Trastornos Adictivos. 2011;**13(3):**113-118

trastornos adictivos

www.elsevier.es/ta

ORIGINAL BREVE

Tratamiento de los trastornos psiquiátricos asociados al consumo de cannabis

F. Arias Horcajadas

Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

Recibido el 26 de julio de 2011; aceptado el 15 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE
Cannabis;
Comorbilidad;
Tratamiento;
Psicosis;
Trastornos del humor;
Ansiedad

Resumen El cannabis es una de las drogas con efectos adversos psiquiátricos más perjudiciales, fundamentalmente por el aumento del riesgo de cuadros psicóticos. Además, es una de las drogas de mayor consumo entre pacientes con trastornos mentales graves con efectos nocivos para la evolución de los mismos. Por lo tanto, es necesario intervenir sobre la dependencia de cannabis de forma concomitante al tratamiento del trastorno mental con el que, con frecuencia, coexiste. Las intervenciones psicoterapéuticas son eficaces en la dependencia de cannabis; las más estudiadas son las estrategias motivacionales y las técnicas cognitivo-conductuales que se han mostrado superiores a las técnicas usadas para los grupos control, aunque son comunes la baja adherencia a los tratamientos y las frecuentes recaídas. Respecto a las intervenciones farmacológicas, existe una notable escasez de datos procedentes de ensayos clínicos. Por un lado, se han investigado fármacos útiles para otros trastornos mentales y adictivos, en general, con resultados negativos, y, por otro lado, fármacos que actúan específicamente sobre el sistema cannabinoide. En este momento, los datos más positivos proceden de los ensayos con fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide como son los antagonistas cannabinoides, el cannabidiol, la nabilona y, principalmente, el dronabinol. Respecto al tratamiento de los trastornos mentales comórbidos, existen igualmente pocos datos procedentes de ensayos clínicos. La información procedente de los estudios observacionales y de los casos clínicos publicados recomienda el uso de *inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina* para los cuadros depresivos y de ansiedad, los antipsicóticos atípicos para la manía y los anticomiciales para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en estos pacientes. De la experimentación animal proceden datos interesantes que sugieren que el sistema cannabinoide puede ser una diana terapéutica para tratar cuadros depresivos y de ansiedad en pacientes con esta patología dual. Igualmente, el tratamiento de la psicosis y la dependencia ha de ser conjunto. La psicoterapia cognitivo-conductual y las estrategias motivacionales han demostrado su eficacia en esta población. Los casos clínicos destacan que la abstinencia de cannabis va a ser uno de los factores más relevantes en la evolución de la psicosis, y que la mayoría de los clínicos optan por el uso de antipsicóticos atípicos para el manejo de estos cuadros, aunque tienen escasos efectos sobre el consumo.
© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: farias@fhalcorcon.es

1575-0973/$ - see front matter © 2011 Elsevier España, S.L.y Sociedad Española de Toxicomanías. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Cannabis;
Comorbidity;
Treatment;
Psychosis;
Mood;
Anxiety disorders

Treatment of psychiatric disorders associated with cannabis use

Abstract Cannabis is one of the drugs with greater psychiatric adverse effects, particularly linked to the increased risk of psychosis. In addition, it is one of the most used drugs among patients with psychiatric disorders, having collateral adverse effects on the course of these disorders. Therefore, we should implement coordinated interventions for cannabis dependence and the frequently associated comorbid disorders. Behavioral interventions are effective to deal with cannabis dependence, being cognitive-behavioral techniques and motivational interventions the ones with greater empirical support, although poor retention and relapse are common drawbacks. As for pharmacological interventions there is a considerable scarcity of findings stemming from clinical trials. Nonetheless, there are two main lines of research, one in drugs that are effective for other addictions and psychiatric disorders, and another one on drugs specifically targeting the cannabinoid system. Nowadays, the most promising findings have emerged from this second approach, including cannabinoid antagonists, cannabidiol, nabilon and especially dronabinol. With regard to treatment of comorbid psychiatric disorders, there is also scarcity of data from clinical trials, but observational studies and clinical cases support the use of SSRIs for depression and anxiety-related syndromes, atypical antipsychotics for mania, and anticonvulsants for bipolar disorders. Animal data also indicates that cannabinoid drugs may be promising for the treatment of comorbid depression and anxiety among cannabis dependent individuals. It is also important to stress the need to simultaneously address cannabis dependence and psychosis, with the aim of achieving abstinence, especially after a first episode or after diagnosis of cannabis-induced psychosis. Cognitive-behavioral therapy and motivational interventions have shown efficacy to address this dual disorder. Clinical trials underscore that cannabis abstinence is one of the main factors for psychosis outcomes, and that the majority of clinicians choose to employ atypical antipsychotics to address these syndromes, although they have poor impact on cannabis use.
© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

