetito
- Boca seca/Sed
- Inyección Conjuntival
- Estreñimiento
- Disminución de la presión intraocular
- Midriasis
- Leve broncoconstricción seguida de broncodilatación
- Leve analgesia
- Leve efecto antiemético
- Disminución de la libido

##### Infrecuentes

- Ataxia
- Ptosis
- Miosis
- Somnolencia
- Bradicardia
- Hipotensión
- Vasoconstricción
- Hipotermia

#### Efectos psicológicos de la intoxicación por cannabis

##### Frecuentes

- Euforia
- Distorsiones en la percepción (ej: El tiempo)
- Incremento de las sensaciones

##### Infrecuentes

- Ansiedad
- Cansancio
- Despersonalización/Desrealización
- Ideación paranoide

#### Abuso de cannabis

Los criterios para abuso de cannabis (DSM IV-TR) se presentan cuando una persona la usa persistentemente a pesar de los efectos adversos en su vida. Por un período no menor a 12 meses y debido al uso de cannabis, el individuo debe presentar una de las siguientes alteraciones: Episodios recurrentes de fallas en cumplir sus obligaciones en el trabajo, el estudio o el hogar; episodios recurrentes de uso de cannabis, cuando el uso resulta en daño físico; recurrentes problemas legales; o recurrentes discusiones o disputas con otros.

#### Dependencia a cannabis

En general, la dependencia a cannabis es concebida como un estado de mayor de severidad que el abuso de cannabis. En la dependencia se ha perdido el control del uso de cannabis y como consecuencia, la droga se ha incorporado en la fisiología, psicología y en el mundo social del individuo. Por un período no menor a 12 meses y debido al uso de cannabis, el individuo debe presentar tres de las siguientes alteraciones: tolerancia; síndrome de abstinencia; uso de cannabis en mayor cantidad o por un período de tiempo mayor al programado; un persistente deseo de disminuir o controlar el consumo; un continuo incremento en la cantidad de tiempo utilizado en la búsqueda, consumo y recuperación por el uso de cannabis; importantes actividades son dejadas de lado o reducidas debido al consumo; o se continúa el uso de cannabis a pesar de

<sup>2</sup> DSM IV-TR= *Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition, Text Revision, American Psychiatric Association, Washington, 2000.*

los problemas de salud física y mental causados o exacerbados por el consumo.

Aunque el DSM IV TR y sus anteriores versiones no reconocen el diagnóstico del síndrome de abstinencia por cannabis, se tiene un estado de abstinencia bien caracterizado y demostrado en individuos dependientes a cannabis cuando la droga deja de consumirse. La abstinencia por cannabis se caracteriza por ansiedad, irritabilidad, disminución del ánimo y de la ingesta de alimentos y malestar físico<sup>(26,27)</sup>. Muchos pacientes dependientes a cannabis que buscan tratamiento reportan síntomas de abstinencia por cannabis, y estos síntomas tienden a ser mayores en severos consumidores<sup>(28)</sup>. La validez del concepto de dependencia a cannabis ha mostrado ser equivalente a los de dependencia a alcohol, opiáceos, estimulantes y sedantes<sup>(29)</sup>.

### **Delirio debido a intoxicación por cannabis**

A pesar de su inclusión en el DD DSM IV-TR, no se han encontrado reportes sobre ésta entidad. Existen reportes de una "psicosis tóxica" de confusión, problemas de memoria y alucinaciones después del uso de cannabis<sup>(30,31)</sup>. Sin embargo estos reportes preceden la aparición de la entidad clínica o el material clínico es insuficiente para asegurar que es el mejor diagnóstico para la condición descrita. Dos de las más recientes descripciones de confusión tóxica en la literatura se refieren a casos en que cannabis fue ingerido en vez de fumado<sup>(32,33)</sup>. Dado que el inicio de acción de THC es más lento cuando se ingiere, sería más difícil "autotitularla" cuando se ingiere que cuando se fuma hasta el nivel de intoxicación deseado, llevando así al consumidor a una posible sobredosis<sup>(34)</sup>. Por lo antes expuesto, ésta entidad debe ser infrecuente. Si el diagnóstico se sospecha, se debe buscar exhaustivamente otras causas, especialmente si el delirio no se resuelve en una semana<sup>(12)</sup>.

