

ARTICULO ORIGINAL

Uso de cannabis y trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una revisión sistemática

Cannabis use and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review

Torales, Julio César¹; Barrios, Juan Iván¹; Navarro, Rodrigo Eduardo¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría de la Infancia y la Adolescencia. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: el trastorno por déficit de atención e hiperactividad es un trastorno del neurodesarrollo con una prevalencia del 5% en niños y adolescentes y del 2,5% en adultos y está asociado a una alta comorbilidad con el trastorno por consumo de cannabis, otros trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos. **Objetivo:** determinar la evidencia científica actual sobre el uso cannabis y el desarrollo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **Metodología:** esta fue una revisión sistemática de la literatura. Se realizó una búsqueda en línea de publicaciones relevantes en PubMed, CICCOC y Web of Science. La búsqueda se limitó a artículos escritos en inglés o español, entre los años 2008 a 2019. La sintaxis de búsqueda incluyó: "cannabis AND ADHD", "Attention-deficit/hyperactivity AND cannabis". **Resultados:** se encontraron 229 publicaciones relacionadas. La mayoría de los textos excluidos correspondieron a estudios que no informaron una relación causal entre cannabis y trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que era el objetivo de la presente revisión sistemática. Se excluyeron aquellos textos completos que presentaban al cannabis como tratamiento del trastorno o porque informaban que las personas con dicho diagnóstico eran más propensas al consumo de sustancias. **Discusión:** el consumo de cannabis reduce los niveles de síntesis de dopamina estriatal y se asocia con déficits de la función ejecutiva y reducción sinérgica de la dopamina, provocando una exacerbación del déficit cognitivo relacionado con el trastorno por déficit de atención o con el propio uso de cannabis. Asimismo, el consumo de cannabis conduce al uso de otras drogas, lo que a su vez produce un aumento de los síntomas de trastorno por déficit de atención. La relación causal de uso de cannabis y desarrollo posterior de trastorno por déficit de atención e hiperactividad debe estudiarse más a fondo, ya que las investigaciones sobre este aspecto concreto son pocas y no concluyentes.

Palabras Clave: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, Cannabis, Niños, Adolescentes, Adultos.

Autor correspondiente: Dr. Rodrigo Navarro. Médico de la Cátedra de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Campus Universitario de la UNA. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: rodrigonavarro91@gmail.com.

Fecha de recepción el 12 de Febrero del 2020, aceptado el 09 de Marzo del 2020.

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder is a neurodevelopmental disorder with a prevalence of 5% in children and adolescents and 2.5% in adults and is associated with high comorbidity with cannabis use disorder, other substance use and other psychiatric disorders. **Objective:** To determine the current scientific evidence on cannabis use and the development of attention deficit hyperactivity disorder. **Methodology:** This was a systematic review of the literature. An online search of relevant publications was conducted in PubMed, CICCOC and Web of Science databases. The search was limited to articles written in English or Spanish, between 2008 and 2019. The search syntax included: "cannabis AND ADHD", "Attention-deficit/hyperactivity AND cannabis". **Results:** 229 related publications were found. Most of the excluded texts corresponded to studies that did not report a causal relationship between cannabis and attention deficit hyperactivity disorder, which was the objective of this systematic review. Those full texts that presented cannabis as a treatment for the disorder or because they reported that people with this diagnosis were more prone to substance use were excluded. **Discussion:** Cannabis use reduces levels of striatal dopamine synthesis and is associated with deficits of executive function and synergistic reduction of dopamine, causing an exacerbation of the cognitive deficit related to attention deficit disorder or the use of cannabis itself. Also, cannabis use leads to the use of other drugs, which in turn produces an increase in symptoms of attention deficit disorder. The causal relationship of cannabis use and subsequent development of attention deficit hyperactivity disorder should be studied further, since research on this particular aspect is few and inconclusive.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, Cannabis, Children, Adolescents, Adults.

INTRODUCCION

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo con una prevalencia del 5% en niños y adolescentes (1) y del 2,5 % en adultos (2). Es un trastorno gravemente perjudicial, que impacta significativamente en el funcionamiento académico, social, emocional y psicológico de un individuo y causa altos costos para el sistema de salud y la sociedad (3).

Además de los síntomas centrales de falta de atención, hiperactividad e impulsividad, las afecciones comórbidas en el TDAH causan importantes deficiencias funcionales y psicosociales. Asimismo, empeoran la progresión de los síntomas, el curso del trastorno y el resultado terapéutico (4). El patrón de comorbilidad psiquiátrica en el TDAH es muy heterogéneo y cambia sustancialmente a lo largo de la vida (5).

