



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Manejo terapéutico de la dependencia a cannabis

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Modalidad Revisión bibliográfica

Autor: **Marta Montes Revenga**

Tutor académico: **Francisco Navarrete Rueda**

Sant Joan d'Alacant, Junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	9
MATERIALES Y METODOS	10
RESULTADOS	12
• Estrategias farmacológicas en la fase de la intoxicación	12
• Estrategias farmacológicas en las fases de abstinencia y dependencia ...	16
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA	31



RESUMEN

El cannabis es considerado como la droga ilegal más ampliamente utilizada en el mundo, caracterizada por un incremento de su consumo a lo largo de los últimos años especialmente en población adolescente. Su consumo se ha relacionado con el desarrollo de numerosos problemas de salud, así como con la posibilidad de desarrollar trastorno por uso de cannabis (TUC). Actualmente, las estrategias utilizadas se basan en intervenciones psicosociales en combinación con diferentes fármacos destinados a aliviar la sintomatología asociada al consumo. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún tratamiento aprobado de forma específica para hacer frente a este problema.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica a fin de identificar diferentes estrategias para el manejo farmacoterapéutico del trastorno por uso de cannabis. Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos pubmed seleccionando y analizando los diferentes estudios realizados tanto a nivel preclínico como a nivel clínico. Los resultados se agrupan en dos grandes bloques, uno en relación a las estrategias farmacológicas empleadas en la fase de intoxicación y otro respecto a las estrategias farmacológicas empleadas en la fase de abstinencia y dependencia.

Los resultados indicaron que existen diferentes tipos de aproximaciones farmacoterapéuticas para el tratamiento de las diferentes fases, que van dirigidas principalmente al alivio de la sintomatología asociada a un estado de intoxicación o al desarrollo del síndrome de abstinencia. Entre éstas, la herramienta farmacológica que recientemente ha demostrado ser prometedora para tratar el TUC sería el cannabidiol (CBD) que presenta un amplio espectro de propiedades farmacológicas interesantes para el tratamiento del paciente dependiente del cannabis. A pesar de ello, continúa siendo necesario ampliar el conocimiento sobre los mecanismos cerebrales implicados en el TUC para poder diseñar nuevas herramientas farmacológicas más eficaces y específicas.

INTRODUCCIÓN

El cannabis, también conocido popularmente como marihuana, es una de las drogas ilegales con más prevalencia de consumo entre la población a nivel mundial ¹. Se obtiene de la planta *Cannabis spp.* (siendo las variedades más conocidas *Sativa* e *Indica*) y se caracteriza por sus propiedades psicoactivas. Según los últimos datos disponibles de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), cerca de 182.5 millones de personas a nivel mundial, fuman con regularidad marihuana. Actualmente su uso ha incrementado en diferentes países como Asia, Estados Unidos, Australia y África. El rango estimado de consumidores de cannabis se encuentra entre un 2,8% y un 5,8% de la población mundial, conociéndose además un aumento preocupante de su consumo en población adolescente. Así mismo, la última encuesta realizada en el año 2015 por parte del Plan Nacional Sobre Drogas revela un incremento del consumo en el territorio español, refiriendo una tendencia ascendente con respecto a la encuesta efectuada dos años anteriores ². Estos datos confirman que el consumo de cannabis es un problema preocupante ya que se ha observado una reducción en la percepción del riesgo y en la edad de inicio entre la población.

El cannabis (*Cannabis sativa*) es una planta que contiene alrededor de 400 compuestos químicos diferentes identificados, de los cuales 104 son cannabinoides ³. Los dos cannabinoides principales son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Éstos actúan a nivel del sistema nervioso central mediante la interacción con el sistema cannabinoide endógeno (SEC), que está implicado en la regulación de numerosos procesos como, por ejemplo, la respuesta al estrés, la plasticidad sináptica ⁴, la regulación de procesos cognitivos ⁵, la actividad motora ⁶, o la nocicepción ⁷. Entre sus componentes cabe destacar los ligandos cannabinoides endógenos como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) que son sintetizados mediante las enzimas fosfodiesterasa selectiva de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD), en el caso de la AEA, y la diacilglicerol

lipasa (DAGL), en el caso del 2-AG. Las enzimas encargadas de su metabolización son la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) para la AEA y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) para el 2-AG. Además, a día de hoy, se han caracterizado dos tipos de receptores cannabinoides, el receptor cannabinoide CB1 (rCB1) y el receptor cannabinoide CB2 (rCB2) ⁸. Los receptores CB1 son de tipo metabotrópico, cuya localización principal es el cerebro, expresándose ampliamente en ganglios, corteza y cerebelo. Los receptores CB2, sin embargo, se localizan principalmente en el sistema inmunitario (macrófagos, monocitos, linfocitos...) ⁹, aunque recientemente se ha descubierto que estos últimos también están presentes en el cerebro en condiciones normales, ¹⁰, aunque en menor proporción que los receptores CB1 (ver Figura 1).

Los efectos reforzantes, euforizantes, así como el riesgo de desarrollar dependencia a esta sustancia, son producidos por el cannabis mediante la modulación del sistema mesolímbico-dopaminérgico (además de otros sistemas entre los que cabría destacar el opiodérgico). Brevemente, el THC interfiere en la regulación de la liberación de dopamina por parte del sistema GABAérgico a nivel del área del tegmento ventral, región cerebral donde se localizan los cuerpos neuronales de las neuronas dopaminérgicas que forman parte del sistema mesolímbico. Como consecuencia de esta alteración, se produce un incremento de la liberación de dopamina sobre el núcleo accumbens, implicado en la regulación del placer y los estímulos reforzantes, dando lugar a un efecto euforizante que se asociaría con los efectos adictivos de la droga. Estos mecanismos neurobiológicos estarían estrechamente relacionados con el desarrollo de un consumo problemático y la aparición de un Trastorno por Uso de Cannabis (TUC), conforme a la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V). Dependiendo del cumplimiento por parte del paciente de un número menor o mayor de criterios definidos por el DSM-V, el TUC se podría categorizar como leve, moderado o grave ¹¹.

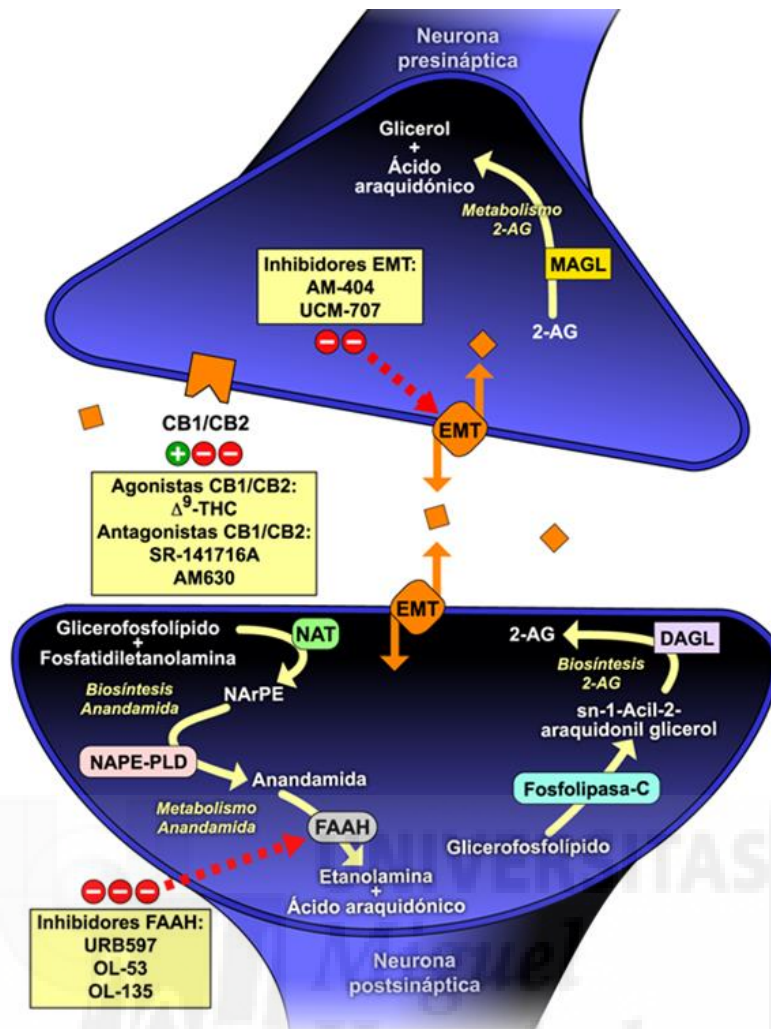


Figura 1. Representación gráfica de los principales componentes del sistema cannabinoide endógeno (SCE)

