

cannabis

Efectos sociales y para la salud del
consumo de cannabis sin fines médicos



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Versión oficial en español de la obra original en inglés
The health and social effects of nonmedical cannabis use
© World Health Organization 2016
ISBN: 978 92 4 151024 0

Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos
ISBN: 978 92 75 31992 5

© **Organización Panamericana de la Salud 2018**

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

Prólogo	v
Agradecimientos	vi
1. Introducción	1
2. Perfil de las sustancias del cannabis y su repercusión en la salud	2
2.1 ¿Qué sabemos?	2
2.1.1 Cannabis, cannabinoides y trastornos por consumo de cannabis	2
2.1.2 Preparados de cannabis y modo de administración.	2
2.1.3 Cambios en la potencia del cannabis	4
2.1.4 Factores de riesgo y de protección	4
2.1.5 Efectos a corto plazo del consumo de cannabis sobre la salud	6
2.1.6 Efectos a largo plazo del consumo de cannabis sobre la salud	7
2.1.7 Enfoque para hacer deducciones causales	8
3. Características epidemiológicas del consumo de cannabis, los trastornos asociados y su tratamiento	9
3.1 ¿Qué sabemos?	9
3.1.1 Prevalencia del consumo de cannabis	9
3.1.2 Prevalencia de trastornos por consumo de cannabis.	11
3.1.3 Tendencias en el tratamiento	12
3.1.4 Áreas que requieren más investigación	15
4. Neurobiología del consumo de cannabis	16
4.1 ¿Qué sabemos?	16
4.1.1 Los componentes psicoactivos y la neurobiología del consumo de cannabis.	16
4.1.2 Neurobiología del consumo de cannabis a largo plazo.	16
4.1.3 Neurobiología de la exposición prenatal al cannabis	17
4.1.4 Neurobiología de los efectos del cannabis en la adolescencia	18
4.1.5 Modificadores del riesgo: la interacción entre genética y ambiente	19
4.1.6 Áreas que requieren más investigación	19
5. Efectos a corto plazo del cannabis	20
5.1 ¿Qué sabemos?	20
5.1.1 Cognición y coordinación	20
5.1.2 Ansiedad y síntomas psicóticos	20
5.1.3 Toxicidad aguda	20
5.1.4 Efectos cardiovasculares agudos	20
5.1.5 Efectos agudos en los pulmones y las vías respiratorias.	21
5.1.6 Lesiones y muertes causadas por el tránsito.	21
5.1.7 Otras lesiones (no relacionadas con la conducción)	22
5.1.8 El cannabis en el lugar de trabajo	23
5.1.9 Áreas que requieren más investigación	23
6. Salud mental y resultados psicosociales del consumo prolongado de cannabis	25
6.1 ¿Qué sabemos?	25

6.1.1 Consumo de cannabis a largo plazo y dependencia	25
6.1.2 Consumo de cannabis a largo plazo y función cognitiva	26
6.1.3 Consecuencias psicosociales a largo plazo del consumo de cannabis de los adolescentes	27
6.1.4 Psicosis y esquizofrenia	29
6.1.5 Otros trastornos mentales	30
6.1.6 Riesgo de suicidio, ideación suicida e intentos de suicidio	31
6.1.7 Mortalidad por suicidio	32
6.1.8 Áreas que requieren más investigación	32
7. Consumo prolongado de cannabis y enfermedades no transmisibles	34
7.1 ¿Qué sabemos?	34
7.1.1 Enfermedades respiratorias	31
7.1.2 Enfermedades cardiovasculares	35
7.1.3 Cáncer	37
7.1.4 Áreas que requieren más investigación	39
8. Prevención y tratamiento	40
8.1 ¿Qué sabemos?	40
8.1.1 Prevención del consumo de cannabis	40
8.1.2 Tratamientos de los trastornos por consumo de cannabis	41
8.1.3 Áreas que requieren más investigación	43
9. Conclusiones	44
9.1 ¿Qué sabemos?	44
9.1.1 ¿Qué sabemos sobre la neurobiología del consumo de cannabis?	44
9.1.2 ¿Qué sabemos sobre las características epidemiológicas del consumo de cannabis y de la dependencia del cannabis?	44
9.1.3 ¿Qué sabemos sobre los efectos a corto plazo del consumo de cannabis?	44
9.1.4 ¿Qué sabemos sobre los efectos a largo plazo del consumo de cannabis?	45
9.1.5 ¿Qué sabemos sobre la prevención y el tratamiento?	45
9.2 Áreas prioritarias de investigación en el futuro	46
9.2.1 Contenido de la sustancia y prevalencia de consumo	46
9.2.2 Neurobiología del consumo de cannabis	46
9.2.3 Consecuencias para la salud	47
9.2.4 Costos sociales	47
9.2.5 Prevención	47
9.2.6 Tratamiento	47
Referencias	48
Capítulo 1	48
Capítulo 2	48
Capítulo 3	51
Capítulo 4	52
Capítulo 5	55
Capítulo 6	57
Capítulo 7	62
Capítulo 8	65

PRÓLOGO

El cannabis es la sustancia psicoactiva bajo control internacional que más se utiliza a nivel mundial. Se calcula que, en el 2013, 181,8 millones de personas de 15 a 64 años consumieron cannabis sin fines médicos en todo el mundo (UNDOC, 2015). En los países de ingresos altos y medianos hay una demanda cada vez mayor de tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis y las afecciones de salud asociadas.

Han pasado prácticamente 20 años desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicara un informe sobre las consecuencias del consumo de cannabis para la salud y, desde entonces, se han llevado a cabo importantes investigaciones sobre este tema. Así pues, me complace presentar esta actualización sobre las consecuencias sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos, que hace especial hincapié en los efectos en la población joven y en el consumo frecuente a largo plazo. Este informe se centra en el consumo de cannabis sin fines médicos, sobre la base de las contribuciones de una amplia gama de expertos e investigadores de diferentes partes del mundo. Su propósito es presentar los conocimientos actuales sobre la repercusión en la salud del consumo de cannabis sin fines médicos, desde su efecto en el desarrollo cerebral hasta su papel en las enfermedades respiratorias.

La posible utilidad médica del cannabis —incluidos los aspectos farmacológicos y toxicológicos, y las posibles aplicaciones terapéuticas de la planta del cannabis— está fuera del alcance de este informe.

Espero que los Estados Miembros, las instituciones y las organizaciones puedan hacer uso de este informe cuando fijen prioridades en lo que respecta a las áreas de investigación futura a escala internacional sobre las consecuencias sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos.

DR. SHEKHAR SAXENA, DIRECTOR
DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL Y ABUSO DE SUSTANCIAS

AGRADECIMIENTOS

Este informe fue elaborado por la unidad de Tratamiento del Abuso de Sustancias del Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias (MSD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra (Suiza).

Editores ejecutivos: Wayne Hall, Maria Renström y Vladimir Poznyak

Los siguientes miembros del personal de la OMS participaron en la elaboración de este documento, bajo la orientación general de Shekhar Saxena, director del Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias: Vladimir Poznyak, Maria Renström, Elise Gehring, Dag Rekve y Nicolas Clark. Al elaborar el informe se contó en todos los capítulos con aportaciones técnicas de Lauren Chidsey, en calidad de consultora; el doctor Meleckidzedek Khayesi, del Departamento de Enfermedades No Transmisibles, Discapacidad, Violencia y Prevención de Lesiones (NVI); la doctora Eda Lopato, del Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales (EMP), y el doctor Lars Moller, de la Oficina Regional de la OMS para Europa.