### **Trastorno psicótico inducido por cannabis**

El 15% de consumidores de cannabis reporta haber tenido algún síntoma psicótico después de haber usado cannabis<sup>(35)</sup>. Esto tiende a remitir con la resolución de la intoxicación<sup>(36)</sup>. Algunos investigadores creen que cannabis es un factor de riesgo independiente para desarrollar una psicosis<sup>(37,38)</sup>. Sin embargo, no hay evidencia de que el consumo intenso de cannabis lleve a una psicosis que persista después de la abstinencia<sup>(12)</sup>. Si los síntomas psicóticos persisten por más de 48 horas después de la intoxicación, probablemente se deban a un trastorno psicótico que no ha sido diagnosticado previamente<sup>(12)</sup>.

### **Trastorno de ansiedad inducido por cannabis**

La reacción adversa a cannabis más frecuente es ansiedad aguda o ataques de pánico<sup>(36,12,35)</sup>. Esto es particularmente común en mujeres y en consumidores infrecuentes o que

nunca han consumido<sup>(36,35)</sup>. Si la ansiedad o pánico se prolonga por varios días, debe pensarse en un trastorno psiquiátrico subyacente<sup>(12)</sup>.

## **Tratamiento de los desórdenes relacionados a cannabis**

### **Psicoterapia**

Una variedad de intervenciones psicosociales han sido estudiadas en dependencia a cannabis. Los primeros trabajos en el tratamiento de la dependencia a cannabis se basaron solo en experiencias anecdóticas y en recomendar ejercicios, nutrición saludable, cuidados respiratorios, tratamientos para el insomnio, medidas conductuales y el programa de los 12 pasos<sup>(39,40)</sup>. Estudios abiertos describieron tratamientos para dependencia a cannabis usando terapias aversivas con agentes eméticos<sup>(41)</sup> y choques eléctricos<sup>(42)</sup>. Posteriores estudios no controlados describieron una "intervención integral breve" para dependencia a marihuana<sup>(43)</sup>. Esta intervención consistió en una evaluación de 2.5 horas y una intervención que proporcionó educación y estrategias de reducción del uso de THC junto con un cuaderno de autoayuda. Luego de 1 y 3 meses de seguimiento los investigadores encontraron que el promedio de días en que se consumió marihuana disminuyó, la cantidad de marihuana consumida disminuyó y que los sujetos reportaron menores problemas.

En una breve intervención para adolescentes consumidores de cannabis<sup>(44)</sup>, se enrolaron 73 adolescentes consumidores de cannabis para una intervención breve basada en el Marihuana Check-up<sup>(45)</sup>. El Cannabis Chek up para adolescentes consiste en una sesión de educación para los padres del adolescente, dos sesiones de evaluación y feedback para los adolescentes, y luego una sesión opcional de terapia cognitiva conductual. El seguimiento obtenido tres meses después de la intervención mostró una reducción significativa de la línea base tanto en cantidad como en frecuencia de consumo de cannabis así como también en la proporción de sujetos que califican para el diagnóstico de dependencia. El seguimiento a seis meses reveló una reducción significativa de la línea base tanto en el número de días de consumo como en el de sujetos con síntomas de dependencia.