Zaman y colaboradores revisaron los registros electrónicos de salud de 483 adolescentes que se presentaron para el tratamiento de algún tipo de trastorno por uso de sustancias. Encontraron una alta comorbilidad entre el

TDAH y el trastorno por consumo de cannabis, otros trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos (6). Una revisión de sus resultados muestra que el 33,19%, el 34,59 % y el 38,10 % de los adolescentes con dependencia del cannabis, abuso de cannabis y uso problemático de cannabis, respectivamente, fueron diagnosticados con TDAH (6).

Cannabis y trastornos mentales

El consumo agudo de cannabis se asocia con síntomas subjetivos de euforia, risa y habla continuas, sedación, letargo, intensificación de experiencias sensoriales ordinarias, distorsión perceptiva y retraimiento social (7). Se han informado signos físicos de hiperemia conjuntival, aumento del apetito y del consumo de alimentos, boca seca, aumento de la presión arterial y taquicardia, y efectos agudos broncodilatadores (7).

El consumo de cannabis está asociado con una amplia gama de trastornos psiquiátricos. Es importante destacar que la concurrencia de estos trastornos parece dar lugar a un mayor

deterioro que la causada por cualquiera de los trastornos por sí solo (8-10).

Existe una relación clara entre el consumo de cannabis y la psicosis. Hay cambios neurobiológicos y neuroanatómicos comunes, así como una disfunción cognitiva común, entre los consumidores de cannabis y los pacientes con esquizofrenia. El consumo de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y otros cuadros psicóticos (11-14).

El consumo continuo de cannabis puede aumentar el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico al afectar la persistencia de los síntomas (15,16). Los resultados de un metaanálisis proporcionan evidencia de una relación entre el consumo de cannabis y la aparición temprana de enfermedades psicóticas y respaldan la hipótesis de que el consumo de cannabis desempeña un papel causal en el desarrollo de la psicosis en algunos pacientes (17).

El consumo de cannabis durante toda la vida aumenta el riesgo de depresión y conduce a una mayor ideación suicida. Además, el consumo de cannabis es un factor de riesgo relevante asociado con intentos y comportamientos suicidas en muestras de pacientes psicóticos y no psicóticos (18-20). Existe una fuerte asociación entre el consumo de cannabis y los trastornos de ansiedad concurrentes (21). El trastorno de ansiedad social puede ser un factor de riesgo para la dependencia de cannabis (22). El consumo de cannabis también se ha asociado particularmente con el trastorno bipolar (23), otros trastornos por uso de sustancias y trastornos de personalidad específicos (antisociales, dependientes e histriónicos) (9).

Psicopatología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad es un trastorno psiquiátrico asociado con una considerable carga personal y social. Si bien el TDAH es bien reconocido en la población pediátrica, donde se lo describió por primera vez como un diagnóstico clínico en la década de 1930 (24), el enfoque ha cambiado

para incluir el reconocimiento y el manejo de la afección también en adultos. A menudo, el TDAH en adultos tiene una presentación clínica más heterogénea que trasciende los síntomas motores típicos descritos en poblaciones pediátricas e incluye un espectro más amplio de desregulación emocional y deterioro funcional.

A medida que los sistemas de diagnóstico evolucionan hacia un enfoque más dimensional para la clasificación de los trastornos mentales, también lo hace la comprensión del TDAH en adultos (25). Actualmente, médicos e investigadores reconocen el componente genético del TDAH y la amplia variabilidad en la presentación clínica del TDAH en adultos. Hasta el 80% de los adultos con TDAH tiene al menos un trastorno psiquiátrico coexistente (26,27), que incluye trastornos del estado de ánimo y ansiedad, trastornos por uso de sustancias y trastornos de la personalidad.

La mayor parte de la evidencia sugiere que el TDAH sigue siendo poco reconocido y mal tratado en la población adulta (28). A pesar de los desafíos de reconocer el TDAH en adultos con presentaciones clínicas complejas, existen tratamientos efectivos disponibles que han demostrado mejorar los resultados clínicos y funcionales, incluidos elementos importantes del funcionamiento psicosocial, como las relaciones sociales, el rendimiento en el lugar de trabajo y las habilidades parentales. Se ha sugerido que el tratamiento temprano y óptimo del TDAH podría alterar potencialmente la trayectoria de la morbilidad psiquiátrica en el futuro, al prevenir la aparición de comorbilidades psiquiátricas (29,30).