La OMS agradece la contribución en especial de Wayne Hall, del Centre for Youth Substance Abuse Research (Australia), como autor y editor principal de este documento. También cabe agradecer especialmente a los miembros del grupo de redacción por su labor: Louisa Degenhardt, National Drug and Alcohol Research Centre (NDARC), Australia; Jurgen Rehm, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Canadá; y Amy Porath-Waller, Canadian Centre on Substance Abuse (CCSA), Canadá.

La OMS quiere agradecer las contribuciones de las siguientes personas a la elaboración de este documento: Peter Allebeck, Karolinska Institute, Suecia; Courtney L. Bagge, University of Mississippi Medical Center, Estados Unidos; Ruben Baler, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Estados Unidos; Vivek Benegal, National Institute of Mental Health and Neurosciences, India; Guilherme Borges, Instituto de Psiquiatría, México; Bruna Brands, Universidad de Toronto, Canadá; Paul Dargan, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Reino Unido; Marica Ferri, Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT); Valerie Wolff Galani, Hospital Universitario de Estrasburgo, Francia; Gilberto Gerra, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC); Paul Griffiths, Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT); Hongxing Hu, Universidad Médica de Xinjiang, China; Carlos Ibáñez Piña, Universidad de Chile, Chile; Émilie Jouanjus, Universidad de Toulouse, Francia; Bertha K. Madras, Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, Estados Unidos; David Ndeti, Africa Mental Health Foundation, Kenya; Rajat Ray, Himalayan Institute of Medical Sciences, India; Jallal Toufiq, Centre National de Traitement, de Prévention et de Recherche en Addictions de l'Hôpital Ar-razi (CNTPRA), Marruecos; Roy Robertson, Universidad de Edimburgo, Reino Unido; Camila Silveira, Instituto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Brasil; Kurt Straif, International Agency for Research on Cancer (IARC); Donald Tashkin, Facultad de Medicina David Geffen de la UCLA (Universidad de California, Los Ángeles), Estados Unidos; Nora Volkow, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Estados Unidos.

David Bramley editó el informe en inglés con la ayuda de Lauren Chidsey, e Irène R. Lengui fue responsable del diseño gráfico y de la maquetación.

Divina Maramba prestó apoyo administrativo.

Los siguientes pasantes de la OMS colaboraron en el informe en inglés: Enying Gong, Cesar Leos-Toro, Sharon Lee y Sergio Scro. La OMS quiere expresar su agradecimiento al Ministerio de Salud y Asuntos Sociales de Suecia por el apoyo financiero y de organización que ha prestado a este proyecto.

Esta publicación contiene los puntos de vista colectivos de un grupo internacional de expertos, y no representa necesariamente las decisiones o la política establecida de la Organización Mundial de la Salud.

1. INTRODUCCIÓN

El cannabis es la sustancia psicoactiva bajo control internacional que más se utiliza a nivel mundial. Se calcula que, en el 2013, 181,8 millones de personas de 15 a 64 años consumieron cannabis sin fines médicos en todo el mundo (estimaciones de la incertidumbre: 128,5-232,1 millones) (UNODC, 2015). Existe una preocupante demanda cada vez mayor de tratamiento de los trastornos por el consumo de cannabis y de afecciones de salud asociadas en los países de ingresos altos y medianos, y en los diálogos sobre políticas internacionales se ha prestado mayor atención a las repercusiones en la salud pública del consumo de cannabis y de los trastornos relacionados. Todo ello llevó a tomar la decisión de publicar este informe de actualización acerca de los efectos sociales y sobre la salud del consumo de cannabis sin fines médicos.

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó una reunión de expertos sobre el cannabis a raíz de la cual se elaboró un informe acerca de las consecuencias del consumo de cannabis sobre la salud (OMS, 1997) y, desde entonces, se han hecho importantes investigaciones sobre este tema.

La OMS (por intermedio de su Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias) organizó una reunión de expertos del 21 al 23 de abril del 2015 para examinar y resumir los conocimientos disponibles sobre los efectos del consumo de cannabis sin fines médicos en la salud y en el funcionamiento psicosocial. Esta reunión fue organizada por el Ministerio de Salud y Asuntos Sociales de Suecia. El propósito era examinar la evidencia más reciente sobre la repercusión del consumo de cannabis sin fines médicos en la salud, definida por la OMS como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.¹ También se abordó la respuesta de los sistemas de salud a los trastornos por consumo de cannabis y otras afecciones de salud causadas por el consumo de cannabis sin fines médicos o asociadas a él, y se determinaron las prioridades en materia de investigación internacional en estas áreas. No se incluyó el uso médico del cannabis y de los cannabinoides entre los temas tratados en esta reunión.

En la reunión participaron expertos de la comunidad académica, instituciones de investigación, organizaciones internacionales y organismos de salud nacionales. Antes de que se celebrara, se invitó a los expertos a redactar una serie de documentos de referencia detallados sobre los temas que deberían considerarse. Estos documentos sirvieron como base para los debates celebrados en la reunión y para el informe de la misma, que posteriormente se distribuyó a todos los expertos participantes. Se constituyó un pequeño grupo de redacción (formado por el profesor Wayne Hall, la profesora Louisa Degenhardt, el profesor Jürgen Rehm, la doctora Amy Porath-Waller, la señora Maria Renström y la señora Lauren Chidsey) para preparar la versión preliminar que constituyó la base de esta publicación. Esa versión preliminar se distribuyó a los participantes en la reunión y a expertos externos para que la examinaran.

Esta publicación se basa en las contribuciones de una amplia gama de expertos e investigadores de diferentes partes del mundo. Tiene el propósito de presentar los conocimientos actuales sobre la repercusión para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos. En el proceso de finalización del presente informe, se tuvo en cuenta la actualización sobre el cannabis y la resina del cannabis (Madrás, 2015) encargada por la Secretaría del Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia y presentada a la trigésima séptima reunión de dicho comité de expertos en noviembre del 2015 (OMS, 2015).

¹ Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud. La Constitución fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946 y firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de 61 Estados (Off. Rec. Wld Hlth Org. 2:100), y entró en vigor el 7 de abril de 1948. Las modificaciones adoptadas por la 26.^a, la 29.^a, la 39.^a y la 51.^a Asambleas Mundiales de la Salud (resoluciones WHA26.37, WHA29.38, WHA39.6 y WHA51.23) que entraron en vigor el 3 de febrero de 1977, el 20 de enero de 1984, el 11 de julio de 1994 y el 15 de septiembre del 2005, respectivamente, se han incorporado en el presente texto.

2. PERFIL DE LAS SUSTANCIAS DEL CANNABIS Y SU REPERCUSIÓN EN LA SALUD

2.1 ¿Qué sabemos?

2.1.1 Cannabis, cannabinoides y trastornos por consumo de cannabis

Cannabis. Término genérico utilizado para designar los diversos preparados psicoactivos de la planta del cannabis. Cannabis es la denominación preferida de las plantas *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*, esta última de menor importancia (Gloss, 2015). La resina de cannabis es una “resina separada”, ya sea en bruto o purificada, que se obtiene de la planta del cannabis.

En este informe, el término *cannabis* se utilizará en lugar del término *marihuana* o de otros nombres propios de culturas locales. La exposición sobre las consecuencias sociales y para la salud del consumo de cannabis se limita al consumo sin fines médicos de la planta del cannabis.