Introducción

La descripción de alteraciones psicopatológicas en relación con el consumo de cannabis se remonta a la Antigüedad. Se atribuye al emperador chino Shen Neng la introducción del uso de cannabis con fines médicos, cerca de 3.000 años a. C., y ya se observaba que el uso de dosis elevadas podía presentar efectos adversos como "ver demonios" o "comunicarse con los espíritus". En la Grecia clásica, médicos como Galeno utilizaron la planta como analgésico, aunque se observaba que podía producir una "conversación carente de sentido". En el siglo XIX, hay que destacar los trabajos del médico francés Moreau de Tours, que describió sus efectos psíquicos y utilizó la intoxicación por cannabis como modelo de enfermedad mental. Este autor afirmaba que no había manifestación alguna de enfermedad mental que no pudiera encontrarse en los cambios producidos por el cannabis.

En el cannabis se han identificado más de 400 sustancias diferentes, de las cuales unas 60 pertenecen químicamente al grupo de los cannabinoides. El primer cannabinoide aislado fue el cannabinol y, posteriormente, el cannabidiol, pero se observó que estos no eran los responsables de los efectos psicoactivos hasta que se caracterizó el Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC) en 1964. El cannabidiol está más presente en el cáñamo industrial y poco en las plantas para consumo recreativo, y se considera que puede contrarrestar algunos efectos del Δ^9-THC, y de hecho se han descrito efectos ansiolíticos y antipsicóticos. Por lo tanto, la proporción presente de THC y cannabidiol en la planta puede ser relevante en las consecuencias psiquiátricas derivadas del consumo de cannabis.

La prevalencia de trastornos psiquiátricos entre adictos al cannabis es bastante destacada, tanto en muestras procedentes de la población general como la del estudio *Epidemiologic Catchment Area*, donde se señala hasta un 50% de trastornos mentales entre estos dependientes, como en muestras de adictos en tratamiento, como la del estudio de prevalencia de patología dual realizado en la Comunidad de Madrid, donde se obtiene un 66% de trastornos mentales actuales entre adictos al cannabis mediante entrevista estructurada y hasta un 77% cuando se incluyen los trastornos de personalidad. Además de la elevada frecuencia, hay que destacar la amplia variedad psicopatológica asociada a dicho consumo.

El descubrimiento de un sistema de neurotransmisión sobre el que actúan los cannabinoides ha llevado al desarrollo de múltiples investigaciones sobre sus funciones fisiológicas. Es un sistema relevante en el desarrollo cerebral y en la regulación de funciones fundamentales como el apetito, el metabolismo energético, la analgesia, el control motor y diversos procesos neuroendocrinos y neurovegetativos. Pero, además, destaca el papel de este sistema modulador en el sistema de recompensa cerebral, en la regulación emocional y la respuesta al estrés. Se considera que puede estar implicado en la etiopatogenia de una variedad de trastornos mentales como el trastorno de pánico, las fobias, el trastorno por estrés postraumático, la depresión, los trastornos de

la alimentación, las psicosis y los trastornos adictivos. La disfunción primaria de este sistema o la secundaria debida al consumo continuado de cannabis pueden, así, favorecer el desarrollo de un amplio espectro de trastornos mentales.

Tratamiento de la dependencia de cannabis y los trastornos mentales asociados

Existe un bajo porcentaje de adictos al cannabis que solicitan tratamiento para su adicción. En muchas ocasiones, la demanda de ayuda coincide con la aparición de un trastorno mental grave en relación con dicho consumo, fundamentalmente cuadros psicóticos. La escasa demanda de tratamiento se explica en parte por la escasa percepción de riesgo sobre el consumo y, por otro lado, estos no se identifican con el resto de adictos que acuden a los dispositivos asistenciales especializados. En un trabajo reciente se señalan como barreras para el tratamiento las siguientes: no conocer las opciones de tratamiento, pensar que este es innecesario, no desear el cese del consumo y evitar el estigma asociado al tratamiento de las drogodependencias[1].