Ensayos clínicos controlados de varias psicoterapias han sido realizados. Se ha llevado a cabo una adaptación del modelo de prevención de recaídas de Marlatt y Gordon para el tratamiento de la dependencia a marihuana<sup>(46)</sup>. Se distribuyeron al azar a 212 consumidores de marihuana que buscaban tratamiento en 10 grupos de terapia con sesiones de 2 horas cada uno. La mitad recibió terapia de soporte social y la otra mitad recibió terapia de prevención de recaídas. Los sujetos fueron reevaluados en los meses 1, 3, 6, 9 y 12; tuvieron sesiones de grupo de refuerzo en los meses 3 y 6. Los investigadores encontraron que ambos grupos redujeron significativamente la cantidad y frecuencia de consumo de marihuana, pero ninguno mostró superioridad sobre el otro.

Se realizó un segundo ensayo con prevención de recaídas para comparar tratamientos extensos con tratamientos breves<sup>(47)</sup>, encontrándose que ambos fueron significativamente efectivos en la reducción del número de días y en la cantidad de marihuana que consumieron. No hubo diferencia significativa en la efectividad de ambos tratamientos.

Otro estudio en el que se evaluó el efecto de la duración del tratamiento, se distribuyeron al azar los consumidores de THC en 3 grupos, uno recibió una sola sesión de Terapia Cognitivo Conductual (TCC), otro recibió 6 sesiones de TCC y el otro fue el grupo control. Los grupos que recibieron TCC tuvieron menores problemas relacionados a cannabis que el grupo control. El grupo de 6 sesiones de TCC mostró una leve ventaja comparada con el grupo de una sola sesión en cuanto que reportaron menos consumo de cannabis y tuvieron menores puntajes en la escala de severidad de dependencia<sup>(48)</sup>.

Budney et al. realizaron un estudio de distribución aleatoria investigando el efecto de la adición de vouchers a las terapias para la dependencia a marihuana<sup>(49)</sup>. Se distribuyeron al azar en tres grupos: (1) Cuatro sesiones de 90 minutos Terapia de Incremento Motivacional (TIM), (2) 14 sesiones de 60 minutos de TIM más entrenamiento en destrezas de afrontamiento Conductual (EC): (TIM+EC), (3) TIM+EC más un programa de voucher (TIM+EC+V) usando vouchers de dinero por presentar un examen toxicológico negativo. Se reportó que los tipos TIM+EC y TIM mostraron reducciones en los síntomas relacionados al consumo de marihuana. El grupo TIM+EC+V tuvo significativamente períodos más prolongados de abstinencia comparado con los grupo TIM+EC. Los sujetos en el grupo de voucher tuvieron una probabilidad significativamente mayor de estar en abstinencia al final del estudio.

El estudio de seguimiento del uso de vouchers<sup>(50)</sup> en la terapia para la dependencia a cannabis fue de 14 semanas, 90 adultos que buscaban tratamiento y que cumplían con los criterios para dependencia a cannabis fueron distribuidos al azar y asignados a 3 condiciones: (1) Reciben un voucher si están en abstinencia (V), en donde los participantes recibieron vouchers con valor monetario por cada examen toxicológico negativo para marihuana, pero sin recibir ninguna terapia, tan solo un folleto de autoayuda, (2) TCC<sup>3</sup>, que consistió en 14 sesiones semanales de terapia. También se dieron vouchers en éste grupo luego del screening, pero a diferencia del grupo anterior, los recibieron incluso cuando hubo evidencia de consumo de THC, y (3) TCC más vouchers si estuvo en abstinencia (TCC+V).

Al final del tratamiento, los participantes en el grupo V tuvieron significativamente más abstinencia de marihuana que el grupo de participantes en el grupo de solo TCC. No hubo diferencias significativas entre los grupos V y TCC+V, lo que sugiere que TCC no incrementa los efectos de un programa de voucher. Después de 12 meses de seguimiento, el grupo

TCC+V tuvo tasas de abstinencia significativamente mayores que el grupo de solo TCC, pero no ocurrió lo mismo con el grupo V. Sin embargo, niveles de remisión significativamente mayores (bajo los criterios de dependencia DSM-IV-TR) fueron observados en el grupo TCC+V comparado con el grupo de solo V. Estos resultados dan a entender que el programa de solo Voucher fue efectivo en producir una abstinencia continua durante el tiempo en que los vouchers fueron ofrecidos (durante el tratamiento). Sin embargo, después de terminado el tratamiento, la TCC ayudó a mantener los tempranos beneficios facilitados por el sistema de vouchers.