Cannabinoides: Los cannabinoides son una clase de diversos compuestos químicos que actúan en los receptores de cannabinoides de células que modulan la liberación de neurotransmisores en el encéfalo. La composición, biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica del cannabis botánico son diferentes a las de extractos purificados de determinados cannabinoides. Los cannabinoides proceden básicamente de tres fuentes: a) los fitocannabinoides, que son compuestos cannabinoides producidos por las plantas *Cannabis sativa* o *Cannabis indica*; b) los endocannabinoides, que son neurotransmisores producidos en el encéfalo o en tejidos periféricos; y c) los cannabinoides sintéticos, sintetizados en el laboratorio, que son estructuralmente análogos a los fitocannabinoides o a los endocannabinoides y actúan mediante mecanismos biológicos similares. En ocasiones, los cannabinoides se utilizan terapéuticamente (por ejemplo, para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple o de las náuseas en el proceso de quimioterapia antineoplásica). El debate sobre la repercusión en la salud del consumo ilegal de cannabinoides sintéticos está fuera del alcance de este documento.

Trastornos por consumo de cannabis: Los trastornos por consumo de cannabis son un espectro de afecciones clínicamente importantes, y se definen conforme a criterios psicológicos, sociales y fisiológicos para documentar las consecuencias adversas, la pérdida de control del consumo y los síntomas de abstinencia. Los trastornos por consumo de cannabis se definen en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-V; APA, 2013) y en la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud* (CIE-10; OMS, 1992). La CIE-10 distingue entre el consumo nocivo de cannabis y el consumo de cannabis con dependencia, mientras que en el DSM-V los trastornos por consumo de cannabis se clasifican, según la gravedad de la afectación de la salud, como trastornos leves, moderados y graves. Ambas clasificaciones también describen un síndrome específico de abstinencia del cannabis que puede tener lugar en un plazo de 24 horas desde el consumo. Para diagnosticar un síndrome de abstinencia del cannabis, la persona afectada debe referir al menos dos síntomas mentales (por ejemplo, irritabilidad, inquietud, ansiedad, depresión, agresividad, pérdida de apetito, trastornos del sueño) y al menos un síntoma físico (por ejemplo, dolor, temblores, sudación, temperatura corporal elevada, escalofríos). Estos síntomas son más intensos en la primera semana de abstinencia, pero pueden persistir hasta un mes (Hoch *et al.*, 2015; Budney y Hughes, 2006).

2.1.2 Preparados de cannabis y modo de administración

Los preparados de cannabis suelen obtenerse de la planta *Cannabis sativa* femenina. Esta planta contiene al menos 750 compuestos químicos y unos 104 cannabinoides diferentes (Radwan *et al.*, 2015; Izzo *et al.*, 2009). Los principales cannabinoides presentes en la planta del cannabis son el 9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). El THC es el principal compuesto psicoactivo, el CBD, un compuesto no psicoactivo, es el segundo cannabinoide. En general, el THC se encuentra en mayor concentración que el CBD. La conocida composición química de *Cannabis sativa* cambia constantemente. Con frecuencia se

descubren en la planta nuevos componentes no cannabinoides y cannabinoides. Del 2005 al 2015, el número de cannabinoides identificados en la planta completa pasó de 70 a 104, y otros conocidos compuestos de la planta aumentaron de aproximadamente 400 a cerca de 650 (Izzo *et al.*, 2009; ElSohly y Slade, 2005; Ahmed *et al.*, 2008).

El cannabinoide que es el principal responsable de los efectos psicoactivos que buscan los consumidores de cannabis es el THC (Gaoni y Mechoulam, 1964; Martin y Cone, 1999; Iversen, 2007). El THC se encuentra en una resina que cubre las flores y hojas del extremo superior de la planta femenina. La mayoría de los restantes cannabinoides son inactivos o débilmente activos, aunque algunos, como el CBD, pueden modificar los efectos psicoactivos del THC (Mechoulam y Hanus, 2012).

Los preparados de cannabis más comunes son la marihuana, el hachís y el aceite de hachís. La marihuana es una forma herbaria del cannabis preparada a partir de las flores y hojas del extremo superior de la planta desecadas. Su potencia depende de las condiciones de crecimiento, las características genéticas de la planta, la proporción de THC respecto a otros cannabinoides y la parte de la planta que se utilice (Clarke y Watson, 2002). Las plantas de cannabis pueden cultivarse para maximizar su producción de THC mediante el método "sin semilla", en el que se cultivan juntas únicamente plantas femeninas (Clarke y Watson, 2002).

El cannabis suele fumarse como marihuana, en un cigarrillo liado a mano o "porro", que puede incluir tabaco para facilitar la combustión. Otro medio popular para consumir todos los preparados de cannabis es una pipa de agua o *bong* (Hall y Degenhardt, 2009). Los fumadores de cannabis suelen inhalar profundamente y contener la respiración para lograr la máxima absorción de THC en los pulmones.

Una forma cada vez más popular de consumir el cannabis es mediante el uso de vaporizadores. Se ha argumentado que la vaporización del cannabis a menor temperatura es más segura que fumarlo, puesto que da lugar a menos componentes de alto peso molecular en comparación con el cannabis fumado (Bloor *et al.*, 2008). No está claro si la vaporización del cannabis es una alternativa más segura que fumarlo, dado que debe sopesarse la reducción de los componentes tóxicos del humo frente a los peligros de la intoxicación aguda y las consecuencias a largo plazo para el encéfalo (Wilsey *et al.*, 2013; Eisenberg *et al.*, 2014).

La inhalación al fumar o utilizar la vaporización da lugar a concentraciones máximas de THC en sangre en un plazo de minutos: la concentración alcanza un valor máximo al cabo de 15 a 30 minutos y disminuye en un plazo de 2 a 3 horas. Incluso con una dosis fija de THC en un cigarrillo de cannabis, la farmacocinética y los efectos del THC varían en función del peso del cigarrillo de cannabis, la concentración del THC del cigarrillo, su preparación, la concentración de otros cannabinoides, la velocidad de inhalación, la profundidad y duración de las caladas, el volumen inhalado, el grado de retención del aliento tras la inhalación, la capacidad vital y el humo expulsado y el ajuste de la dosis (Azorlosa, Greenwald y Stitzer, 1995; Azorlosa *et al.*, 1992).

La palabra "hachís", que en otros tiempos era un término general para denominar al cannabis en la región del Mediterráneo oriental, ahora se utiliza para denominar a la resina de cannabis (OMS, 1994). El hachís (que se obtiene de la resina de las flores de la planta del cannabis) puede mezclarse con tabaco y fumarse en un cigarrillo liado (característicamente en el sur de Asia) o en una pipa de arcilla o *chilum*, con o sin tabaco. El hachís también se puede cocinar con alimentos e ingerirlo. En la India y otras partes del sur de Asia, los preparados de cannabis a partir de los tallos y las hojas, denominados *bhang*, se usan tradicionalmente como bebida o se mastican, y tienen uso religioso o ritual.

Los datos de encuestas sobre las características del consumo de cannabis en la mayoría de los países de ingresos altos y medianos indican que la mayor parte de los consumidores lo fuman (Hall y Degenhardt, 2009). Las características químicas y farmacológicas del cannabis hacen que sea más fácil controlar las dosis cuando se lo fuma (Iversen, 2007; Martin y Cone, 1999). Puesto que fumar es la forma preponderante de consumo del cannabis en los países desarrollados, en el resto de este informe los lectores deben suponer que este es el método de administración utilizado a menos que se indique otra cosa.