MAGL: enzima monoacilglicerol lipasa, 2-AG: 2-araquidonilglicerol, EMT: sistema de transporte de cannabinoides, NAT: enzima N-aciltransferasa, NArPE: N-araquidonil-fosfatidiletanolamina, NAPE-PLD: enzima fosfodiesterasa selectiva de N-acil-fosfatidiletanolamina, FAAH: enzima amidohidrolasa de ácidos grasos, DAGL: enzima diacilglicerol lipasa.

El uso de cannabis produce una gran variedad de efectos adversos significativos. Los efectos a corto plazo incluyen deterioro de la memoria, deterioro de la coordinación motora, juicio alterado y, a dosis elevadas, también paranoia y psicosis. A largo plazo, o bien, ante un consumo intensivo de cannabis, se podrá producir bronquitis crónica, mayor riesgo de trastornos psicóticos crónicos, así como desarrollo de dependencia a esta sustancia ¹². Además, cuando el consumo comienza a edades tempranas, se ha observado alteración en la fluidez verbal, deterioro cognitivo, reducción de las habilidades visuales y deterioro en el desarrollo cerebral ¹³.

En los últimos tiempos, se ha incrementado la demanda global de tratamiento para los trastornos asociados al consumo de cannabis. De forma general, los consumidores de esta sustancia no tienden a llevar a cabo una búsqueda activa de tratamiento, produciéndose sólo en aquellos pacientes que llevan consumiendo durante un periodo superior a 10 años y han tratado de dejar de fumar en repetidas ocasiones ¹⁴. Además, esta búsqueda no es llevada a cabo únicamente por los efectos adversos de los trastornos comentados, sino que también se debe a otros factores como problemas familiares, dificultades financieras, preocupación del estado de salud, etc. Este grupo de personas que buscan ayuda profesional, generalmente no consideran la existencia de un problema grave, sino que se ven coaccionados a llevar a cabo la búsqueda por parte de familiares o personas que buscan ayuda y tratamiento para ellos.

La búsqueda de un abordaje terapéutico eficaz para el manejo del TUC sigue siendo una necesidad actual, ya que el número de individuos que presentan criterios para el desarrollo de dependencia es superior al que presentan otras drogas ilegales ¹⁵. Varios ensayos clínicos han demostrado que las intervenciones psicosociales tales como terapias de tipo cognitivo-conductual, mejora de la motivación o manejo de la contingencia, dan lugar a unos mejores resultados clínicos cuando además se combinan con la farmacoterapia. Sin embargo, como ocurre con otras drogas de abuso, la población, tanto adulta como adolescente, tiene dificultad para alcanzar y mantener la abstinencia, recayendo una gran mayoría en el consumo tras las intervenciones terapéuticas. Estos datos confirman y motivan la necesidad de desarrollar y combinar intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas que mejoren los resultados clínicos.

Actualmente, no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado específicamente para el manejo del consumo problemático de cannabis, tanto en relación a la aparición de los síntomas derivados del síndrome de abstinencia tras el cese de consumo, o el control de la dependencia por el

consumo. Hasta la fecha, se han empleado distintos tratamientos con objetivos concretos conforme a la fase del proceso adictivo en la que se encuentre el paciente, pudiendo distinguir principalmente la intoxicación, el síndrome de abstinencia y la dependencia ¹⁶. De esta forma, se emplean desde compuestos que actúan como agonistas cannabinoides (terapia sustitutiva o de reemplazo) con el fin de atenuar los síntomas relacionados con la abstinencia y/o lograr controlar la adicción por la droga, pasando por medicamentos destinados a aliviar diversos síntomas específicos como la aparición de brotes psicóticos, ansiedad, irritabilidad o agresividad, hasta la utilización de antagonistas cannabinoides o agonistas parciales con el objetivo de conseguir la deshabitación del paciente.

La **intoxicación** por cannabis se caracteriza por cambios conductuales o comportamentales (euforia, ansiedad, psicosis...) y manifestaciones físicas (taquicardia e hipotensión ortostática) que se presentan tras el consumo ¹⁷. Este tipo de trastorno es autolimitado y de forma general no requiere tratamiento farmacológico. Sin embargo, los efectos adversos más severos se tratan con benzodiazepinas o antipsicóticos de segunda generación con el objetivo de controlar los síntomas. Por otro lado, algunos de los síntomas que caracterizan al **síndrome de abstinencia** al cannabis son irritabilidad, ansiedad, insomnio, alteraciones gastrointestinales, reducción del apetito, etc. La mayoría de los síntomas suelen aparecer la primera semana tras el cese del consumo y desaparece unas semanas después. Esta fase del TUC, a diferencia de la intoxicación, si requiere un tratamiento farmacológico específico y eficaz que consiga modular adecuadamente la sintomatología del paciente, ya que se relaciona de manera significativa con la recaída en el consumo y con el posterior desarrollo de dependencia ¹⁸. A pesar de no existir ningún tratamiento aprobado para su manejo, se pueden utilizar fármacos que actúen como agonistas del receptor cannabinoide CB1 a modo de terapia sustitutiva o de reemplazo (aproximación que se emplea en la adicción a otras drogas como la heroína o la nicotina), o bien fármacos utilizados para diferentes trastornos psiquiátricos como litio, bupropion, nefazodona o la

lofexidina, destinados a aliviar los síntomas asociados a la abstinencia. Por último, otra de las fases del TUC es la dependencia en sí, es decir, el consumo de forma prolongada de la sustancia motivado principalmente por la evitación del síndrome de abstinencia, siendo el riesgo de desarrollarla mayor en aquellos individuos que inician el consumo a edades más tempranas y que consumen niveles elevados de cannabis ¹². Del mismo modo que ocurre con la abstinencia, no existe ningún tratamiento efectivo ni aprobado de forma específica para su tratamiento. Hasta el momento, las estrategias más utilizadas son el uso de agonistas cannabinoideos, bien de forma exclusiva o combinados con un antagonista, la utilización de neuromoduladores con el objetivo de reducir los efectos reforzantes y el *craving* o deseo de consumo asociado, y la utilización de fármacos destinados a tratar la sintomatología psiquiátrica comórbida, especialmente la depresión ¹⁹.

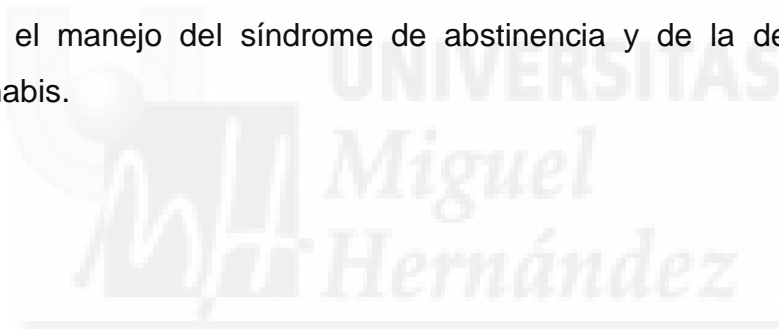
Debido a la ausencia de un tratamiento específico para el manejo de la dependencia a cannabis, y como consecuencia del creciente consumo del mismo en los últimos tiempos, resulta necesaria la búsqueda de nuevas herramientas farmacológicas que permitan un mejor manejo terapéutico del TUC. Asimismo, es imprescindible el desarrollo de estudios que ayuden a identificar las alteraciones neurobiológicas asociadas al consumo de cannabis, con el objetivo de poder conocer nuevas dianas sobre las que dirigir nuevos fármacos.