El más grande estudio de terapias para la dependencia a cannabis es el estudio *Cannabis Youth Treatment* (CYT). Este estudio se distribuyó al azar a 600 adolescentes consumidores a una de 5 tipos de intervenciones psicosociales<sup>(51,52,53)</sup>. Como se describió en un reciente artículo<sup>(54)</sup>, los 5 tratamientos evaluados fueron: (1) 5 sesiones que incluyeron 2 sesiones de TIM y 3 sesiones de TCC (TIM/TCC5), (2) 2 sesiones que incluyeron 2 TIM y 10 TCC (TIM/TCC12), (3) Red de Soporte Familiar (RSF), un tratamiento multi-componente diseñado para ser añadido a TIM/TCC12), (4) el *Adolescent Community Reinforcement Approach* (ACRA), que comprende 10 sesiones individuales y 4 sesiones con los cuidadores para educarlos en como sostener la abstinencia del adolescente, y (5) 12 sesiones de Terapia Familiar Multidimensional (TFMD), que es una terapia enfocada a la familia diseñada para trabajar individualmente con adolescentes y sus familiares. El estudio reportó que los tratamientos incrementaron el número de sujetos en recuperación y los días de abstinencia; también reportó que ninguno de los tratamientos mostró mayor efectividad el uno del otro.

Otro estudio grande, multicéntrico es el *Marijuana Treatment Project* (MTP)<sup>(55)</sup>. El MTP evaluó 450 sujetos dependientes a cannabis que se randomizaron en 3 brazos de tratamiento: (1) 2 sesiones de TIM, (2) 9 sesiones de TCC añadidas a 2 sesiones de TIM y (3) Grupo control. Los investigadores evaluaron a 4, 9 y 15 meses y se encontró que ambos grupos de tratamiento tenían tasas comparables de mejoría que fueron ampliamente superiores a las vistas en el grupo control. Tres son los principales hallazgos provenientes de los estudios de psicoterapia para dependencia a cannabis: (1) Varias psicoterapias han mostrado ser útiles en el tratamiento de éste trastorno. (2) Con excepción del uso de los voucher solos o añadidos a otras terapia<sup>(49,50)</sup>, ninguna forma de psicoterapia es mejor que otra y (3) Psicoterapias más largas no parecen ser más ventajosas que las terapias más cortas.

### Terapia farmacológica en intoxicación por cannabis

Sr1441716, antagonista selectivo de CB-1 (conocido como Rimonabant) disminuye el efecto de la marihuana<sup>(56)</sup>. Los investigadores encontraron que una dosis de 90mg de

<sup>3</sup> TCC= Terapia Cognitivo Conductual.

Rimonabant tomada antes de fumar marihuana, redujo tanto los efectos subjetivos como los objetivos de la droga. Cabe resaltar que la dosis de Rimonabant usada en los ensayos clínicos es de 20mg al día<sup>(57)</sup>. El impacto de Rimonabant en la autoadministración de cannabis no ha sido publicada y aún no es claro si los efectos descritos llevarían a una reducción del consumo de cannabis. Es posible que exista un problema con el cumplimiento, tal y como ocurre con naltrexona en dependientes a opioides. El uso de antagonistas de receptores cannabinoides puede requerir la implementación de un tratamiento psico-social para incrementar el cumplimiento.