El tratamiento ha de realizarse de manera conjunta para la dependencia y los trastornos mentales comórbidos, aunque vamos a separar la información procedente para cada uno de estos.

Tratamiento de la abstinencia y dependencia de cannabis

Aunque se dispone de un buen número de trabajos que valoran intervenciones psicoterapéuticas para la dependencia de cannabis, hay una considerable escasez de ensayos clínicos que investiguen intervenciones farmacológicas para la dependencia y los trastornos mentales comórbidos, por lo que la información al respecto va a proceder de estudios no experimentales.

La abstinencia al cannabis ha sido una entidad muy discutida y, de esa forma, no aparece en la clasificación diagnóstica DSM-IV, aunque sí aparecerá en el DSM-V, tras haberse descrito las características principales de dicho síndrome (tabla 1)[2]. La controversia se ha debido a que, con frecuencia, este cuadro no se presenta o es muy leve debido a la eliminación lenta del Δ^9-THC del organismo. Sin embargo, el cuadro se describe en más del 50% de los consumidores intensos o en el 15% de los consumidores regulares y, en algunas ocasiones, con una clínica muy florida.

Tabla 1 Criterios propuestos para el síndrome de abstinencia a cannabis

Síntomas comunes
Rabia o agresividad
Pérdida de apetito o peso
Irritabilidad
Nerviosismo/ansiedad
Inquietud
Insomnio, incluyendo pesadillas
Síntomas menos frecuentes o equívocos
Escalofríos
Humor deprimido
Dolor abdominal
Temblor
Sudoración

Tomado de Budney[2].

Como hemos señalado, existen bastantes trabajos que investigan la eficacia de distintas intervenciones psicoterapéuticas en la dependencia de cannabis; por citar algunos, destacamos los realizados por los siguientes autores: Stephens et al[3]; Copeland et al[4]; Budney et al[5]; Martin et al[6]; Hendriks et al[7]; Walker et al[8] y los dos ensayos clínicos más importantes respecto al tamaño muestral obtenido: el *Marijuana Treatment Project*[9] y el *Cannabis Youth Treatment*[10]. Igualmente, existe una revisión de la base de datos Cochrane sobre la eficacia de estos tratamientos[11]. Las conclusiones fundamentales son: las intervenciones psicoterapéuticas son eficaces en la dependencia de cannabis, las más estudiadas son las estrategias motivacionales y las técnicas cognitivo-conductuales que se mostraron superiores a los grupos controles, aunque no hay datos que indiquen la superioridad de unas estrategias sobre otras, tampoco sobre la duración de la terapia necesaria o los factores predictores de mejor o peor evolución. En general, los dependientes más graves requerirán de intervenciones más intensas y prolongadas en el tiempo. También se destacan la baja adherencia a los tratamientos y las frecuentes recaídas.

Respecto a las intervenciones farmacológicas para la abstinencia y dependencia de cannabis, ya hemos señalado la escasez de datos procedentes de ensayos clínicos, muy inferiores a los datos existentes para otras adicciones. Por un lado, se han investigado fármacos útiles para otros trastornos mentales y adictivos y, por otro lado, fármacos que actúan específicamente sobre el sistema cannabinoide. Vamos a realizar un breve repaso de los datos disponibles hasta la actualidad.

Entre los ansiolíticos, se ha estudiado la buspirona en un estudio abierto con resultados negativos[12]. Entre los antidepresivos, se han investigado la nefazodona (ya retirada del mercado), el bupropion, la mirtazapina o la fluoxetina con resultados igualmente negativos[13-15]. Respecto a los anticomiciales, los resultados con valproato en ensayos clínicos aleatorios han sido negativos[16], mientras que la escasa información sobre el uso de litio procedente de estudios abiertos sugiere un papel más favorable[17,18]. Desconocemos datos sobre otros anticomiciales como carbamacepina, oxcarbacepina, gabapentina, topiramato y pregabalina, que podrían tener una utilidad, como lo sugiere la experiencia clínica.