OBJETIVOS

El objetivo central de esta revisión es la realización de una búsqueda bibliográfica relacionada con el manejo farmacoterapéutico empleado en el TUC, a fin de conocer las estrategias empleadas hasta el momento, así como su utilidad y eficacia a nivel clínico.

Podemos desglosar el objetivo central en dos objetivos específicos:

- Revisión sobre las estrategias farmacológicas con utilidad terapéutica para el manejo de la intoxicación por consumo de cannabis.
- Revisión sobre los tratamientos farmacológicos con utilidad terapéutica para el manejo del síndrome de abstinencia y de la dependencia a cannabis.



MATERIALES Y METODOS

La metodología empleada para esta revisión se ha basado en la realización de búsquedas bibliográficas en la base de datos *Medline*, a través de su buscador *Pubmed*. Debido a la limitada bibliografía existente con respecto al tratamiento de los trastornos por cannabis, se han incluido los artículos relevantes publicados en los últimos años. La estrategia de búsqueda consiste en el uso de descriptores, palabras clave que nos permiten localizar la información específica de forma rápida sin caer en similitudes que puedan conducirnos a error. La búsqueda se inicia en la base de datos Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), donde podemos introducir las palabras clave en español. Una vez localizados los descriptores, se comprueba que su significado sea correcto y obtenemos el descriptor equivalente en lengua inglesa. Estos, reciben el nombre de Medical Subject Headings (MeSH) y serán los descriptores utilizados en la base de datos pubmed. Una vez tengamos los descriptores MeSH, junto los operadores booleanos ``AND`` y ``OR``, se procede a la búsqueda de artículos. El objetivo es centrar la búsqueda en artículos específicos y válidos en relación al objetivo de la revisión, utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- El diseño del artículo es un ensayo preclínico, reporte de casos, serie de casos o ensayo clínico original.
- Se aceptan revisiones sistemáticas debido a la escasez de información en relación a los trastornos asociados al consumo de cannabis.
- Disponer del acceso al texto completo a través del acceso internet de la UMH.

Criterios de exclusión:

- No estar escritos en lengua inglesa o española.
- Artículos que, a pesar de proporcionar información de los fármacos revisados, se centran en otros trastornos o en otras drogas de abuso.

Estrategia de búsqueda:

Las búsquedas se realizan en torno a las estrategias farmacológicas empleadas en cada una de las etapas del trastorno por consumo de cannabis que se han descrito anteriormente. Debido a la limitada literatura, inicialmente se realiza una búsqueda general y, posteriormente, una búsqueda específica de cada fármaco o familia de fármacos empleados como tratamiento en la intoxicación, abstinencia y dependencia.

Fase Intoxicación:

- Caja de búsqueda: (("cannabis intoxication") AND ("therapy" OR "treatment" OR "therapeutics" OR "pharmacology"))
- Caja de búsqueda: (("Cannabis intoxication" AND "(Haloperidol)" OR "(Olanzapina)" OR "(Rimonabant)" OR "(atypical antipsychotics)" OR "(lofexidine)" OR "(Cannabidiol)" OR "(Pregmolone)" OR "(propranolol)"))

Fase Abstinencia y Dependencia:

- Caja de búsqueda: (("cannabis abstinence") AND ("therapy" OR "treatment" OR "therapeutics" OR "pharmacology"))
- Caja de búsqueda: (("cannabis dependence") AND ("therapy" OR "treatment" OR "therapeutics" OR "pharmacology"))
- Caja de búsqueda: (("Cannabis abstinence") OR "(Cannabis dependence)" AND ("Bupropion)" OR "(Nefazodone)" OR "(Lofexidine)" OR "(Divalproex)" OR "(Buspirone)" OR "(Dronabinol)" OR "(Nabilone)" OR "(Sativex)" OR "(Cannabidiol)"))

RESULTADOS

- **Estrategias farmacológicas en la fase de la intoxicación**

El consumo de cannabis puede dar lugar a múltiples problemas psicológicos, conductuales, físicos y sociales, entre otros. Además, un consumo agudo de esta sustancia podría producir un estado de intoxicación, caracterizado por la aparición de síntomas fisiológicos y psicológicos. Dentro de los síntomas psicológicos destacan la euforia, la psicosis, la alteración en la percepción temporal, el nivel elevado de ansiedad, el pánico, la sedación o la dificultad para el desarrollo de procesos mentales complejos. Por otro lado, entre los síntomas fisiológicos más característicos del trastorno se encuentran la taquicardia, la sequedad bucal, la hipotensión ortostática y el apetito aumentado²⁰. Dependiendo de la sintomatología presentada por el paciente el abordaje farmacológico será diferente, siendo el objetivo final la desintoxicación, la desaparición de los síntomas y, en última instancia, el cese del consumo.

La intoxicación es una etapa autolimitada y en la mayoría de los casos no requiere tratamiento, siendo aquellos efectos adversos más severos el foco de acción farmacológica. Aunque no existe medicación aprobada específicamente para tratar esta fase, las herramientas utilizadas hasta el momento se centran en reducir y detener los trastornos inducidos por ella. Es necesario destacar que la literatura del manejo farmacológico para los trastornos relacionados con la intoxicación por cannabis es limitada.

La manifestación sintomatológica más frecuente y preocupante de la intoxicación son los episodios psicóticos. Existen estudios que determinan que la edad temprana, el consumo frecuente de cannabis, antecedentes familiares de psicosis, historia de trauma y personalidad esquizotípica, están relacionados con un mayor riesgo de diagnóstico posterior de psicosis primaria. Los episodios psicóticos se caracterizan por síntomas como confusión,

desorientación, amnesia, alucinaciones, despersonalización, ideas paranoides, agitación y hostilidad ²¹. Además, en ciertos casos, se pueden desencadenar de forma secundaria trastornos esquizofrénicos.

La desintoxicación de esta sustancia requiere generalmente de un periodo de 24 horas para el cese de los síntomas y recuperación del estado de salud normal. Sin embargo, cuando los pacientes presentan episodios psicóticos persistentes o signos vitales inestables, el tiempo necesario para la desintoxicación puede ser mayor. Actualmente, el tratamiento farmacológico utilizado para el manejo de la intoxicación caracterizada por la presencia de episodios psicóticos consiste en el empleo de antipsicóticos orales. Entre los fármacos estudiados se encuentran el haloperidol y la olanzapina. Varios estudios realizaron una comparación entre ambos fármacos, determinando que tras su administración en pacientes que cumplían con los criterios de trastorno psicótico inducido por cannabis, se produce una reducción de la sintomatología con los dos fármacos, sin diferencia estadística entre ellos. Sin embargo, el uso de haloperidol se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales, con el consiguiente uso de medicación antiparkinsoniana ²⁰. Debido a este motivo, varios autores determinan que el uso de antipsicóticos típicos podría intensificar el uso de cannabis, debido a los efectos secundarios desagradables asociados a este tipo de medicación. Por tanto, el tratamiento de este trastorno se centra en la utilización de antipsicóticos atípicos caracterizados por un mejor perfil de seguridad.

Otra de las opciones terapéuticas estudiadas es el fármaco rimonabant, antagonista selectivo del receptor cannabinoide CB1. Un estudio observó que el uso de 90 mg diarios de rimonabant, administrado dos horas antes del consumo de cigarrillos de marihuana, conlleva una reducción del 75% de los signos y síntomas asociados a la intoxicación por cannabis, medidos una hora después de su uso ²². Estos resultados parecen determinar que su utilización podría ser relevante ya que subrayan el papel de los receptores CB1 en la mediación de los efectos psicológicos inducidos por el cannabis, apoyándose

en informes previos de estudios con animales. Sin embargo, la falta de ensayos clínicos con el uso agudo de rimonabant y la posibilidad de que se asocie a la aparición de episodios depresivos, limitan su empleo en este contexto.