### Terapia farmacológica en el síndrome de abstinencia por cannabis

Se ha reportado el uso de THC oral, bajo condiciones experimentales, como terapia de reemplazo para atenuar el síndrome de abstinencia<sup>(58)</sup>. Comparándolo con placebo, THC oral disminuyó las tasas de ansiedad, la dificultad para dormir, sentirse "miserable", escalofríos y apetencia por marihuana. THC oral no afectó las tasas de irritabilidad o aislamiento social. Es de anotar que no se produjo intoxicación con THC oral con dosis hasta de 10mg 5 veces al día en éste grupo de severos consumidores de cannabis.

Haney et al. estudiaron el uso de bupropion en el síndrome de abstinencia por marihuana<sup>(59)</sup>. Los investigadores encontraron que comparado con placebo, bupropion empeoró el ánimo y la calidad de sueño durante el síndrome de abstinencia por marihuana experimentalmente inducido. Otro antidepressivo que ha sido estudiado en el síndrome de abstinencia por marihuana es nefazadona<sup>(60)</sup>. Nefazadona disminuyó las tasas de ansiedad y dolor muscular, mas no así la irritabilidad, malestar o pobre calidad de sueño durante el síndrome de abstinencia de cannabis. Divalproato de sodio fue investigado en cuanto a su utilidad para tratar el síndrome de abstinencia por cannabis. Comparado con placebo, divalproato de sodio disminuyó la apetencia por marihuana, pero incrementó las tasas de ansiedad, irritabilidad y fatiga.

### Terapia farmacológica en la dependencia a cannabis

En un estudio sobre tratamiento farmacológico de dependencia a cannabis,<sup>(61)</sup> controlado y doble ciego, 25 sujetos que tenían criterios DSM IV TR para dependencia a cannabis fueron randomizados a Valproato (50 a 120 ng/ml en suero) o a placebo. Al final del ensayo de 6 semanas, no hubo diferencia entre ambos grupos, con pocos individuos que alcanzaron la abstinencia.

Otro estudio aleatorio, controlado doble ciego examinó el uso de bupropion y nefazadona en dependencia a cannabis<sup>(62)</sup>. En éste estudio los 130 individuos dependientes a cannabis que buscaban tratamiento fueron distribuidos al azar en grupos con placebo, a bupropion 300mg/día y nefazadona 600mg/día. Al final del estudio, ninguna medicación fue superior al placebo en iniciar la abstinencia de cannabis o en aliviar los síntomas de abstinencia por cannabis.

### Terapia farmacológica en diagnósticos duales

Indirectamente, varios estudio han investigado el aporte de intervenciones farmacológicas en individuos que abusan de cannabis que tienen una comorbilidad psiquiátrica. Geller estudió el uso de litio en adolescentes bipolares con desordenes por consumo de sustancias<sup>(63)</sup>. De los 25 sujetos enrolados en los ensayos de distribución aleatoria controlados con placebo, el 64% era dependiente a alcohol y marihuana o solo a marihuana. Al finalizar el estudio se encontró que el grupo que recibió litio fue significativamente menor para resultados toxicológicos positivos comparado con el grupo placebo.

Existen datos preclínicos que demuestran que litio puede atenuar el síndrome de abstinencia en ratas, quizás por su actividad moduladora oxcitocinética<sup>(64)</sup>.

Riggs et al. realizaron un ensayo de distribución aleatoria controlado con placebo de pemolina en un grupo de adolescentes con TDAH (Riggs et al. 2004). El 74% de los sujetos eran dependientes a cannabis. Comparado con placebo, encontraron que pemolina atenuó los síntomas de TDAH, pero no cambió el consumo de THC.

### Conclusión

Actualmente, cannabis es ampliamente consumida y causa serios problemas en una minoría de quienes la usan. Sin embargo, dado el gran número de personas que consumen cannabis, ésta minoría relativa se convierte en una población sustancial de consumidores en problemas. Ante esta realidad, los clínicos necesitan herramientas con las cuales tratar los trastornos por el consumo de cannabis. Existen varias psicoterapias que han probado su efectividad para el tratamiento de los trastornos relacionados al consumo de cannabis. Del otro lado, ninguna medicación ha sido reportada como efectiva en el tratamiento de éste mal. Sin embargo, como los ensayos continúan y como cada vez se llega más allá en el entendimiento del sistema de endocannabinoides, medicamentos útiles probablemente serán desarrollados.