El uso de antagonistas opiáceos como la naltrexona, utilizada en la dependencia de opiáceos y de alcohol, ha dado resultados controvertidos y variados en la dependencia de cannabis[19]. Los efectos de la naltrexona son variables dependiendo de la dosis de esta y de la exposición al cannabis, por lo que no se puede recomendar su uso en la actualidad.

Existen otros fármacos investigados en animales o en pequeños estudios clínicos cuyos posibles beneficios no han sido replicados, como un antagonista de los receptores alfa-7 nicotínicos, la atomoxetina, la lofexidina o un inhibidor de la enzima COMT.

En este momento, los datos más positivos proceden de los ensayos con fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide. El cannabidiol, que puede revertir los efectos reforzantes del THC, se ha sugerido como un potencial

tratamiento[20], la nabilona, un agonista cannabinoide sintético, se ha investigado en seis consumidores[21] y, principalmente, el dronabinol, el THC sintético administrado por vía oral, se ha considerado que podría ser el equivalente de la metadona en el caso de la dependencia de opiáceos. Este producto se ha mostrado superior al valproato y al placebo en mejorar los síntomas de abstinencia y disminuir el consumo de cannabis, aunque queda por aclarar su posible potencial de abuso o sus posibles efectos adversos psicotomiméticos[22-24]. Otra alternativa es la utilización de antagonistas cannabinoides como el rimonabant, ya retirado del mercado por efectos psíquicos adversos, o el taranabant, que bloquean los efectos del THC y se han investigado en otras adicciones como al tabaco, alcohol o cocaína.

Tratamiento de los trastornos mentales asociados al consumo de cannabis

Existe la creencia bastante extendida de que el cannabis es una "droga blanda", con escasos efectos perjudiciales. La percepción de riesgo de la droga es muy baja, lo que favorece la extensión de su consumo. Sin embargo, cada vez se sabe más sobre los efectos psiquiátricos perjudiciales de los consumidores habituales.

Flashback

El *flashback* hace referencia al fenómeno de revivir las experiencias de la intoxicación sin haber consumido. Es un cuadro inicialmente descrito con los alucinógenos, pero también observado en relación con el consumo de cannabis. Es transitorio y habitualmente no requiere una intervención específica.

Delirium

El *delirium* inducido por cannabis es igualmente poco frecuente, posiblemente en relación con consumos de altas dosis, en personas mayores o con patologías médicas concomitantes. El tratamiento es similar al delirium de otras etiologías.

Síndrome amotivacional

El *síndrome amotivacional* es un cuadro relacionado con el consumo de cannabis que tuvo mucha difusión tras la descripción inicial en 1968 pero que, en la actualidad, se considera una entidad controvertida, y de esta forma se ha eliminado de la nosología, en contraste con la opinión de muchos clínicos que consideran que es un cuadro característico y frecuente entre los consumidores de cannabis. El cuadro se caracteriza por la presencia de apatía, falta de motivación, desinterés por el trabajo o los estudios y por el cuidado personal. Hay diversas explicaciones de la causa del cuadro, entre otras cabe señalar que para algunos sería el resultado del estado de intoxicación crónica que remitiría con el cese en el consumo, mientras que, para otros, sería la manifestación del deterioro cognitivo inducido por el consumo. Tras la descripción del cuadro, múltiples publicaciones destacaban su relativa frecuencia, su relación con un consumo intenso y prolongado y la mejora o remisión con el cese del consumo, que sería la principal medida terapéutica. Sin embargo, también había descripciones de cuadros persistentes a pesar de la abstinencia, pero, debido a la exclusión de las clasificaciones actuales, no existen estudios sobre la eficacia de las medidas terapéuticas. Cuando nos encontramos con un paciente con esta clínica, además de centrarnos en mantener la abstinencia, habrá que explorar la posible utilidad de fármacos antidepresivos, antipsicóticos atípicos, pautas cognitivo-conductuales o medidas de rehabilitación cognitiva, según predomine la sintomatología afectiva, amotivacional, conductual o los déficits cognitivos. Es imprescindible retomar la investigación sobre esta entidad para su mejor caracterización y el desarrollo de alternativas terapéuticas.