Otra opción terapéutica para tratar la intoxicación por cannabis, es el empleo de pregnenolona, el precursor inactivo de todas las hormonas esteroideas. La administración de THC, principal principio activo del cannabis, se traduce en una mayor síntesis y disponibilidad de pregnenolona en el cerebro a través de la estimulación del receptor cannabinoide CB1²³. A su vez, la pregnenolona actúa ejerciendo un antagonismo sobre los receptores cannabinoideos reduciendo varios de los efectos que ejerce el THC. De esta forma, se ha hipotetizado que el aumento de los niveles cerebrales de pregnenolona podría ser útil para el manejo de los síntomas derivados de la intoxicación por consumo de cannabis o del desarrollo de dependencia. Sin embargo, un estudio publicado un año más tarde, puso en tela de juicio la utilidad que tendría incrementar la disponibilidad cerebral de pregnenolona, sugiriendo que el bloqueo a largo plazo de los receptores cannabinoideos que se produciría, podría inducir un estado hipodopaminérgico, que conduciría hacia una mayor vulnerabilidad por el consumo de cannabis o incluso de otras sustancias.²⁴

Recientemente, se encuentra en fase experimental y de investigación el cannabidiol (CBD), un cannabinoide que se encuentra en la planta del cannabis como uno de sus componentes mayoritarios (junto al THC). Sin embargo, el CBD carece de los efectos psicoactivos típicos (negativos) inducidos por otros compuestos de esta planta, principalmente el THC. Algunos estudios han determinado que el CBD atenúa significativamente la ansiedad y los síntomas psicóticos inducidos por el THC en voluntarios sanos²². Además, las propiedades ansiolíticas que produce el CBD (ampliamente demostradas, siendo dependientes de la dosificación que se utilice) no parecen estar mediadas por los receptores benzodiazepínicos, sino que sería la interacción con receptores 5HT1A la que estaría implicada en la reducción de la ansiedad.

Por tanto, la reducción de los síntomas observada con el uso de CBD, supone una novedosa opción terapéutica para el manejo de los estados psicóticos y de ansiedad inducidos por la intoxicación a cannabis. Asimismo, debido a la ausencia de efectos psicoactivos o cognitivos, a su seguridad, tolerabilidad, la existencia de ensayos clínicos con resultados positivos y su amplio espectro farmacológico, el CBD es posiblemente el cannabinoide que presente más probabilidades para que los hallazgos presentes en los estudios, se traduzcan en la práctica clínica ²⁵. A pesar de ello, el uso de cannabidiol como tratamiento de los trastornos inducidos por la intoxicación a cannabis requiere de una mayor investigación para conocer mejor la utilidad clínica y los mecanismos implicados.

Por otro lado, entre los trastornos fisiológicos se encuentran los efectos cardiovasculares, siendo los más relevantes la taquicardia y las palpitaciones. Estos síntomas son producidos como resultado de la respuesta inducida por las catecolaminas, liberadas por la acción de la droga. Los fármacos que se encuentran en estudio para el tratamiento de estos síntomas son el propranolol y el rimonabant. El uso de ambos fármacos tiene como objetivo reducir y controlar los síntomas cardiovasculares. Hay estudios que observaron que la administración de propranolol una hora antes del consumo de marihuana, atenúa de manera significativa la taquicardia y el aumento de la presión arterial en pacientes sanos consumidores de marihuana ²⁶. El uso de rimonabant parece tener el mismo efecto que el propranolol en cuanto a la reducción de la taquicardia inducida por el consumo de cannabis. Aunque tanto el propranolol como el rimonabant han sido estudiados y utilizados exclusivamente como pre-tratamiento, es probable que puedan llegar a ser utilizados para controlar los síntomas cardiovasculares que puedan aparecer durante la fase de intoxicación.

- **Estrategias farmacológicas en las fases de abstinencia y dependencia**

Cuando el consumo de cannabis se vuelve crónico, el paciente puede presentar criterios diagnósticos de TUC como se ha comentado previamente, siendo importante el hecho de que se presente un síndrome de abstinencia ante el cese repentino del consumo, o que éste se realice de forma incontrolada dando lugar a una dependencia por la droga. Estas fases del TUC, abstinencia y dependencia, están muy relacionadas entre sí por lo que la mejor forma de abordarlas es el empleo de estrategias farmacológicas capaces de actuar sobre ambas etapas. En aquellos consumidores que presentan un consumo problemático de la droga, las principales limitaciones que dificultan alcanzar el cese del consumo son el intenso deseo de consumir para experimentar los efectos placenteros y psicoactivos de la droga (dependencia), y la sintomatología negativa asociada a la ausencia de consumo (síndrome de abstinencia). Por todo ello, en este bloque de resultados se revisarán de forma conjunta los fármacos que son capaces de reducir la dependencia y/o modular la sintomatología relacionada con la abstinencia.

La interrupción abrupta del consumo crónico de cannabis se asocia con el desarrollo de un síndrome de abstinencia. Durante esta etapa es frecuente la aparición de síntomas característicos como alteraciones conductuales (trastornos de tipo psicótico) y del estado de ánimo (irritabilidad, agresividad, inquietud, ansiedad, etc.)²⁷. Los síntomas asociados a la abstinencia generalmente aparecen uno o dos días después de la interrupción del consumo y desaparecen aproximadamente a los 10 días. La mayoría de los consumidores de marihuana que han intentado abstenerse de forma autónoma recaen por la sintomatología asociada a esta fase²⁸. Debido a esto, la búsqueda de un tratamiento efectivo es imprescindible ya que la abstinencia supone un refuerzo negativo para la recaída y el mantenimiento del consumo, incrementando la dependencia por parte del paciente hacia la droga. Se ha empleado una amplia variedad de fármacos para tratar la abstinencia asociada

al consumo, sin embargo, no existe hasta día de hoy un tratamiento específico que haya demostrado una adecuada efectividad.

El abordaje farmacológico del síndrome de abstinencia a cannabis está dirigido a aliviar los síntomas que produce, así como a prevenir posibles recaídas y reducir en la medida de lo posible la dependencia por el cannabis. Para ello se emplean fármacos utilizados en otros trastornos psiquiátricos con el fin de aliviar los síntomas característicos. Debido a que uno de los rasgos principales de esta fase es el elevado nivel de ansiedad, una de las herramientas utilizadas es la utilización de fármacos ansiolíticos y/o antidepresivos. Hasta el momento, dos de los fármacos que se han evaluado son los antidepresivos nefazodona y el bupropion. La nefazodona ha demostrado reducir algunos síntomas como la ansiedad y el dolor muscular. Sin embargo, no produce ningún cambio significativo en otros síntomas esenciales del trastorno como irritabilidad, o alteración de la calidad del sueño²⁹. Por otro lado, un estudio doble ciego controlado con placebo de 13 semanas de duración fue llevado a cabo con el objetivo de conocer si la administración de formas de liberación sostenida de bupropion y nefazodona reducían los síntomas de la abstinencia al cannabis y la gravedad asociada a la dependencia. Este estudio demostró que los pacientes en tratamiento con bupropion se encontraban más deprimidos e irritables durante el periodo de abstinencia en comparación con el placebo³⁰. Los resultados observados, podrían deberse a un conjunto de limitaciones tales como el número reducido de pacientes incluidos en el estudio. A pesar de ello, los autores concluyeron de forma general que ni el bupropion ni la nefazodona mostraban una utilidad terapéutica significativa frente a placebo para manejar el consumo y la abstinencia a cannabis. Por tanto, estos datos sugirieron que el uso de ambos antidepresivos no supone una herramienta efectiva para abordar la fase de abstinencia al cannabis.