### Referencias bibliográficas

1. **Substance Abuse and Mental Health Services Administration National Survey on Drug Use and Health.** Daily Marijuana Users., in The NSDUH Report. Office of Applied Studies Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2004.
2. **Wagner FA, Anthony JC.** From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):479-488.

3. **The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University (CASA).** Wasting the Best and the Brightest Substance Abuse at America's College and Universities. 2007;2-119.
4. **Compton WM, Grant BF, Colliver JD, et al.** Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *Journal of the American Medical Association* 2004;291(17):2114-2121.
5. **Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, et al.** Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 1999;142(3):295-301.
6. **Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, et al.** Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry* 2001;58(10):909-915.
7. **Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, et al.** Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases of Children* 1989;143(10):1214-1219.
8. **Solowij N, Michie PT, Fox AM.** Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry* 1995;37(10):731-739.
9. **Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, et al.** Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(4):800-809.
10. **Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, et al.** High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(10):2296-2303.
11. **Hendin H, Haas AP.** The adaptive significance of chronic marijuana use for adolescents and adults. *Advances in Alcohol and Substance Abuse* 1985;4(3-4):99-115.
12. **Johns A.** Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:116-122.
13. **Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, et al.** Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychological Medicine* 2003;33(8):1415-1422.
14. **Fergusson DM, Horwood LJ.** Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92(3):279-296.
15. **Friedman AS, Terras A, Glassman K.** The differential disinhibition effect of marijuana use on violent behavior: a comparison of this effect on a conventional, non-delinquent group versus a delinquent or deviant group. *Journal of Addictive Diseases* 2003;22(3):63-78.
16. **Kingree JB, Betz H.** Risky sexual behavior in relation to marijuana and alcohol use among African-American, male adolescent detainees and their female partners. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;72(2):197-203.
17. **Budney AJ, Radonovich KJ, Higgins ST, et al.** Adults seeking treatment for marijuana dependence: a comparison with cocaine-dependent treatment seekers. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6(4):419-426.
18. **Yamaguchi K, Kandel DB.** Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: II. Sequences of progression. *American Journal of Public Health* 1984;74(7):668-672.
19. **Fergusson DM, Horwood LJ.** Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92(3):279-296.
20. **Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva F J, et al.** The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40(1):2-14.
21. **Mackie K.** Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2006;46:101-122.
22. **Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, et al.** The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002;418(6897):530-534.
23. **Koob GF.** Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992;654:171-191.
24. **Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G.** Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism. *Science* 1997;276(5321):2048-2050.
25. **Tanda G, Goldberg SR.** Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms - a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology* 2003;169(2):115-134.
26. **Haney M, Ward AS, Comer SD, et al.** Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 1999;141(4):385-404.
27. **Kouri EM, Pope HG.** Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2000;8(4):483-492.
28. **Budney AJ, Novy PL, Hughes JR.** Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 1999;94(9):1311-1322.
29. **Morgenstern J, Langenbucher J, Labouvie EW.** The generalizability of the dependence syndrome across substances: an examination of some properties of the proposed DSM-IV dependence criteria. *Addiction* 1994;89(9):1105-1113.
30. **Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, et al.** Cannabis psychosis following bhong ingestion. *British Journal of Addiction* 1991;86(9):1075-1081.
31. **Andre C, Jaber-Filho JA, Bento RM, et al.** Delirium following ingestion of marijuana present in chocolate cookies. *CNS Spectrums* 2006;11(4):262-264.
32. **Chopra GS, Smith JW.** Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Archives of General Psychiatry* 1974;30(1):24-27.
33. **Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, et al.** Cannabis psychosis following bhong ingestion. *British Journal of Addiction* 1991;86(9):1075-1081.
34. **Mikuriya TH, Aldrich MR.** Cannabis 1988. Old drug, new dangers. The potency question. *Journal of Psychoactive Drugs* 1998;20(1):47-55.
35. **Thomas H.** A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;42(3):201-207.
36. **Hall W, Solowij N.** Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352(9140):1611-1616.
37. **Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al.** Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:110-117.
38. **Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al.** Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal* 2005;330(7481):11.
39. **Zweben JE, O'Connell K.** Strategies for breaking marijuana dependence. *Journal of Psychoactive Drugs* 1998;20(1):121-127.
40. **Miller NS, Gold MS, Pottash AC.** A 12-step treatment approach for marijuana (Cannabis) dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1989;6(4):241-250.
41. **Morakinyo O.** Aversion therapy of cannabis dependence in Nigeria. *Drug and Alcohol Dependence* 1983;12(3):287-293.