Dados los antecedentes anteriormente mencionados, el objetivo del presente trabajo fue determinar la evidencia científica actual sobre el uso de cannabis y el desarrollo de TDAH, a través de una revisión sistemática de la literatura médica. Para cumplir este objetivo se incluyeron aquellos estudios que informaban de una relación causal entre TDAH y el consumo de cannabis.

MATERIALES Y METODOS

Diseño

El presente fue estudio de revisión sistemática de la literatura médica.

Muestreo

Se realizó una búsqueda en línea de publicaciones relevantes en PubMed, CICO y Web of Science. La búsqueda se limitó a artículos escritos en inglés o español, entre los años 2008 a 2019. La sintaxis de búsqueda incluyó: "cannabis AND ADHD", "Attention-deficit/hyperactivity AND cannabis". Luego, se procedió a recuperar los resúmenes de dichos trabajos y a la búsqueda manual de publicaciones repetidas.

Los tipos de estudio incorporados fueron: revisiones sistemáticas, reporte de casos, ensayos clínicos, estudios comparativos, estudios de evaluación, estudios multicéntricos, estudios de casos y controles, estudios observacionales, estudios de cohorte y metaanálisis.

Análisis y gestión de datos

Se leyó el resumen de cada artículo seleccionado y si los autores del presente trabajo, lo consideraron elegible para una revisión adicional, se obtuvo el artículo completo. Artículos con información relevante para cualquiera de los objetivos de la revisión calificaron para su inclusión. Se procedió a realizar el diagrama de flujo para la selección de los estudios. Después de determinar la relevancia de cada artículo, los artículos se resumieron en forma cualitativa para cumplir los objetivos de la investigación.

Asuntos éticos

No existieron conflictos éticos dada la naturaleza de la investigación. Sin embargo, se hace especial énfasis en los beneficios que puedan resultar de la presente investigación, cumpliendo así el criterio de beneficencia.

RESULTADOS

Descripción de los resultados

Se procedió a utilizar la ecuación de búsqueda en las bases de datos seleccionadas. Se encontraron 229 publicaciones relacionadas. La mayoría de los textos excluidos correspondieron a estudios que no informaron una relación causal entre cannabis y trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que era el objetivo de la presente revisión sistemática. Se excluyeron aquellos textos completos que presentaban al cannabis como tratamiento del trastorno o porque informaban que las personas con dicho diagnóstico eran más propensas al consumo de sustancias. La Figura 1 resume el diagrama de flujo de selección de los estudios incluidos.

Síntesis cualitativa de los hallazgos

Las personas con TDAH tienen más probabilidades de usar nicotina, cocaína y cannabis que aquellas sin el trastorno. La nicotina y la cocaína son estimulantes y exhiben actividad dopaminérgica indirecta, como los medicamentos recetados utilizados para tratar los síntomas del TDAH. El cannabis, por su parte, no ha confirmado su papel en la regulación dopaminérgica del cerebro anterior. Sin embargo, la investigación apoya el TDAH como un factor de riesgo independiente para un mayor consumo de cannabis (31).

Los consumidores de cannabis tienen una atención sostenida anormal en comparación con los controles. La investigación sobre la sintomatología subclínica del TDAH debería considerar el impacto que el consumo de cannabis podría tener en el rendimiento cognitivo. Simultáneamente, se necesita de más trabajo para distinguir los efectos que los síntomas subclínicos de TDAH pueden tener en el rendimiento cognitivo de los consumidores de cannabis (32).

El consumo de cannabis durante el embarazo se ha relacionado con el desarrollo de trastornos del crecimiento, trastornos del aprendizaje o motores, trastornos del lenguaje, trastornos cognitivos (atención, memoria,

funciones ejecutivas), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de la memoria (33). La prevalencia del TDAH en adultos que buscan tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis se estima entre el 34% y el 46% (34). Asimismo, los estudios prospectivos muestran que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de TDAH en adultos (35).

El estudio de Fergusson y Boden sugirió que la asociación entre el consumo de cannabis y los síntomas de TDAH en adultos estaba mediada por otro uso de sustancias asociado con el consumo de cannabis. Los resultados sugieren que el consumo de cannabis conduce al uso de otras drogas, lo que a su vez produce un aumento de los síntomas de TDAH (36,37).