Dos estudios controlados con placebo, compararon la utilidad terapéutica del THC, agonista del receptor cannabinoide CB1, y el estabilizador

del estado de ánimo, divalproex, respecto a la capacidad de disminuir el estado de ánimo negativo asociado con la abstinencia de marihuana. A lo largo del estudio se determinó que la administración de THC durante la fase de abstinencia, redujo varios síntomas característicos como ansiedad, *craving*, etc. Sin embargo, los autores observaron que el divalproex, a pesar de reducir el deseo de consumo, empeoró los índices de irritabilidad, ansiedad y somnolencia. Además, se observó que los pacientes en tratamiento con divalproex tienden a pasar mayor tiempo aislados durante la etapa de abstinencia ²⁸. El divalproex también produjo una serie de efectos inesperados en los consumidores de cannabis, siendo el rendimiento en las tareas psicomotoras claramente peor durante el tratamiento mantenido. Estos resultados negativos obtenidos en el estudio, sugieren que el divalproex no es la herramienta farmacológica más adecuada como tratamiento de los trastornos asociados al cannabis, ya que empeora gran parte de la sintomatología.

Otro de los fármacos que se han ensayado por su posible utilidad terapéutica en el manejo de la dependencia a cannabis es la buspirona. Se trata de un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, utilizado comúnmente como ansiolítico no benzodiazepínico y caracterizado por tener poco o ningún potencial de abuso. Debido a su marcado efecto ansiolítico, la buspirona podría ser un potencial candidato como herramienta para el tratamiento de trastornos por uso de cannabis, especialmente en relación a la fase de abstinencia que como se ha comentado estaría caracterizada por un elevado nivel de ansiedad. Un estudio abierto de 12 semanas de duración con pacientes dependientes de cannabis mostró que la buspirona redujo significativamente la frecuencia y la duración del *craving* o deseo de consumo, así como el consumo de cannabis. Además, redujo también la irritabilidad y la sintomatología depresiva evidenciada durante el síndrome de abstinencia ¹⁹. Otro estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración con 50 consumidores dependientes, sugirió que la buspirona en combinación con intervención motivacional podría ser útil para reducir el consumo de marihuana en aquellos individuos dependientes ³¹.

Además, los efectos ansiolíticos de la buspirona pueden ser útiles para prevenir la recaída del consumo de cannabis, ya que los altos picos de ansiedad se han correlacionado con el aumento de la recaída. Un estudio llevado a cabo posteriormente con el propósito de seguir explorando estos descubrimientos preliminares prometedores, observó que la buspirona no demostró una ventaja sobre el placebo en cuanto a los resultados relativos al consumo de cannabis. El deseo de consumo (*craving*) de cannabis disminuyó significativamente para todos los participantes durante el curso del estudio, sin que se encontraran diferencias en relación al placebo ³². En conjunto, estos hallazgos se suman a la creciente evidencia de que los antidepresivos y los ansiolíticos probablemente tienen un valor terapéutico limitado en el tratamiento del trastorno por uso de cannabis, especialmente cuando no hay comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas (patología dual).

Otra de las estrategias farmacoterapéuticas que se han evaluado de forma más reciente para tratar la abstinencia y la dependencia al cannabis es el uso de agonistas del receptor cannabinoide CB1. El objetivo de esta aproximación es muy similar, tratando de suprimir tanto la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia como el deseo de consumo. Además, esta herramienta también ha demostrado ser útil para reducir los efectos agudos derivados del uso de cannabis. La combinación de farmacoterapia con psicoterapia incrementa de forma significativa la motivación del paciente, lo que resulta muy útil para poder conseguir el cese del consumo y su mantenimiento, así como evitar las posibles recaídas. Esta estrategia se engloba dentro de lo que se ha acertado a denominar “Terapia de reemplazo con cannabinoides”, y trata de simular el abordaje terapéutico que también se realiza con otras drogas como la nicotina (parches o chicles de nicotina) o la heroína (metadona). La activación del sistema endocannabinoide (principalmente del receptor cannabinoide CB1) es capaz de proporcionar un efecto parecido al que produce la droga, pero de forma mucho más controlada y segura desde el punto de vista farmacológico, tratando de conseguir una deshabituación progresiva.

Entre los agonistas estudiados hasta el momento, se encuentra el THC sintético (dronabinol). Se trata de un agonista parcial del receptor CB1 utilizado como antiemético y estimulador del apetito en condiciones normales. Sin embargo, empleado como tratamiento de la abstinencia al cannabis parece reducir significativamente una variedad de síntomas como ansiedad, insomnio, anorexia o deseo de consumo, entre otros. Un estudio llevado a cabo con dronabinol demostró que, en comparación con el placebo, el dronabinol en dosis de 10 y 20 mg administrado cuatro veces al día, consiguió atenuar algunos de los síntomas de la abstinencia sin reducir el nivel de consumo ³³. Recientemente, se ha observado que si bien la sustitución con THC a dosis bajas reduce la gravedad de los síntomas de abstinencia, no se descarta la posibilidad de que dichas dosis tengan propiedades reforzantes en los consumidores y puedan tener un cierto potencial de abuso ³⁴. Por otro lado, varios estudios recientes determinaron que la utilización de dronabinol combinado con lofexidina (agonista del receptor alfa2-adrenérgico) proporciona mejores resultados que dosis únicas de THC sintético o de lofexidina de forma aislada. Además de producir una reducción en síntomas como ansiedad, malestar estomacal, deseo de consumir y comportamiento nervioso, también aumentaba el porcentaje de tiempo en el que los pacientes permanecían dormidos y conciliaban el sueño de forma mucho más rápida. La combinación de estos dos fármacos parece mejorar aspectos relacionados con la abstinencia al cannabis ya que también reduce el riesgo de recaída, a diferencia de los demás fármacos estudiados hasta el momento ³⁵. Por tanto, estos resultados sugieren que la asociación del dronabinol y lofexidina debe seguir siendo estudiada y requieren una mayor investigación.

Por otro lado, actualmente existen otros agonistas cannabinoides con mejores perfiles farmacológicos que el dronabinol, como sería el caso de la nabilona. La nabilona es un análogo sintético del THC que se absorbe de manera efectiva cuando es administrado por vía oral y, además, presenta mayor eficacia y biodisponibilidad que el dronabinol ³⁶. Una de las ventajas que presenta la nabilona es que produce metabolitos diferentes a los del cannabis,

lo que permite distinguir el componente de la medicación del uso continuo de cannabis siendo muy interesante para el seguimiento del paciente. Un estudio realizado con pacientes sanos consumidores de cannabis de forma regular, se llevó a cabo con el objetivo de conocer si la administración continuada de nabilona reducía selectivamente los síntomas de la abstinencia y reducía también la recaída ³⁷. Este estudio demostró que la nabilona revierte los síntomas más característicos del trastorno incluyendo el empeoramiento del estado de ánimo, el sueño interrumpido y la disminución de la ingesta de alimentos. Además, los autores determinaron que este fármaco reduce significativamente la recaída desde el primer día de estudio, y disminuye el consumo de marihuana los días posteriores. Estos datos, sugieren que la nabilona no solamente parece reducir la recaída sino que también produce una reducción del consumo de marihuana en aquellos que han recaído. Un estudio comparativo entre la nabilona y el zolpidem, en pacientes que no buscaban tratamiento, determinó que la combinación de ambos fármacos suprimió varios síntomas de la abstinencia y la recaída. Sin embargo, produjo algunos efectos subjetivos de la droga, relacionados con el abuso ³⁸. Otro pequeño estudio llevado a cabo en entorno hospitalario con 11 consumidores diarios de cannabis que no buscaban tratamiento, demostró una reducción de los síntomas asociados a la abstinencia así como una reducción en la recaída. La dosis administrada habitualmente de 1 mg/día para tratar los síntomas de náuseas y vómitos no mostró diferencias con el placebo. Sin embargo, dosis de 6 y 8 mg/día dieron buenos resultados y además fueron bien toleradas por los consumidores ³⁹. Aunque la nabilona no haya sido probada en población clínica y sólo se haya evaluada en ensayos con pacientes en situaciones clínicas muy circunscritas, los datos obtenidos hasta el momento sugieren que podría tener un gran potencial en el tratamiento de la abstinencia y la dependencia al cannabis. A pesar de ello, se requiere de un mayor número de estudios que permitan conocer, en primer lugar, si la nabilona sería capaz de reducir la recaída de manera similar en un entorno clínico y, en segundo lugar, si sería eficaz en el inicio de la fase de la abstinencia, periodo en el que se administra la medicación al mismo tiempo que continúa el consumo de cannabis ³⁷.