2.1.3 Cambios en la potencia del cannabis

Se ha observado una tendencia al alza de la media del contenido de THC de todos los preparados de cannabis confiscados en los Estados Unidos y en algunos países europeos. El cultivo de diferentes variedades ha dado lugar a plantas y resinas con un contenido de THC notablemente mayor respecto al pasado decenio, de entre 3% a 12-16% o más (porcentaje de peso de THC por peso seco de cannabis), con diferencias en distintos países (Radwan *et al.*, 2008; Niesink *et al.*, 2015; Swift, *et al.*, 2013; Zamengo, *et al.*, 2014; Bruci, *et al.*, 2012).

En los Estados Unidos, el contenido de THC del cannabis aumentó desde un valor inferior a 2% en 1980 a 4,5% en 1997, y de 8,5% en el 2006 (EISOHLY *et al.*, 2000; ONDCP, 2007) a 8,8% en el 2008 (Mehmedic *et al.*, 2010). El aumento de la potencia del cannabis en los Estados Unidos se debió principalmente a la mayor potencia del cannabis importado, más que al producido en el país (Mehmedic *et al.*, 2010). En el 2015, según algunos laboratorios estadounidenses, se encontró que parte del cannabis al por menor incautado por la Administración para el Control de Drogas (DEA) de los Estados Unidos tenía un contenido de THC de 20% o superior.

En el 2011, se notificó que en Europa la resina de cannabis al por menor tenía un contenido medio de THC que oscilaba entre 4% (Hungría) y 16% (Países Bajos). Según el informe del 2015 del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), el contenido de THC en la hierba de cannabis oscila entre 3% y 14% en Europa (2015a). La hierba de cannabis producida mediante métodos de cultivo intensivo en interiores puede tener una potencia media de 2 a 3 veces superior a la de la importada (OEDT, 2004). Más recientemente, parece haber aumentado en la Unión Europea la potencia de la resina importada, posiblemente debido a que los productores de resina responden a la disponibilidad cada vez mayor de hierba de cannabis de gran potencia producida internamente en la Unión Europea (OEDT, 2015b).

El aceite de hachís, un líquido extraído mediante disolventes, se consume fumándolo, mediante vaporización o como aditivo alimentario. Los consumidores refieren tener más comportamientos adictivos y síntomas de abstinencia con las concentraciones elevadas de THC presentes en el aceite de hachís. En los Estados Unidos, la potencia del hachís no ha aumentado de manera constante: la media de la potencia anual osciló entre 2,5% y 9,2% en el período 1993-2003 y entre 12% y 29,3% en el período 2004-2008 (Mehmedic *et al.*, 2010). La potencia del aceite de hachís también varió considerablemente durante este período, desde una media de 11,6% en 1994 a una media de 28,6% en el 2000 y de 19,4% al año siguiente (Mehmedic *et al.*, 2010).

2.1.4 Factores de riesgo y de protección

En salud pública se utilizan mucho los términos “factores de riesgo” y “factores de protección”. El término “factor de riesgo” se usa para describir factores individuales o sociales que predicen un riesgo elevado de padecer una enfermedad o una afección de salud indeseable. Es importante señalar que los factores de riesgo no necesariamente provocan el inicio del consumo del cannabis, el paso al consumo de cannabis frecuente de alto riesgo o la aparición de trastornos por consumo de cannabis, sino que se asocian a ellos.

La mayoría de los estudios sobre los factores de riesgo y de protección del consumo sin fines médicos de cannabis y de otras drogas se han realizado en un pequeño número de países de ingresos altos, como Australia, Alemania, los Estados Unidos, Nueva Zelanda y los Países Bajos (Hawkins, Catalano y Miller, 1992; Stone *et al.*, 2012; OEDT, 2015b). Los escasos estudios que se han llevado a cabo en países en desarrollo indican que algunos de los mismos factores de riesgo y de protección se aplican también a estos países (Hall y Degenhardt, 2007). Es necesario realizar más investigaciones para confirmar esta cuestión.

En los países desarrollados, los principales factores sociales y contextuales que aumentan la probabilidad de comenzar a consumir cannabis son la disponibilidad de la droga, el consumo de tabaco y alcohol a temprana edad, y las normas sociales que son tolerantes con el consumo de alcohol y drogas (Lasca, Friesthler y Gruenwald, 2005; Hawkins, Catalano y Miller., 1992; Stone *et al.*, 2012; OEDT, 2015b). En general, es más probable que consuman drogas ilegales las personas de entornos socialmente desfavorecidos (Daniel *et al.*, 2009), si bien las drogas ilegales también pueden usarse con frecuencia en algunos subgrupos específicos y en entornos festivos.

Entre los factores familiares que se ha observado que aumentan el riesgo de consumo de drogas ilegales durante la adolescencia se encuentran las malas relaciones entre padres e hijos, los conflictos entre los padres

y el consumo de drogas por parte del padre, la madre o los hermanos (Degenhardt *et al.*, 2010; Fergusson, Boden y Horwood, 2015). Sin embargo, no existe una relación absoluta y no todos los adolescentes que se crían en familias con estos factores de riesgo se convierten en consumidores de drogas ilegales.