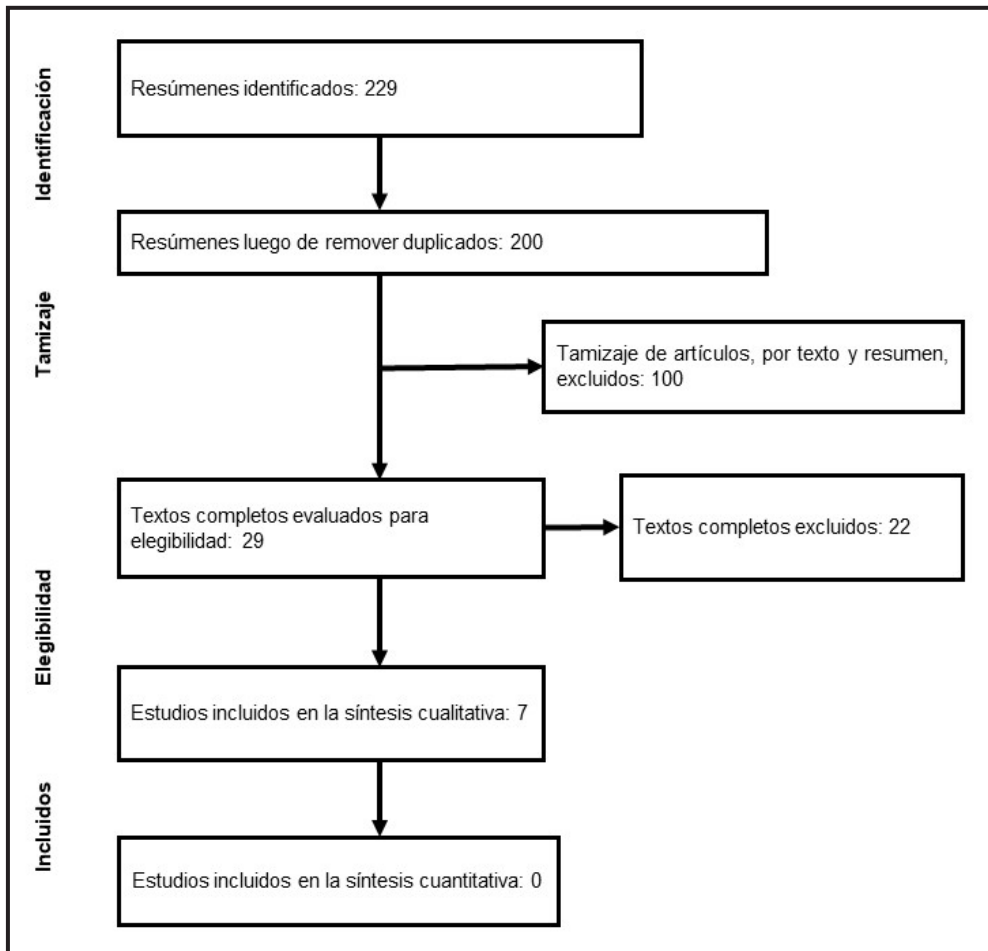


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

Síntesis cualitativa de los hallazgos

Las personas con TDAH tienen más probabilidades de usar nicotina, cocaína y cannabis que aquellas sin el trastorno. La nicotina y la cocaína son estimulantes y exhiben actividad dopaminérgica indirecta, como los medicamentos recetados utilizados para tratar los síntomas del TDAH. El cannabis,

por su parte, no ha confirmado su papel en la regulación dopaminérgica del cerebro anterior. Sin embargo, la investigación apoya el TDAH como un factor de riesgo independiente para un mayor consumo de cannabis (31).

Los consumidores de cannabis tienen una atención sostenida anormal en comparación con los controles. La investigación sobre la

sinomatología subclínica del TDAH debería considerar el impacto que el consumo de cannabis podría tener en el rendimiento cognitivo. Simultáneamente, se necesita de más trabajo para distinguir los efectos que los síntomas subclínicos de TDAH pueden tener en el rendimiento cognitivo de los consumidores de cannabis (32).

El consumo de cannabis durante el embarazo se ha relacionado con el desarrollo de trastornos del crecimiento, trastornos del aprendizaje o motores, trastornos del lenguaje, trastornos cognitivos (atención, memoria, funciones ejecutivas), trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de la memoria (33). La prevalencia del TDAH en adultos que buscan tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis se estima entre el 34% y el 46% (34). Asimismo, los estudios prospectivos muestran que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de TDAH en adultos (35).