42. **Smith JW, Schmeling G, Knowles PL.** A marijuana smoking cessation clinical trial utilizing THC-free marijuana, aversion therapy, and self-management counseling. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1998;5(2):89-98.
43. **Lang E, Englander M, Brooke T.** Report of an integrated brief intervention with self-defined problem cannabis users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 200;19(2):111-116.
44. **Martin G, Copeland J, Swift W.** The Adolescent Cannabis Check-Up: feasibility of a brief intervention for young cannabis users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2005;29(3):207-213.
45. **Stephens RS, Roffman RA, Fearer SA, et al.** The Marijuana Checkup: reaching users who are ambivalent about change. *Addiction* 2004;99(10):1323-1332.
46. **Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE.** Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994;62(1):92-99.
47. **Stephens RS, Roffman RA, Curtin L.** Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(5):898-908.
48. **Copeland J, Swift W, Roffman R, et al.** A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;21(2):55-64; discussion 65-66.
49. **Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, et al.** Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(6):1051-1061.
50. **Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, et al.** Clinical trial of abstinence based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(2):307-316.
51. **Diamond G, Godley SH, Liddle HA, et al.** Five outpatient treatment models for adolescent marijuana use: a description of the Cannabis Youth Treatment Interventions. *Addiction* 2002;97(Suppl.1):70-83.
52. **Dennis M, Godley SH, Diamond G, et al.** The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;27(3):197-213.
53. **French MT, Roebuck MC, Dennis ML, et al.** The economic cost of outpatient marijuana treatment for adolescents: findings from a multi-site field experiment. *Addiction* 2002;97(Suppl.1):84-97.
54. **Nordstrom BR, Levin FR.** The treatment of cannabis use disorders: A review of the literature. *American Journal on Addictions* 2007;16(5):331-342.
55. **Steinberg KL, Roffman RA, Carroll KM, et al.** Tailoring cannabis dependence treatment for a diverse population. *Addiction* 2002;97(Suppl.1):135-142.
56. **Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, et al.** Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry* 2001;58(4):322-328.
57. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al.** Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365(9468):1389-1397; Erratum. *Lancet* 2005;366(9483):370.
58. **Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al.** Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(1):158-170.
59. **Haney M, Ward AS, Comer SD, et al.** Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology* 2001;155(2):171-179.
60. **Haney M, Hart CL, Ward AS, et al.** Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology* 2003;165(2):157-165.
61. **Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al.** Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *American Journal on Addictions* 2004;13(1):21-32.
62. **McDowell D, Levin FR, Brooks DJ, et al.** Treatment of cannabis-dependent treatment seekers: A double-blind comparison of nefazodone, bupropion and placebo. In *College on Problems of Drug Dependence 68th Annual Scientific Meeting*. Scottsdale, AZ, USA. 2006.
63. **Geller B, Cooper TB, Sun K, et al.** Double-blind and placebo controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998;37(2):171-178.
64. **Cui SS, Bowen RC, Gu GB, et al.** Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *Journal of Neuroscience* 2001;21(24):9867-9876.