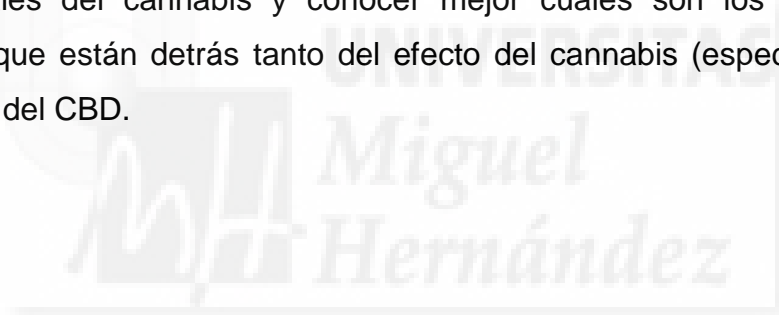
Debido a que el uso de agonistas no ha demostrado todavía su eficacia como tratamiento exclusivo de la abstinencia y la dependencia al cannabis, existen actualmente variedad de estudios investigando la combinación de un agonista cannabinoide sintético con cannabidiol. El uso del CBD es de gran interés ya que este componente es capaz de controlar los posibles efectos psicoactivos negativos del agonista y, además, puede tener eficacia en el tratamiento de síntomas como la ansiedad, la depresión y la psicosis. En este sentido, se empezó a evaluar el efecto del nabiximol (cuya nomenclatura a nivel europeo es Sativex), que contiene una combinación equivalente de THC y cannabidiol (CBD) (La solución contiene 27 mg/ml de THC y 25 mg/ml de CBD), y se presenta en forma de spray bucal que se absorbe a través de la mucosa oral, permitiendo una acción más rápida ³⁶. El nabiximol está aprobado actualmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en diversos países para el tratamiento de la espasticidad muscular que se presenta en el transcurso clínico de la esclerosis múltiple. Dos estudios fueron llevados con el objetivo de conocer el uso terapéutico del Sativex. A pesar de que el número de pacientes incluidos en ambos ensayos clínicos era limitado, los autores observaron una reducción significativa en cuanto a los síntomas de la abstinencia ⁴⁰. Otro estudio considerado como el primer ensayo clínico llevado a cabo para examinar los efectos del Sativex en el tratamiento de la abstinencia y la dependencia a cannabis en aquellos consumidores en busca de tratamiento, observó que nabiximol redujo la gravedad y el tiempo de la retirada del cannabis en comparación con el placebo. Asimismo, indujo una disminución significativa en la irritabilidad, el deseo de consumo y la depresión. A pesar de encontrar resultados positivos, el estudio observó que hubo altas tasas de recaída tras la retirada ⁴¹. Este resultado incide sobre la dificultad existente para mantener la abstinencia a largo plazo tras el cese de cualquier tratamiento farmacológico. Existe evidencia de que cuando el Sativex es asociado con terapia psicosocial, se observa una mayor reducción tanto en el deseo de consumo, como en los niveles de consumo de marihuana. Es evidente que es necesario investigar más a fondo la eficacia de esta herramienta farmacológica a largo plazo, haciendo además énfasis en la integración de intervenciones

psicosociales tras la retirada del consumo. Actualmente se encuentran en curso dos ensayos clínicos de seguimiento a largo plazo (12 semanas) con Nabiximol como tratamiento en la prevención de recaídas (Australian Government National Health and Medical Research Council, grant #1088902; Centre for Addiction and Mental Health and National Institute of Drug Abuse, grant #NCT01747850) (Allsop 2015 CRT).

Es relevante destacar que la presencia del THC en el Sativex puede resultar problemática debido a sus posibles efectos psicoactivos negativos especialmente en el contexto de un tratamiento a largo plazo. De esta forma, recientemente se ha centrado la atención en la eficacia terapéutica que podría presentar el CBD de forma aislada para el tratamiento del TUC ³⁴. El CBD tiene poca afinidad por los receptores cannabinoides CB1 y CB2, y parece actuar como agonista indirecto ya sea modulando las actividades del receptor o aumentando la disponibilidad de los endocannabinoides a través de la inhibición de las enzimas degradativas, especialmente la FAAH ⁴². Concretamente, el CBD presenta un amplio espectro de propiedades farmacológicas como ansiolítica, antidepresiva, antipsicótica, antiinflamatoria y antiemética, además de ser capaz de atenuar también la paranoia y otros efectos adversos del THC en humanos ⁴³.

Un estudio clínico de 8 días de duración analizó el efecto del CBD sobre los efectos subjetivos y reforzantes del cannabis fumado. Sin embargo, los autores no observaron diferencias con los pacientes en tratamiento con placebo ⁴⁴. Esto puede ser debido a la duración del tratamiento, al diseño experimental o a la vía de administración, debido a la baja biodisponibilidad que podría condicionar el efecto del CBD. Otro estudio con CBD administrado durante 11 días a una mujer dependiente de cannabis, que experimentaba un fuerte síndrome de abstinencia tras el abandono del consumo, observó una reducción significativa de los síntomas asociados a este. A pesar de no evitar la recaída a los 6 meses, sí se observó una reducción en el consumo habitual de cannabis ³⁴. Recientemente, otro caso muy similar ha descrito que tras el

tratamiento con CBD se observa tanto una reducción de la sintomatología típica de la abstinencia (disminución de los niveles de ansiedad e insomnio) como cese completo del consumo de marihuana ⁴³. A pesar de la ausencia de estudios clínicos en animales, los estudios en humanos disponibles hasta el momento sugieren que el CBD podría ser una posible estrategia farmacoterapéutica ya que ha demostrado ser un fármaco seguro sin efectos adversos significativos en humanos, incluso con uso crónico y en dosis altas. Aun así, los datos disponibles continúan siendo limitados, por lo que es necesaria una continua investigación y un mayor número de ensayos clínicos que evalúen la eficacia del CBD dada su potencial utilidad terapéutica en el manejo de la dependencia a cannabis. Además, también resulta necesario llevar a cabo estudios con CBD en modelos animales, ya que estos nos permiten evaluar rasgos relacionados con los efectos reforzantes y motivacionales del cannabis y conocer mejor cuales son los mecanismos cerebrales que están detrás tanto del efecto del cannabis (especialmente del THC) como del CBD.



Estrategias farmacológicas en la fase de Intoxicación			
Nombre	Grupo Farmacológico	Utilidad terapéutica	Referencia
Haloperidol	Antipsicótico típico	↓ Sintomatología psicótica ↑ Síntomas extrapiramidales	20
Rimonabant	Antagonista cannabinoide	↓ Sintomatología psicótica Posibles episodios depresivos	22
Pregnenolona	Precursor hormonas esteroideas	↓ Efectos THC ↑ riesgo de adicción	23 24
Cannabidiol	Compuesto cannabinoide	↓ Síntomas psicóticos ↓ Ansiedad	22 25
Propranolol	Betabloqueante	↓ Taquicardia ↓ Presión Arterial aumentada	26

Tabla 1. Resumen de las estrategias que se han revisado para el manejo de la fase de intoxicación por el consumo de cannabis.