Trastornos del humor y de ansiedad

Uno de los efectos adversos más frecuentes de la intoxicación por cannabis es la aparición de ansiedad y de crisis de pánico. También está descrita la inducción de trastorno de pánico tras el consumo. Además, los estudios epidemiológicos destacan la frecuente coexistencia de trastornos de ansiedad con la dependencia de cannabis. Por otro lado, es controvertido si el consumo habitual de cannabis puede inducir cuadros depresivos. Los últimos estudios de cohortes sugieren que puede incrementar el riesgo de estos cuadros. En suicidios consumados se ha detectado una mayor presencia de cannabis de lo esperable, por lo que se considera que es un factor de riesgo de suicidio. Igualmente, el consumo de cannabis es muy prevalente entre pacientes con trastorno bipolar. Está descrita la inducción de fases maníacas por el consumo de cannabis, puede favorecer la aparición de síntomas psicóticos en estos cuadros y aumentar el número de recaídas.

No existe evidencia experimental de la eficacia de determinados fármacos en estos cuadros en adictos a cannabis. En una serie de casos se refirió que la paroxetina era igualmente eficaz en pacientes con trastorno de pánico primario o secundario al consumo de cannabis[25]. En un ensayo clínico en el que se comparaba fluoxetina con placebo en adictos al cannabis con depresión mayor, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia, posiblemente debido a que ambos grupos mejoraron notablemente por las intervenciones psicoterapéuticas concomitantes[26]. De la información procedente de los casos clínicos publicados[27], lo más relevante es obtener la abstinencia del cannabis y, mientras no se dispongan de nuevos datos, las recomendaciones serían el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina para los cuadros depresivos y de ansiedad, antipsicóticos atípicos para la manía y los anticomiciales para el mantenimiento del trastorno bipolar en estos pacientes. De la experimentación animal proceden datos interesantes que sugieren que el sistema cannabinoide puede ser una diana terapéutica para tratar cuadros depresivos y de ansiedad en pacientes con esta patología dual. Se han descrito efectos antidepresivos y ansiolíticos, sin que tengan efectos reforzantes, con inhibidores de las enzimas amidohidrolasa de ácidos grasos y monoacilglicerolipasa, que metabolizan los endocannabinoides, con los inhibidores del transporte de la anandamida y con el cannabidiol[28].

Psicosis

El consumo prolongado y de grandes cantidades de cannabis, principalmente cuando se inicia a una edad precoz, puede ocasionar la denominada psicosis inducida por cannabis que, generalmente, es de corta duración. Sin embargo, dichas psicosis inducidas pueden ser la manifestación inicial de una esquizofrenia posterior[29]. El efecto más nocivo deri-

vado del consumo de cannabis, sin lugar a dudas, es el riesgo de desarrollar psicosis prolongadas. Un amplio número de estudios de cohortes son concordantes en señalar el consumo de cannabis como un factor de riesgo para la esquizofrenia en sujetos vulnerables. El consumo en jóvenes puede alterar el desarrollo cerebral y favorecer el inicio posterior de un cuadro psicótico. Además, entre los pacientes con esquizofrenia dicho consumo favorece el incumplimiento del tratamiento y empeora el pronóstico.

Existe la creencia de que el consumo de cannabis en la esquizofrenia es muy persistente y de que las intervenciones terapéuticas son poco eficaces, lo que lleva a un nihilismo terapéutico. Sin embargo, aunque efectivamente la evolución de dicho consumo es mas desfavorable que en los adictos no psicóticos[30], está descrito que un porcentaje importante abandona el consumo, sobre todo tras un primer episodio psicótico, de ahí la importancia de intervenir sobre dicho consumo[31]. Además, la evolución del consumo de cannabis va a ser uno de los principales factores que va a determinar la de la psicosis, y si se consigue la abstinencia de estos sujetos, su curso posterior se va a asemejar a la evolución más favorable de los psicóticos no consumidores[32,33]. Dicho consumo, además, puede favorecer una peor respuesta al tratamiento antipsicótico[34,35].

El tratamiento de la psicosis y la dependencia ha de ser conjunto, con el objetivo de intentar la abstinencia total por lo previamente comentado, con mayor énfasis tras un primer episodio psicótico o tras el diagnóstico de una psicosis inducida por cannabis. Habrá que establecer medidas para mejorar la adherencia terapéutica, una de las principales dificultades en el tratamiento de estos pacientes[36], con medidas de supervisión del tratamiento, fármacos con posologías sencillas o inyectables de larga duración y técnicas psicoeducativas y motivacionales.