El estudio de Fergusson y Boden sugirió que la asociación entre el consumo de cannabis y los síntomas de TDAH en adultos estaba mediada por otro uso de sustancias asociado con el consumo de cannabis. Los resultados sugieren que el consumo de cannabis conduce al uso de otras drogas, lo que a su vez produce un aumento de los síntomas de TDAH (36,37).

DISCUSION

En la literatura se puede encontrar una teoría para explicar el procesamiento de refuerzo alterado en el TDAH, que se denomina teoría del déficit de transferencia de dopamina (DTD) (38). Esta teoría propone que algunos de los síntomas del TDAH pueden explicarse por una falla de la respuesta de las células de dopamina en la transferencia a predictores anteriores de recompensa. En niños normales, la respuesta de las células de dopamina al refuerzo positivo se transfiere a señales anteriores que predicen el refuerzo. Esta transferencia proporciona refuerzo inmediato a nivel celular cuando el refuerzo conductual se retrasa. En niños con TDAH, la transferencia de la respuesta

de las células de dopamina a la señal que predice el refuerzo no se produce. Este déficit de transferencia de dopamina conduce a un refuerzo retardado a nivel celular si el refuerzo conductual se retrasa.

Los niños con TDAH tienen un mayor riesgo de trastorno por uso de sustancias. Las personas con TDAH se desempeñan mal en las pruebas de comportamiento de la inhibición de la respuesta en comparación con las muestras sin TDAH, y se ha sugerido que el deterioro en la inhibición de la respuesta puede desempeñar un papel en el riesgo de abuso de sustancias (39).

El cannabis es la sustancia ilícita más utilizada entre los jóvenes con TDAH. Dado que el consumo de cannabis reduce los niveles de síntesis de dopamina estriatal y se asocia con déficits de la función ejecutiva, el uso de esta droga junto con los bajos niveles de dopamina preexistentes asociados con el TDAH puede predecir una reducción sinérgica de la dopamina. Esta reducción puede provocar una exacerbación del déficit cognitivo relacionado con el TDAH o el cannabis (38).

Contradictoriamente, en una investigación de Kelly y colaboradores, los déficits en la integridad de las redes funcionales que apoyan la función ejecutiva y el control somatomotor encontrados en los pacientes son consistentes con las características fenotípicas y neurocognitivas del TDAH y no necesariamente exacerbados por el consumo de cannabis (40).

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran aquellas propias de este tipo de diseño: sesgo por idioma (donde información relevante pudo haber no sido incluida en la investigación por no estar en un idioma específico) y sesgo temporal y de selección, al realizarse la selección de los datos de forma subjetiva, cumpliendo criterios de calidad establecidos por el autor y utilizando un marco temporal arbitrario, pudiéndose de esa manera excluir investigaciones pertinentes para la investigación.

Se necesitan datos longitudinales para determinar el momento y la causalidad de la exposición al cannabis, los síntomas del

TDAH y los resultados cognitivos, puesto que la mayoría de las publicaciones incluidas en la presente revisión estudian esta relación, ya una vez diagnosticado el TDAH o ya siendo consumidores. Por lo que no está del todo claro cuál de los fenómenos es la variable de respuesta, si es que existe una relación causal significativa.

Lo anterior es también una limitación, puesto que la mayor parte de las investigaciones encontradas informan sobre el consumo de cannabis como una consecuencia del TDAH, e incluso fundamentan vías comunes con la dopamina; sin embargo, al no conocerse la secuencia temporal de los hechos, no se puede establecer una relación causal entre las observaciones. Lo que sí queda claro en la literatura es que el diagnóstico de TDAH aumenta el riesgo de consumo de tabaco, alcohol, cannabis, y otras drogas.