Estrategias farmacológicas en la fase de Abstinencia y Dependencia			
Nombre	Grupo Farmacológico	Utilidad terapéutica	Referencia
Nefazodona	Antidepresivo	↓ Ansiedad y Dolor muscular Sin cambios significativos en irritabilidad y calidad del sueño	29
Bupropión	Antidepresivo	↑ Irritabilidad y Depresión	30
Divalproex	Estabilizador del estado de animo	↓ Deseo de consumo ↑ Irritabilidad, ansiedad y somnolencia ↓ Rendimiento de las tareas psicomotoras	28
Buspirona	Ansiolítico no benzodiazepínico	↓ Frecuencia y duración craving ↓ Irritabilidad y síntomas depresivos	19 31 32
Dronabinol	Análogo sintético del THC	↓ Sintomatología de la abstinencia Cierta potencial de abuso	33 22
Lofexidina (combinada con dronabinol)	Agonista del receptor alfa2-adrenérgico	↓ Ansiedad, malestar estomacal, nerviosismo ↓ Deseo de consumo y recaída ↑ Calidad del sueño	35
Nabilona	Análogo sintético del THC	Mejora estado de ánimo, calidad del sueño e ingesta de alimentos. ↓ Recaída y el consumo	37 38 39
Sativex	Combinación de THC y CBD	↓ Síntomas abstinencia como irritabilidad, deseo de consumo y depresión ↓ Gravedad y tiempo de la retirada del cannabis Elevadas tasas de recaída tras retirada	36 40 41
Cannabidiol	Compuesto cannabinoide	↓ Sintomatología abstinencia (ansiedad e insomnio) ↓ Consumo Sin efectos adversos significativos	34 43

Tabla 2. Resumen de las estrategias que se han revisado para el manejo de las fases de abstinencia y/o dependencia a cannabis.

DISCUSIÓN

Debido al hecho de que actualmente no existe ningún tratamiento específico para tratar el trastorno por uso de cannabis, la terapéutica se centra en aliviar la sintomatología derivada tanto de la fase de intoxicación como del síndrome de abstinencia. La intoxicación es una fase que se caracteriza por ser autolimitada y es por ello que en muchos casos no requiere tratamiento farmacológico. Sin embargo, dado que esta fase suele estar asociada a síntomas de tipo psicótico, es importante disponer de herramientas farmacológicas adecuadas destinadas a aliviar estos síntomas. Estudios con los antipsicóticos típicos olanzapina y haloperidol observaron que, tras su administración a pacientes consumidores de cannabis, atenuaban parte de los síntomas psicóticos. Sin embargo, la aparición posterior de sintomatología extrapiramidal se traducía en una intensificación del consumo. Debido a estos resultados, se determinó que los fármacos antipsicóticos atípicos podrían presentar mayor utilidad clínica, especialmente por su mejor perfil de seguridad. Por otra parte, el antagonista rimonabant también fue objeto de estudio, observándose que a pesar de reducir en gran medida los síntomas y signos de la intoxicación por cannabis, la falta de estudios con uso de agudo de este fármaco y la posibilidad de desarrollar episodios depresivos limita su empleo en esta fase del trastorno. Otra opción terapéutica revisada fue la pregnenolona, que actúa como antagonista de los receptores cannabinoides lo que permite reducir los efectos negativos del THC. Su uso parecía ser una opción prometedora, pero se ha determinado que, a largo plazo, elevados niveles de pregnenolona en el cerebro puede dar lugar a un consumo excesivo de cannabis, obteniendo justamente el efecto contrario al buscado. Asimismo, el estudio de CBD ha demostrado recientemente reducir de forma significativa la ansiedad y los síntomas psicóticos del THC, lo que supone una posible herramienta farmacológica con elevado potencial para el tratamiento de los estados psicóticos inducidos por la fase de intoxicación. Por último, para tratar los síntomas fisiológicos más característicos de esta fase del trastorno, se han estudiado como pre-tratamiento el propranolol y el rimonabant, observándose

una reducción significativa de la taquicardia y la presión arterial, lo que sugiere que podrían ser utilizados en un futuro para tratar los síntomas cardiovasculares que puedan aparecer durante la intoxicación.

El consumo crónico de cannabis se ha relacionado con el desarrollo de un estado de dependencia que se relaciona estrechamente con la aparición de un síndrome de abstinencia ante el cese repentino del consumo. Es por ello que surge la necesidad de desarrollar estrategias farmacológicas que puedan actuar en ambas fases, empleando fármacos que sean capaces de controlar el nivel de consumo y, a su vez, atenuar la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia. A lo largo del trabajo, se han ido revisando diferentes fármacos como bupropion, nefazodona, divalproex y buspirona pero ninguno de ellos parece ser una buena opción, ya que no reducen la mayoría de los síntomas asociados a la abstinencia y en algunos casos se observa que llegan a producir efectos contrarios a los esperados. Por tanto, se puede concluir que el empleo de estos fármacos no consigue el objetivo buscado pues la sintomatología de esta fase sigue estando presente. Por este motivo, los esfuerzos actuales se centran en el desarrollo de fármacos que puedan tener una mayor eficacia, pudiendo convertirse en el tratamiento futuro y específico del TUC.

Se ha podido evidenciar que el empleo de agonistas de los receptores cannabinoideos permite atenuar tanto la sintomatología del síndrome de abstinencia como el deseo de consumo, ya que esta estrategia trata de imitar el efecto producido por la droga, pero de forma más controlada y segura. El dronabinol fue el primer agonista estudiado, observándose que reduce síntomas característicos como ansiedad, insomnio, deseo de consumo, etc. A pesar de estos datos beneficiosos, no se descarta la posibilidad de que el THC tenga por sí mismo propiedades reforzantes, lo que dificulta su empleo en este trastorno. Sin embargo, se ha podido determinar que la combinación de éste con lofexidina da lugar a mejores resultados que el empleo de dronabinol de forma aislada, lo que sugiere que dicha combinación debe continuar siendo estudiada. Otro de los agonistas estudiados es la nabilona, que se diferencia

del dronabinol por su mejor perfil farmacológico, lo que ha permitido observar unos mejores resultados que los obtenidos con el THC. Esto es debido a que además de reducir la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia, también reduce la recaída y el consumo de marihuana. Estos datos sitúan a la nabilona como una herramienta prometedora, aunque son necesarios estudios adicionales para evaluar su utilidad terapéutica en un contexto clínico más adecuado. De forma más reciente, se ha evaluado el uso de Sativex o nabiximol (combinación de THC y CBD) en estudios de uso a corto plazo, observándose que existen elevadas tasas de recaída tras finalizar el estudio. A pesar de ello, la reducción de los síntomas observados en los diferentes estudios, identifican un enfoque prometedora para el manejo del trastorno del cannabis. Una comparación directa de Sativex con otros agonistas cannabinoides (dronabinol o nabilona) puede ser de interés en el futuro para comprobar si la combinación de THC y CBD tiene beneficios terapéuticos adicionales sobre el THC solo. Además, existen estudios que determinan que el Sativex combinado con terapia de mejora de la motivación y terapia cognitivo-conductual (MET/CBD) podría suponer una mejora en el tratamiento de la dependencia a cannabis. De hecho, esta estrategia farmacológica se encuentra actualmente en estudio en condiciones de uso a largo plazo.

Por último, debido a los efectos psicoactivos negativos del THC, actualmente se ha centrado la atención en el estudio de CBD en monoterapia, ya que este carece de los efectos negativos que presenta el THC. Esta parece ser la estrategia farmacológica más prometedora de todas las revisadas hasta el momento, debido principalmente al amplio espectro de propiedades farmacológicas que ofrece el CBD, que podrían resultar interesantes para el manejo de las diferentes fases del TUC. Además, dado que ha demostrado ser un fármaco seguro sin efectos adversos significativos, resulta imprescindible continuar investigando y llevar a cabo un mayor número de estudios con diseños más completos, respecto al número de pacientes incluidos, la duración, las dosificaciones empleadas, etc., con el objetivo de poder determinar si el CBD podría convertirse en un tratamiento específico, eficaz y seguro del TUC.