La psicoterapia cognitivo-conductual y las estrategias motivacionales han demostrado su eficacia en esta población[37]. Por el contrario, hay pocos ensayos clínicos farmacológicos. Habitualmente, el consumo de drogas es criterio de exclusión de los ensayos clínicos con antipsicóticos y disponemos de pocos ensayos en este subgrupo de adictos psicóticos. Los casos clínicos destacan que la abstinencia de cannabis va a ser uno de los factores más relevantes en la evolución de la psicosis y que la mayoría de los clínicos optan por el uso de antipsicóticos atípicos para el manejo de estos cuadros[27].

La clozapina es el antipsicótico del que se dispone de más información procedente de investigación básica y clínica, apoyando su utilidad en este subgrupo de psicóticos adictos. Además de estar demostrada su eficacia como antipsicótico y para cuadros psicóticos resistentes, se ha descrito su efecto sobre el descenso en el consumo y el *craving* de ciertas drogas, al ser superior en este sentido a otros antipsicóticos atípicos[38,39]. Como mecanismos, se han propuesto su acción sobre el sistema glutamatérgico[40], corregir una supuesta disfunción del circuito de recompensa[41] o su diferente afinidad y velocidad de disociación sobre receptores D2[38], además de posibles modificaciones sobre receptores cannabinoides[42]. Las principales limitaciones son sus efectos secundarios, mal tolerados en esta población, la necesidad de controles hematológicos y las posibles interacciones con otras drogas que puedan consumir estos adictos.

Sobre el resto de antipsicóticos existen numerosas publicaciones, pero la mayoría de escasa calidad metodológica. La información se puede dividir en los siguientes apartados: *1)* los datos procedentes de la investigación básica sugieren que los antipsicóticos atípicos son superiores a los típicos en la corrección de las alteraciones inducidas por THC; *2)* los estudios que comparan antipsicóticos típicos y atípicos. La mayoría son estudios abiertos consistentes en el cambio de un antipsicótico típico a uno atípico que sugieren la mayor efectividad de los atípicos; *3)* los estudios abiertos con antipsicóticos atípicos. Hay diversos estudios con quetiapina, risperidona y olanzapina, pero no con el resto de antipsicóticos atípicos, sin datos concluyentes, y *4)* los estudios que comparan antipsicóticos atípicos, son escasos, habitualmente los que comparan olanzapina con risperidona y que señalan una eficacia similar antipsicótica y escasa repercusión sobre el consumo.

Se han investigado fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide como antipsicóticos, los cuales podrían resultar de interés para los adictos psicóticos. Los antagonistas cannabinoides como el rimonabant, ya retirado del mercado, se investigó en dos ensayos clínicos aleatorios frente a placebo, con escasa eficacia[43,44], y el cannabidiol presentó resultados controvertidos en varias series de casos[45] y datos positivos en un ensayo clínico frente a amisulpride cuyos resultados no han sido publicados aún.

Por lo tanto, la abstinencia de cannabis se asocia claramente con un mejor pronóstico de la psicosis. La terapia cognitivo-conductual y la entrevista motivacional son las que disponen de mayor evidencia científica para su uso en estos pacientes. Los antipsicóticos atípicos serán de elección para el control de los síntomas psicóticos, pero con efectos escasos sobre el consumo. Por último, aún no se dispone de información suficiente para valorar la utilidad de los fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide para los psicóticos adictos al cannabis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gates P, Copeland J, Swift W, Martin G. Barriers and facilitators to cannabis treatment. Drug Alcohol Rev. 2011.
2. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. Am J Psychiatry. 2004;161:1967-77.
3. Stephens RS, Roffman RA, Curtin L. Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. J Consult Clin Psychol. 2000;68:898-908.
4. Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. J Subst Abuse Treat. 2001;21:55-64.
5. Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. J Consult Clin Psychol. 2006;74: 307-16.
6. Martin G, Copeland J, Swift W. The Adolescent Cannabis Check-Up: feasibility of a brief intervention for young cannabis users. J Subst Abuse Treat. 2005;29:207-13.
7. Hendriks V, Van der Schee E, Blanken P. Treatment of adolescents with a cannabis use disorder: main findings of a randomized controlled trial comparing multidimensional family