La relación causal de uso de cannabis y desarrollo posterior de TDAH debe estudiarse más a fondo, ya que las investigaciones sobre este aspecto concreto son pocas y no concluyentes. Esto lleva a la conclusión de no poder afirmar que exista actualmente evidencia favorable a pensar que el consumo de cannabis podría causar el desarrollo de TDAH. No obstante, dadas las características neurobiológicas y asociaciones mencionadas es un punto a tener en cuenta para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2009;194(3):204-211.
3. Du Rietz E, Kuja-Halkola R, Brikell I, Jangmo A, Sariaslan A, Lichtenstein P, et al. Predictive validity of parent- and self-rated ADHD symptoms in adolescence on adverse socioeconomic and health outcomes. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(7):857-867.
4. Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, Danielson ML, Geryk LL, Wolraich ML, et al. ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *J Atten Disord*. 2015;1087054715613437.
5. Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar A, Buitelaar JK, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(10):1059-1088.
6. Zaman T, Malowney M, Knight J, Boyd JW. Co-Occurrence of Substance-Related and Other Mental Health Disorders Among Adolescent Cannabis Users. *J Addict Med*. 2015;9(4):317-321.
7. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin H-J, et al. Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(25):4112-4118.
8. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(1):37-43.
9. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Cannabis use and cannabis use disorders among individuals with mental illness. *Compr Psychiatry*. 2013;54(6):589-598.
10. Hayatbakhsh MR, McGee TR, Bor W, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA. Child and adolescent externalizing behavior and cannabis use disorders in early adulthood: an Australian prospective birth cohort study. *Addict Behav*. 2008;33(3):422-438.
11. Zullino DF, Rathelot T, Khazaal Y. Cannabis and psychosis. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9598):1540.
12. Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Barrios I, Medina A, Ruiz Díaz C, González I, Arce A. Uso de cannabis y desarrollo de esquizofrenia: ¿cuáles son los vínculos?. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)* 2017;50(2):95-102.
13. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry* 2018;64(7):690-704.
14. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, Bureau Y. Pathways to psychosis in cannabis abuse. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2015;9(1):30-35.
15. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H-U, Henquet C. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychol Med*. 2011;41(10):2121-2129.
16. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H-U, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342:d738.
17. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):555-561.

18. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2009;47(6):517-524.
19. Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2009;195(6):492-497.
20. Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Rihmer Z, Sher L, Girardi P. Can cannabis increase the suicide risk in psychosis? A critical review. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5165-5187.
21. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(7):515-523.
22. Buckner JD, Schmidt NB, Bobadilla L, Taylor J. Social anxiety and problematic cannabis use: evaluating the moderating role of stress reactivity and perceived coping. *Behav Res Ther.* 2006;44(7):1007-1015.
23. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 2013;209(3):459-465.
24. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010;2(4):241-255.
25. Heidbreder R. ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2015;7(4):249-269.
26. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry.* 2006;60(1):38-43.
27. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(7):371-377.
28. Katzman MA, Bilkey T, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Re: Is Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Being Overdiagnosed? *Can J Psychiatry.* 2016;61(1):60-61.
29. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *PEDIATRICS.* 2009;124(1):71-78.
30. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Reduces Risk for Substance Use Disorder. *Pediatrics.* 1999;104(2):e20-e20.
31. Loflin M, Earleywine M, De Leo J, Hobkirk A. Subtypes of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD) and Cannabis Use. *Subst Use Misuse.* 2014;49(4):427-434.
32. Wallace AL, Wade NE, Hatcher KF, Lisdahl KM. Effects of Cannabis Use and Subclinical ADHD Symptomology on Attention Based Tasks in Adolescents and Young Adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018;34(5):700-705.
33. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Conséquences potentielles de la consommation de tabac, de cannabis et de cocaïne par la femme enceinte sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant: revue de littérature. *L'Encéphale.* 2015;41:S13-20.
34. Notzon DP, Pavlicova M, Glass A, Mariani JJ, Mahony AL, Brooks DJ, et al. ADHD Is Highly Prevalent in Patients Seeking Treatment for Cannabis Use Disorders. *J Atten Disord.* 2016;10.1177/1087054716640109
35. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Forti MD. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry.* 2016;15(3):195-204.
36. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2008;95(1):90-96.
37. Kolla NJ, van der Maas M, Toplak ME, Erickson PG, Mann RE, Seeley J, et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder symptom profiles and concurrent problems with alcohol and cannabis: sex differences in a representative, population survey. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):50.
38. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology.* 2009;57(7-8):579-589.
39. Rasmussen J, Casey BJ, van Erp TGM, Tamm L, Epstein JN, Buss C, et al. ADHD and Cannabis Use in Young Adults Examined Using fMRI of a Go/NoGo Task. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(3):761-771.
40. Kelly C, Castellanos FX, Tomaselli O, Lisdahl K, Tamm L, Jernigan T, et al. Distinct effects of childhood ADHD and cannabis use on brain functional architecture in young adults. *NeuroImage Clin.* 2017;13:188-200.