CONCLUSIONES

El presente trabajo de revisión bibliográfica ha analizado la literatura disponible sobre el manejo farmacoterapéutico del TUC. Tras la revisión de las publicaciones referentes al tratamiento farmacológico y el posterior análisis de los datos, se ha podido concluir:

1. A pesar de las investigaciones realizadas en este campo, no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para tratar el TUC de forma específica.
2. Los estudios revisados determinan que el empleo de antipsicóticos atípicos constituye la herramienta farmacológica que ha demostrado mayor utilidad clínica en el tratamiento de intoxicación por consumo de cannabis, especialmente por la atenuación de la sintomatología psicótica y por su perfil de seguridad.
3. Tanto el propranolol como el rimonabant parecen constituir una buena herramienta para tratar la taquicardia y la presión arterial aumentada que se pueden derivar del estado de intoxicación por consumo de cannabis.
4. Los estudios revisados con respecto a la administración de la combinación THC y CBD (Nabiximol o Sativex) sugieren la necesidad de realizar estudios a largo plazo, así como estudios combinados con terapia motivacional y terapia cognitivo-conductual.
5. Los resultados obtenidos hasta el momento con la administración de CBD en monoterapia sugieren que podría ser una estrategia útil en el manejo del síndrome de abstinencia y dependencia al cannabis.
6. Resulta imprescindible el desarrollo de más estudios que incluyan un mayor número de pacientes, así como estudios con tiempos de evaluación más prolongados con el fin de valorar la utilidad terapéutica de las estrategias farmacológicas revisadas a lo largo del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNODC, *World drug report*, 2016.
2. PNSD, *EDADES 2015/2016. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España*, 2017.
3. Elsohly, M.A., et al., *Synthetic cannabinoids: analysis and metabolites*. *Life Sci*, 2014. **97**(1): p. 78-90.
4. Makara, J.K., et al., *Selective inhibition of 2-AG hydrolysis enhances endocannabinoid signaling in hippocampus*. *Nat Neurosci*, 2005. **8**(9): p. 1139-41.
5. Bilkei-Gorzo, A., et al., *Early age-related cognitive impairment in mice lacking cannabinoid CB1 receptors*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(43): p. 15670-5.
6. Sanudo-Pena, M.C., K. Tsou, and J.M. Walker, *Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei*. *Life Sci*, 1999. **65**(6-7): p. 703-13.
7. Martin, W.J., et al., *Antinociceptive actions of cannabinoids following intraventricular administration in rats*. *Brain Res*, 1993. **629**(2): p. 300-4.
8. Di Marzo, V., *Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?* *Nat Rev Drug Discov*, 2008. **7**(5): p. 438-55.
9. Clapper, J.R., R.A. Mangieri, and D. Piomelli, *The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence*. *Neuropharmacology*, 2009. **56 Suppl 1**: p. 235-43.
10. Van Sickle, M.D., et al., *Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors*. *Science*, 2005. **310**(5746): p. 329-32.
11. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)* 2013, Washington, DC.
12. Marshall, K., et al., *Pharmacotherapies for cannabis dependence*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): p. CD008940.
13. Copeland, J. and I. Pokorski, *Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: an evidence-based review*. *Subst Abuse Rehabil*, 2016. **7**: p. 41-53.
14. Maldonado, R., et al., *Neurochemical basis of cannabis addiction*. *Neuroscience*, 2011. **181**: p. 1-17.
15. Vandrey, R. and M. Haney, *Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we?* *CNS Drugs*, 2009. **23**(7): p. 543-53.
16. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurocircuitry of addiction*. *Neuropsychopharmacology*, 2010. **35**(1): p. 217-38.
17. Roncero, C., et al., *[Cannabis consumption and development of psychosis: state of the art]*. *Actas Esp Psiquiatr*, 2007. **35**(3): p. 182-9.
18. Weinstein, A.M. and D.A. Gorelick, *Pharmacological treatment of cannabis dependence*. *Curr Pharm Des*, 2011. **17**(14): p. 1351-8.
19. Danovitch, I. and D.A. Gorelick, *State of the art treatments for cannabis dependence*. *Psychiatr Clin North Am*, 2012. **35**(2): p. 309-26.

20. Crippa, J.A., et al., *Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature*. Harm Reduct J, 2012. **9**: p. 7.
21. Bui, Q.M., S. Simpson, and K. Nordstrom, *Psychiatric and medical management of marijuana intoxication in the emergency department*. West J Emerg Med, 2015. **16**(3): p. 414-7.
22. Crippa, J.A., A.W. Zuardi, and J.E. Hallak, *[Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]*. Rev Bras Psiquiatr, 2010. **32 Suppl 1**: p. S56-66.
23. Vallee, M., et al., *Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication*. Science, 2014. **343**(6166): p. 94-8.
24. Blum, K., et al., *Enhancing Brain Pregnenolone May Protect Cannabis Intoxication but Should Not Be Considered as an Anti-addiction Therapeutic: Hypothesizing Dopaminergic Blockade and Promoting Anti-Reward*. J Reward Defic Syndr, 2015. **1**(1): p. 20-23.
25. Zuardi, A.W., et al., *Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug*. Braz J Med Biol Res, 2006. **39**(4): p. 421-9.
26. Sulkowski, A., L. Vachon, and E.S. Rich, Jr., *Propranolol effects on acute marihuana intoxication in man*. Psychopharmacology (Berl), 1977. **52**(1): p. 47-53.
27. Bonnet, U. and U.W. Preuss, *The cannabis withdrawal syndrome: current insights*. Subst Abuse Rehabil, 2017. **8**: p. 9-37.
28. Haney, M., et al., *Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(1): p. 158-70.
29. Haney, M., et al., *Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **165**(2): p. 157-65.
30. Carpenter, K.M., et al., *A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence*. Am J Addict, 2009. **18**(1): p. 53-64.
31. McRae-Clark, A.L., et al., *A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence*. Drug Alcohol Depend, 2009. **105**(1-2): p. 132-8.
32. McRae-Clark, A.L., et al., *Buspirone treatment of cannabis dependence: A randomized, placebo-controlled trial*. Drug Alcohol Depend, 2015. **156**: p. 29-37.
33. Levin, F.R. and H.D. Kleber, *Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review*. Am J Addict, 2008. **17**(2): p. 161-4.
34. Crippa, J.A., et al., *Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report*. J Clin Pharm Ther, 2013. **38**(2): p. 162-4.
35. Haney, M., et al., *Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse*. Psychopharmacology (Berl), 2008. **197**(1): p. 157-68.
36. Allsop, D.J., et al., *Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal*. Clin Pharmacol Ther, 2015. **97**(6): p. 571-4.

37. Haney, M., et al., *Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse*. *Neuropsychopharmacology*, 2013. **38**(8): p. 1557-65.
38. Herrmann, E.S., et al., *Effects of zolpidem alone and in combination with nabilone on cannabis withdrawal and a laboratory model of relapse in cannabis users*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016. **233**(13): p. 2469-78.
39. Lam, P.W. and D.W. Frost, *Nabilone therapy for cannabis withdrawal presenting as protracted nausea and vomiting*. *BMJ Case Rep*, 2014. **2014**.
40. Trigo, J.M., et al., *Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series*. *J Addict Med*, 2016. **10**(4): p. 274-9.
41. Allsop, D.J., et al., *Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(3): p. 281-91.
42. Izzo, A.A., et al., *Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb*. *Trends Pharmacol Sci*, 2009. **30**(10): p. 515-27.
43. Shannon, S. and J. Opila-Lehman, *Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report*. *Integr Med (Encinitas)*, 2015. **14**(6): p. 31-5.
44. Babalonis, S., et al., *Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers*. *Drug Alcohol Depend*, 2017. **172**: p. 9-13.