therapy and cognitive behavioral therapy in The Netherlands. Drug Alcohol Depend. 2011;119:64-71.
8. Walker DD, Stephens R, Roffman R, Demarce J, Lozano B, Towe S, et al. Randomized controlled trial of motivational enhancement therapy with nontreatment-seeking adolescent cannabis users: a further test of the teen marijuana check-up. Psychol Addict Behav. 2011;25:474-84.
9. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. J Consult Clin Psychol. 2004;72:455-66.
10. Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, et al. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. J Subst Abuse Treat. 2004; 27:197-213.
11. Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005336.
12. McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. Am J Addict. 2006;15:404.
13. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Ehler JG, Jarrett PJ, Thase ME, et al. Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. Addict Behav. 1999;24:111-4.
14. Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. Psychopharmacol (Berl). 2001;155:171-9.
15. Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. Psychopharmacol (Berl). 2003;165:157-65.
16. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, et al. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. Am J Addict. 2004;13:21-32.
17. Bowen R, McIlwrick J, Baetz M, Zhang X. Lithium and marijuana withdrawal. Can J Psychiatry. 2005;50:240-1.
18. Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. J Psychopharmacol. 2009;23:84-93.
19. Haney M, Bisaga A, Foltin RW. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. Psychopharmacol (Berl). 2003;166:77-85.
20. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. Neuropsychopharmacology. 2010;35:1879-85.
21. Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and Δ9-THC in humans discriminating Δ9-THC. Drug Alcohol Depend. 2011;116:86-92.
22. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. Drug Alcohol Depend. 2007;86:22-9.
23. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. Neuropsychopharmacology. 2004;29:158-70.
24. Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. Am J Addict. 2008;17:161-4.
25. Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. Hum Psychopharmacol. 2004;19:97-101.
26. Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, Clark DB, Chung TA, Daley DC, et al. Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. Drug Alcohol Depend. 2010;112:39-45.
27. Arias F, Ramos JA (coordinadores). Aspectos psiquiátricos del consumo de cannabis: Casos clínicos. Madrid: Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides; 2008.
28. Clapper JR, Mangieri RA, Piomelli D. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. Neuropharmacology. 2009;56 Suppl 1:235-43.
29. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. Br J Psychiatry. 2005;187:510-5.
30. Saddichha S, Sur S, Sinha BN, Khess CR. How is substance use linked to psychosis? A study of the course and patterns of substance dependence in psychosis. Subst Abus. 2010;31:58-67.
31. Wisdom JP, Manuel JI, Drake RE. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. Psychiatr Serv. 2011;62:1007-12.
32. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. Am J Psychiatry. 2010;167:987-93.
33. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutiérrez M, Vega P, Ibáñez B, et al. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. Schizophr Bull. 2011;37:631-9.
34. Sokolski KN, Cummings JL, Abrams BI, DeMet EM, Katz LS, Costa JF. Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. J Clin Psychiatry. 1994;55:380-7.
35. Kumra S, Thaden E, DeThomas C, Kranzler H. Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res. 2005;73:369-71.
36. Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Robinson D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2009;113:138-44.
37. Bonsack C, Gibellini Manetti S, Favrod J, Montagrin Y, Besson J, Bovet P, et al. Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: a randomized controlled trial. Psychother Psychosom. 2011;80:287-97.
38. Machielsen M, Scheltema Beduin A, Dekker N, Kahn RS, Linszen DH, Van Os J, et al. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. J Psychopharmacol. 2011.
39. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Stip E, Rompré PP, et al. Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2010;30:417-24.
40. Coyle JT. Substance use disorders and schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. Neurotox Res. 2006;10:221-33.
41. Green B, Kavanagh DJ, Young RM. Predictors of cannabis use in men with and without psychosis. Addict Behav. 2007;32:2879-87.
42. Sundram S, Copolov D, Dean B. Clozapine decreases [3H] CP 55940 binding to the cannabinoid 1 receptor in the rat nucleus accumbens. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2005;371:428-33.
43. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:975-84.
44. Kelly DL, Gorelick DA, Conley RR, Boggs DL, Linthicum J, Liu F, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: a randomized, double-blind, pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2011;31:86-91.
45. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. J Psychopharmacol. 2009;23:979-83.