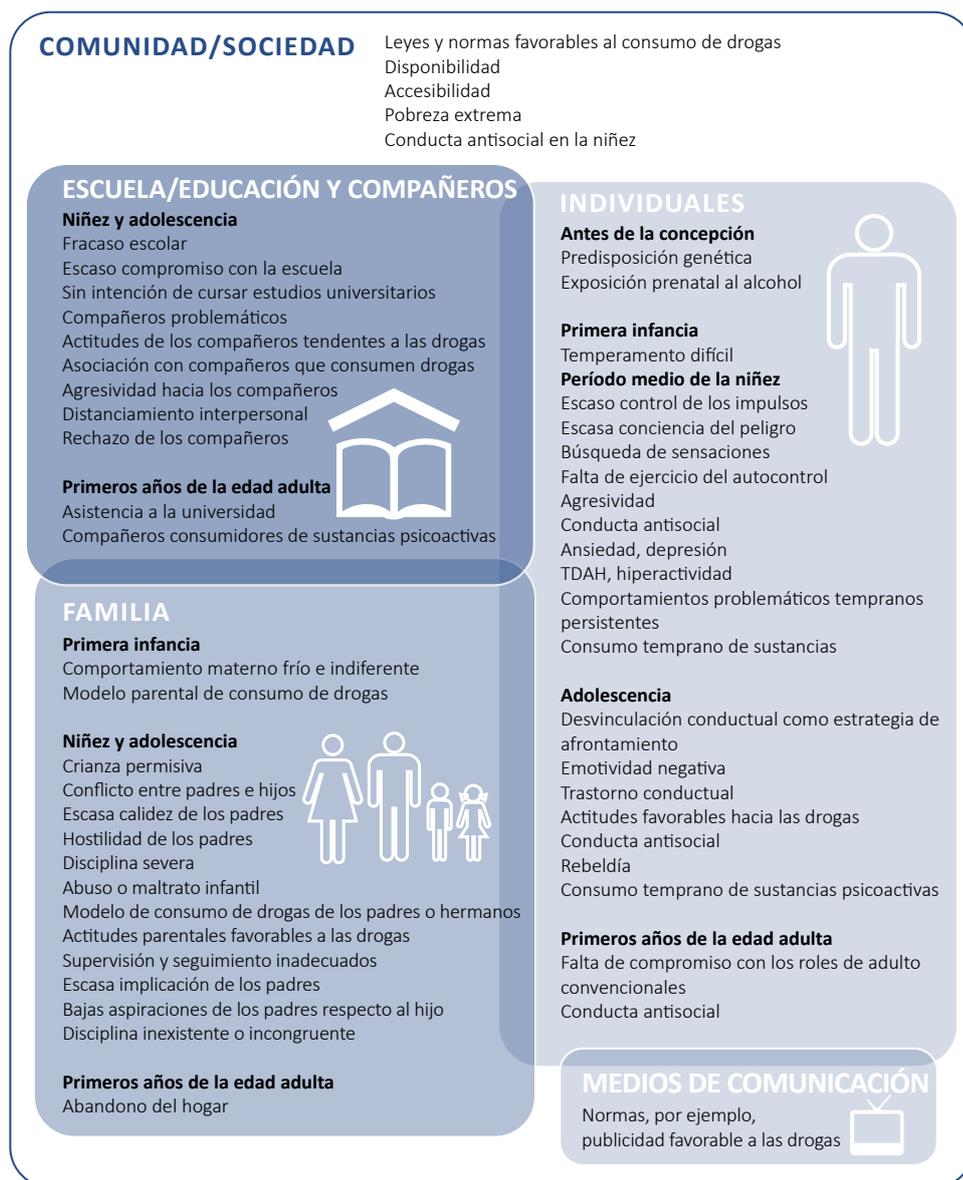
Entre los factores de riesgo individuales que aumentan el riesgo se encuentran los siguientes: sexo masculino (Fergusson, Horwood y Lynskey, 1994; Korhonen *et al.*, 2008), rasgos de personalidad de búsqueda de novedades (Cannon *et al.*, 1993) y sensaciones (Lipkus *et al.*, 1994; Pinchevsky *et al.*, 2012), conducta opositora desafiante temprana de pares y trastornos de conducta en la niñez (Lynskey, Fergusson y Horwood, 1994; Lynskey y Fergusson, 1995; Wymbs *et al.*, 2012; Collins *et al.*, 2011), desempeño escolar deficiente, escaso compromiso con la formación académica y abandono escolar precoz (Townsend, Flisher y King, 2007; Lynskey y Hall, 2000; Tu, Ratner y Johnson, 2008) y sueño inadecuado (Mednick, Christakis y Fowler, 2010). La relación con pares antisociales y consumidores de drogas es un importante factor predictivo del consumo de alcohol y drogas de los adolescentes (Fergusson, Boden y Horwood, 2008; Kandel y Andrews, 1987), independiente de los factores de riesgo individuales y familiares (Lynskey y Hall, 2000; Hawkins, Catalano y Miller, 1992). En la figura 2.1 se indican los factores de riesgo que favorecen el consumo de drogas.

En países desarrollados se ha observado que los entornos familiares positivos son factores de protección en la infancia y la adolescencia. Es menos probable que los adultos jóvenes que han contado con el apoyo sólido de los padres durante la adolescencia presenten problemas por consumo de drogas (King y Chassin, 2004; Stone *et al.*, 2012). La percepción de la atención de los padres desempeña una función clave en la predicción del consumo de cannabis (Gerra *et al.*, 2004). Un buen abordaje familiar —que abarque el seguimiento eficaz, la disciplina, los sistemas de recompensas, el refuerzo, etcétera— se asocia a menores tasas de consumo de sustancias psicoactivas en los adultos jóvenes (Stone *et al.*, 2012). La religiosidad se asocia a un menor consumo de cannabis y a mayores tasas de abstinencia en los adolescentes de la mayoría de los países (Schulenberg *et al.*, 2005). En ese mismo estudio (Schulenberg *et al.*, 2005) se encontró también que los buenos resultados académicos se asociaban a tasas más elevadas de abstinencia del consumo del cannabis.

Algunos factores se asocian específicamente a la transición hacia la dependencia, como los patrones de consumo de cannabis intensivo o de riesgo, el consumo persistente y el inicio temprano en el consumo del cannabis. Las personas en las que el consumo temprano de cannabis (entre los 14 y los 16 años de edad) se asocia a efectos positivos tienen un riesgo elevado de dependencia del cannabis en etapas posteriores de la vida (Fergusson, Horwood y Beautrais, 2003). También se asocian a la transición a la dependencia diversos factores psicológicos y de salud mental (principalmente la baja autoestima, el autocontrol insuficiente y la falta de aptitudes de afrontamiento) y factores socioeconómicos (como el nivel socioeconómico bajo y las situaciones económicas difíciles) (Coffey *et al.*, 2003; Fergusson, Horwood y Swain-Campbell, 2003; Von Sydow *et al.*, 2002).

Las tasas de dependencia del cannabis son mayores en las personas que refieren haber padecido en algún momento de la vida algún trastorno psiquiátrico, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno de la conducta, trastorno de personalidad o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los antecedentes de algún trastorno por consumo de sustancias psicoactivas predicen la aparición de otros trastornos por consumo de sustancias psicoactivas (López-Quintero *et al.*, 2011). La transición a la dependencia del cannabis (o de la cocaína) tiene lugar de forma considerablemente más rápida que la transición a la dependencia de la nicotina o el alcohol (López-Quintero *et al.*, 2011).

FIGURA 2.1. FACTORES DE RIESGO DE CONSUMO DE DROGAS



Fuente: UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas, 2015. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito; 2015.

2.1.5 Efectos a corto plazo del consumo de cannabis sobre la salud

Los efectos a corto plazo del consumo de cannabis son los que pueden ocurrir poco después de un solo acto de consumo. Estos efectos a corto plazo dependen de la dosis recibida, del modo de administración, de la experiencia previa del usuario con el cannabis, del uso concomitante de otra droga, así como del conjunto de expectativas del consumidor, sus actitudes hacia los efectos del cannabis, su estado de ánimo y el entorno social en el que se consume (Fehr y Kalant, 1983).

En lo que se refiere a los efectos a corto plazo, se presupone que el consumo de cannabis precede al efecto, y que el consumo de cannabis y su efecto son muy próximos en el tiempo. Cuando resulte ético hacerlo, se pueden reproducir estos efectos administrando cannabis en condiciones controladas, por ejemplo, en estudios de los efectos del consumo de cannabis en el funcionamiento cognitivo y la capacidad de conducción. Estas condiciones se aplican a los efectos euforizantes y relajantes a corto plazo que buscan los consumidores de cannabis y a algunos de sus efectos disfóricos (por ejemplo, los síntomas de ansiedad que presentan algunos consumidores).

El efecto a corto plazo más obvio del cannabis sobre la salud es la intoxicación, caracterizada por trastornos del nivel de conciencia, la cognición, la percepción, el afecto o el comportamiento, y otras funciones y respuestas

RECUADRO 2.1. INTOXICACIÓN AGUDA POR CANNABIS

Definición de la CIE-10 (OMS, 1993).

F12.0 Intoxicación aguda debida al uso de cannabinoides.

A. Deben cumplirse los criterios generales de intoxicación aguda (F1x.0).

B. Deben existir conductas disfuncionales o anomalías perceptivas, incluidas algunas de las siguientes:

1. euforia y desinhibición;
2. ansiedad o agitación;
3. suspicacia o ideación paranoide;
4. sensación de enlentecimiento temporal (sensación de que el tiempo pasa muy lentamente o la persona tiene un flujo rápido de ideas);
5. juicio alterado;
6. deterioro de la atención;
7. deterioro del tiempo de reacción;
8. ilusiones auditivas, visuales o táctiles;
9. alucinaciones, con la orientación conservada;
10. despersonalización;
11. desrealización;
12. interferencia en el funcionamiento personal.

C. Debe estar presente al menos uno de los siguientes signos:

1. aumento del apetito;
2. boca seca;
3. inyección conjuntival;
4. taquicardia.

Definición del DSM-V (APA, 2013)

La intoxicación por cannabis, un trastorno relacionado con el cannabis codificado como 292.89, se define así en el DSM-V:

- Consumo reciente de cannabis.
- Cambios conductuales o psicológicos problemáticos clínicamente significativos (por ejemplo, deterioro de la coordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de que el tiempo transcurre lentamente, deterioro de la capacidad de juicio, retraimiento social) que aparecen durante el consumo de cannabis o poco después.

Al menos dos de los siguientes signos, que aparecen dos horas después de consumir cannabis:

- Inyección conjuntival.
- Aumento del apetito.
- Sequedad de boca.
- Taquicardia.

Los síntomas no son debidos a ninguna afección médica general ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

psicofisiológicas. La magnitud de estos efectos dependerá de la dosis utilizada, la vía de administración, el entorno y la actitud del usuario (Brands, Sproule y Marshman, 1998). En este informe, se evalúa la evidencia para determinar la medida en que los efectos de la intoxicación por cannabis a corto plazo son posibles causas de lesiones, psicosis, conductas suicidas y efectos adversos en la salud física, como los accidentes cerebrovasculares o el síndrome coronario agudo (véase el recuadro 2.1).

2.1.6 Efectos a largo plazo del consumo de cannabis sobre la salud

Los efectos a largo plazo sobre la salud son los que surgen a raíz del consumo habitual de cannabis —especialmente el consumo diario— durante meses, años o decenios. El período transcurrido entre el inicio del consumo habitual de cannabis y la aparición de efectos a largo plazo sobre la salud puede oscilar entre varios años y decenios.

En este informe se evalúa la evidencia acerca de si el consumo de cannabis a largo plazo es una causa que contribuye a los siguientes resultados en materia de salud: dependencia, deterioro cognitivo, trastornos mentales (psicosis, depresión, ansiedad y conducta suicida) y efectos adversos sobre la salud física, como enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cánceres respiratorios y de otro tipo. Se puede encontrar más información en los capítulos 6 y 7 de este informe.

2.1.7 Enfoque para hacer deducciones causales

En este informe, se utilizaron los criterios que se indican en el recuadro 2.2 para juzgar la evidencia sobre los efectos adversos del consumo de cannabis en la salud (Hall y Pacula, 2010). Cabe reconocer la importante contribución de Hill (1965) en su artículo "The environment and disease: association or causation?" [el entorno y la enfermedad: ¿asociación o causalidad?].

El primer criterio requiere evidencia de una asociación entre el consumo de cannabis y el resultado en materia de salud. Esta evidencia puede proceder de estudios de experimentación en animales, estudios de laboratorio en seres humanos, estudios de casos y testigos, y estudios epidemiológicos longitudinales prospectivos. A medida que se encuentra de manera sistemática cada vez más evidencia de una asociación en diversos tipos de estudios de investigación, aumenta la confianza en la existencia de tal asociación.

El segundo requisito es evidencia que haga que la causalidad inversa sea una explicación inverosímil de dicha asociación. Necesitamos descartar la posibilidad de que el consumo de cannabis sea una consecuencia de un desenlace en materia de salud en lugar de ser su causa. Esto último podría ocurrir, por ejemplo, si fuera más probable que las personas con depresión clínica, en comparación con las personas no deprimidas, consumieran cannabis como forma de automedicación. Este requisito puede satisfacerse mediante evidencia procedente de experimentos (cuando son éticamente aceptables) y de estudios prospectivos (cuando los experimentos no son éticamente aceptables). Cualquiera de los dos tipos de estudio puede mostrar si el cannabis se utilizó antes de que se desarrollara el desenlace en materia de salud.

El tercer requisito es el más difícil de satisfacer, puesto que requiere contar con evidencia de que la asociación no se puede explicar por otros factores no controlados o no determinados que aumenten la probabilidad de que las personas consuman cannabis y también desarrollen el desenlace en materia de salud que supuestamente causa el consumo de cannabis. La dificultad estriba en que quienes consumen cannabis (sobre todo quienes lo hacen habitualmente) difieren de quienes no son consumidores en varios aspectos (aparte del consumo de cannabis), y estas diferencias aumentan los riesgos de los consumidores de cannabis de presentar desenlaces adversos sociales y en materia de salud independientemente de su consumo de esta droga. Por ejemplo, es más probable que los consumidores de cannabis consuman alcohol, tabaco y otras drogas ilegales que las personas que no consumen cannabis (Kandel, 1993). También difieren de quienes no consumen cannabis en la adopción de riesgos, la impulsividad, la capacidad cognitiva y otras vías de aumento del riesgo de presentar resultados adversos en materia de salud, como accidentes, consumo de otras drogas ilegales o desempeño escolar insuficiente (Fergusson, Boden y Horwood, 2015). Estas diferencias pueden hacer que sea difícil comprobar si los resultados adversos en materia de salud que se registran con mayor frecuencia en los consumidores habituales de cannabis están causados por el consumo de esta droga (Hall, 2015).

El método más común de tratar estas dificultades deductivas ha sido el análisis estadístico de datos procedentes de estudios prospectivos para controlar los efectos de posibles variables de confusión, como el consumo de otras drogas y las características personales, respecto a las cuales los consumidores de cannabis difieren de quienes no lo consumen (Hall, 2015). Las principales limitaciones de este enfoque son que no todos los estudios han medido todos los posibles factores de confusión y, cuando lo han hecho, estas variables se han medido con errores, lo que impide que los análisis controlen completamente los efectos de dichas variables. Es posible también que existan factores que no se han determinado de los que no tenemos conocimiento y que, por lo tanto, no se han medido en estos estudios (Costello y Angold, 2011; Richmond *et al.*, 2014).

Se ha propuesto la aleatorización mendeliana como estrategia para superar esta limitación de los estudios epidemiológicos de observación (Davey Smith, 2011). Este método utiliza información genotípica para aproximarse al diseño de un ensayo aleatorizado comparativo de los efectos de la exposición a través del consumo del cannabis (Richmond *et al.*, 2014). Este enfoque no se ha aplicado para estudiar los efectos del cannabis en la salud, dado que los estudios genéticos todavía no han identificado genotipos comunes que se asocien al consumo del cannabis pero no se asocien a los resultados en materia de salud en estudio (Kendler *et al.*, 2012).

3. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CANNABIS, LOS TRASTORNOS ASOCIADOS Y SU TRATAMIENTO

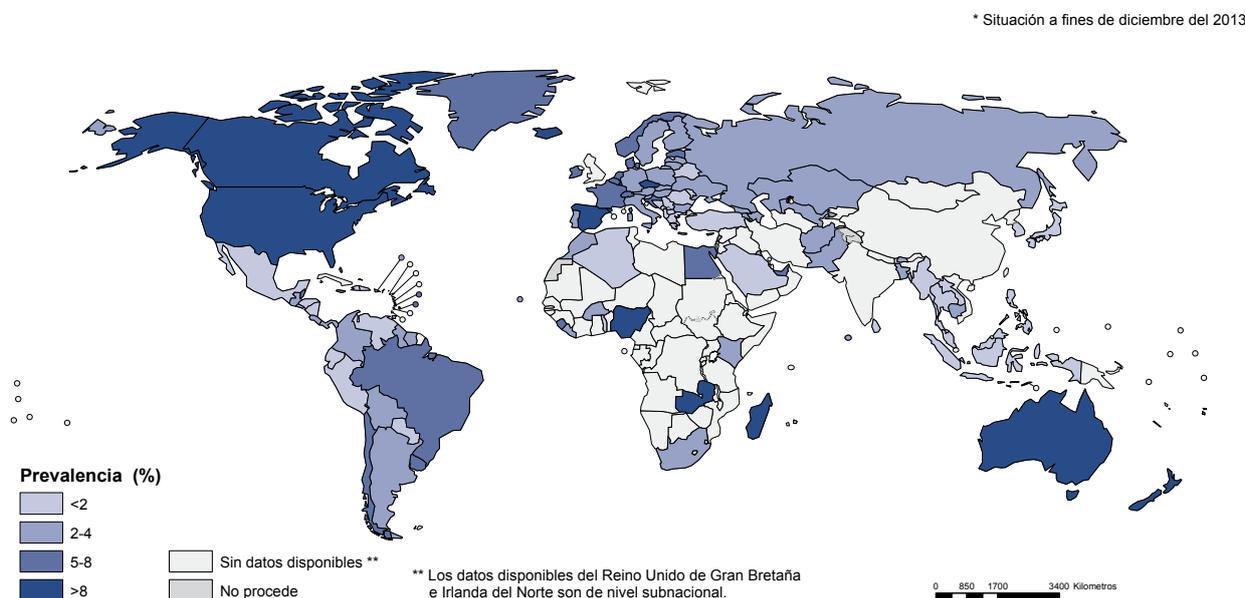
3.1 ¿Qué sabemos?

3.1.1 Prevalencia del consumo de cannabis

3.1.1.1 Datos mundiales y regionales

El cannabis es la droga ilegal más utilizada en todo el mundo (UNODC, 2015; OMS, 2010). El Informe Mundial sobre las Drogas de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) del 2015 muestra que la mayor prevalencia corresponde al África central y occidental, América del Norte y Oceanía (véase en la figura 3.1). El estudio sobre la carga mundial de enfermedad muestra que las mayores tasas de consumo ajustadas según la edad corresponden a Australasia y América del Norte, aunque una proporción importante de personas que consumen cannabis viven en el sur y el este de Asia, seguida por América del Norte. Históricamente, el consumo y el cultivo de cannabis han sido frecuentes en África, Europa central, el sur de Asia y China desde épocas prehistóricas.

FIGURA 3.1. PREVALENCIA ANUAL DEL CONSUMO DE CANNABIS EN LA POBLACIÓN DE 15 A 64 AÑOS



Fuente: UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas, 2015. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito; 2015.

Hoy en día, todavía persiste una amplia variación de la prevalencia registrada de consumo de cannabis dentro de las regiones de la OMS. Esto refleja en parte las dificultades para obtener datos comparables sobre el consumo de drogas ilegales. Algunos países no hacen encuestas sobre el consumo de drogas, otros las llevan a cabo anualmente y otros con menor frecuencia. En lo que respecta a las encuestas realizadas, existen variaciones entre los países en la evaluación de la frecuencia de consumo, y los grupos etarios se dividen de

distinta manera o difieren en cuanto a los entornos donde se ha encuestado a adolescentes y adultos jóvenes (por ejemplo, escuelas u hogares).

No obstante, existen datos relativamente buenos sobre la prevalencia en algunas partes del mundo. Por ejemplo, en la Región de Europa de la OMS, se calcula que 14,6 millones de europeos jóvenes (de 15 a 34 años de edad), o 11,7% de este grupo etario, consumieron cannabis en el último año, y que 8,8 millones de ellos tenían edades comprendidas entre 15 y 24 años (15,2% de este grupo etario) (OEDT, 2015a). Los niveles de consumo a lo largo de la vida difieren considerablemente entre los países, oscilando entre aproximadamente un tercio de los adultos en Dinamarca, Francia y el Reino Unido, a 8% o menos de 1 de cada 10 en Bulgaria, Rumania y Turquía. El consumo en el último año en este grupo etario osciló entre 0,4% y 22,1%.

La hierba de cannabis se está popularizando en muchos países de la Unión Europea, una tendencia impulsada por la producción interna.

En los Estados Unidos, el porcentaje de personas de 12 años o más que son consumidores de drogas ilegales (8,4%) aumentó cada año entre el 2002 y el 2013 (SAMHSA, 2014). El porcentaje registrado en el 2014, mayor que en años anteriores, parece reflejar las tendencias en el consumo de cannabis.

Es difícil medir la prevalencia del consumo de cannabis y es incluso más difícil medir cuánto cannabis, y de qué potencia, suelen utilizar las personas que lo consumen a diario o con menor frecuencia (Hall, 2015). No existen determinaciones normalizadas de la cantidad consumida, ni se conoce el contenido medio de THC del cannabis en la mayoría de los países y las regiones. En estudios epidemiológicos se ha utilizado el consumo diario o casi diario de cannabis como una determinación aproximada del consumo intenso.

En los países de ingresos altos, como los Estados Unidos, por lo general se comienza a consumir cannabis entre los 15 y los 19 años. El consumo más intenso tiene lugar a comienzos de los 20 años y va disminuyendo hacia fines de los 20 años y comienzos de los 30 años. Aproximadamente 10% de las personas que consumen cannabis se convierten en consumidores de la droga a diario y otro 20% a 30% la consumen semanalmente.

3.1.1.2 Ejemplos de países

La mayoría de los datos sobre las características del consumo de cannabis y sus consecuencias para la salud se han obtenido en países de ingresos altos de Europa, América del Norte y Oceanía. El primer estudio sistemático del consumo del cannabis fue el de la Indian Hemp Commission en 1894 y las primeras descripciones de psicosis inducidas por cannabis fueron las de Chopra (Chopra, Chopra y Chopra, 1942). En la reunión de expertos de la OMS sobre cannabis celebrada en Estocolmo en abril del 2015, diversos expertos presentaron datos sobre prevalencia nacionales y regionales. Los siguientes ejemplos proceden de países que cuentan con datos sobre la prevalencia y las características del consumo de cannabis que se presentaron en la reunión de Estocolmo.

Brasil

La prevalencia en Brasil de consumo en los 12 últimos meses es de 2,5% en los adultos y de 3,5% en los adolescentes; estas tasas son similares a las de otros países latinoamericanos (UNIAD/INPAD, 2012). El consumo a lo largo de la vida fue de 4,3% en los adolescentes y de 6,8% en los adultos (UNIAD/INPAD, 2012). En la encuesta escolar nacional, 7,3% de los estudiantes refirieron haber consumido drogas ilegales al menos una vez en la vida (Horta *et al.*, 2014). Las mayores tasas de consumo de cannabis correspondieron a los varones jóvenes solteros, los adultos desempleados, los adultos con ingresos mayores y las personas que vivían en grandes ciudades (Jungerman *et al.*, 2009).

Chile y países vecinos

Chile tiene una de las mayores tasas de consumo de cannabis en Latinoamérica. Hasta hace poco, la prevalencia en Chile era inferior a la de Uruguay y nunca superó el 6% de la población general en lo que respecta al consumo en el último año. El consumo en el último año en la población general ha aumentado hasta alcanzar un valor de 11,3% (SENDA, 2015). Desde el 2011, la prevalencia de consumo ha aumentado significativamente en Chile, y 30,6% de los estudiantes entrevistados en las encuestas escolares refirieron haber consumido en el último año (Castillo-Carniglia, 2015; SENDA, 2014). Se produjo una tendencia similar en Uruguay, donde el consumo de cannabis en la población general aumentó desde 1,4% hasta 8,3% en 10 años. Por el contrario, Perú tiene la menor prevalencia de consumo en el último año de la Región, de aproximadamente 1% (CICAD/OEA, 2015).

En Chile y otros países latinoamericanos, la forma más habitual de consumo es la hierba de cannabis, pero una tercera parte del mercado de cannabis chileno es de “marihuana prensada”. Se trata de hojas de planta de cannabis desecadas, que se prensan junto con diversos componentes no identificados, como pegamento, miel y tabaco; esta forma procede principalmente de Paraguay (SENDA, 2013).

Kenya

En Kenya se denomina *bhang* al cannabis, que se prepara a partir de las hojas y los tallos de la planta. Con frecuencia se fuma, en forma de polvo, o se consume como bebida. Crece fácilmente en la zona del monte Kenya y es fácil de conseguir (NACADA, 2007). En la evaluación rápida del abuso de sustancias psicoactivas que realizó en el 2012 la Autoridad Nacional para la Campaña contra el Abuso de Alcohol y Drogas (National Authority for the Campaign Against Alcohol and Drug Abuse [NACADA]) se encontró que el consumo de *bhang* era más frecuente en los habitantes de ciudades, las personas desempleadas y los varones. El consumo ha disminuido desde el 2007 en la población general (el consumo en alguna ocasión a lo largo de la vida fue de 6,5% en el 2007 y disminuyó hasta un valor de 5,4% en el 2012), pero ha aumentado en el grupo etario de 10 a 14 años (desde 0,3% en el 2007 a 1,1% en el 2012). Aunque es más probable que los jóvenes y adultos de zonas urbanas consuman *bhang*, el consumo en las zonas rurales ha aumentado (NACADA, 2012). En la categoría etaria de 15 a 24 años, 1,5% de las personas consumen actualmente *bhang*. Como ocurre en países de ingresos mayores, el consumo más frecuente de cannabis se registra en las personas de 18 a 25 años y disminuye drásticamente a mediados de los treinta años (NACADA, 2012).

Marruecos

Según las encuestas domiciliarias realizadas en Marruecos en el 2004-2005, la prevalencia de consumo de cannabis en el último mes había sido de 4% (Kadri *et al.*, 2010). En el 2013, los resultados de la encuesta MEDSPAD (Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) mostraron que, en los estudiantes de secundaria de 15 a 17 años de edad, el consumo de cannabis a lo largo de la vida era de 9,5% en los varones y de 2,1% en las mujeres, y que el consumo durante el último mes era de 5,8% y 0,6%, respectivamente. El consumo de cannabis aumentó con la edad y fue constantemente superior en los hombres que en las mujeres. La media de la edad de inicio del consumo en la muestra de la encuesta MEDSPAD del 2013 fue de 14,9 años (El Omari y Toufiq, 2015).

Sudáfrica

La encuesta nacional sobre comportamientos de riesgo de los jóvenes (National Survey of Youth Risk Behaviour) indica que 12,8% de los estudiantes sudafricanos de los grados 8 a 10 (de 13 a 15 años) han consumido cannabis y que 9,2% lo hicieron en el último mes (Bhana, 2015). En un estudio realizado en jóvenes de los grados 8 a 10 de Western Cape (Sudáfrica), el consumo a largo de la vida fue de 23,6%. En el estudio South African Stress and Health (SASH) se entrevistó, mediante una encuesta domiciliaria, a más de 4000 adultos de 18 años de edad en adelante, y se encontró que el consumo a lo largo de toda vida era de 8,4%. En todos los estudios resumidos por Bhana (2015), la probabilidad de consumo fue mayor en los hombres que en las mujeres y en los habitantes de zonas urbanas más que en los de zonas que no son urbanas.

3.1.2 Prevalencia de trastornos por consumo de cannabis

El consumo nocivo de cannabis y la dependencia del cannabis son los trastornos más frecuentes por consumo de drogas en las encuestas epidemiológicas realizadas en Australia, Canadá y los Estados Unidos. Se calcula que los trastornos por consumo de cannabis afectan del 1% al 2% de los adultos en el último año y del 4% al 8% de los adultos a lo largo de la vida (Hall y Pacula, 2010; Anthony, 2006). A principios de la década de 1990 se estimó que el riesgo de desarrollar dependencia en las personas que alguna vez habían consumido cannabis era de 9% en los Estados Unidos (Anthony, 2006), en comparación con 32% con la nicotina, 23% con la heroína, 17% con la cocaína, 15% con el alcohol y 11% con los estimulantes (Anthony, Warner y Kessler, 1994).

En todo el mundo, hay aproximadamente 13,1 millones de personas dependientes del cannabis (Degenhardt *et al.*, 2013). La prevalencia mundial de dependencia del cannabis en la población general es inferior a 0,5%, pero existen variaciones considerables, con prevalencias superiores en los países de ingresos altos, donde algunos de los estudios más recientes muestran tasas más elevadas, de 1% a 2% (NIH, 2012).

Según el estudio Global Burden of Disease (Degenhardt *et al.*, 2013), las tasas de prevalencia de dependencia del cannabis son mayores en los hombres (0,23% [IC de 95%: 0,20; 0,27%]) que en las mujeres (0,14% [IC de 95%: 0,12; 0,16%]). Las mujeres presentan una progresión acelerada hacia trastornos por consumo de cannabis después del primer consumo, y tienen más problemas clínicos adversos que los hombres (Cooper y Haney, 2014). La prevalencia alcanza valores máximos en el grupo etario de 20 a 24 años —de 0,4% a 3,4% en los hombres y de 0,2% a 1,9% en las mujeres en todas las regiones— y, posteriormente, decrece de forma continua con la edad. Existen algunos indicios de que la prevalencia de la dependencia del cannabis aumentó en todo el mundo entre el 2001 y el 2010 (Degenhardt *et al.*, 2013).

Estados Unidos es uno de los pocos países que han recopilado datos epidemiológicos sobre la prevalencia de los trastornos por consumo de cannabis de forma constante a lo largo del tiempo. La prevalencia de trastornos por consumo de cannabis aumentó en este país entre los años 1991-1992 y 2001-2002 (Compton *et al.*, 2004), mientras que la prevalencia de consumo de cannabis se mantuvo estable. La prevalencia de consumo de cannabis aumentó más del doble entre el 2001-2002 y el 2012-2013; durante este período se produjo un gran aumento de la prevalencia de trastornos por consumo de cannabis. La prevalencia en el último año de trastornos por consumo de cannabis según el DSM-IV fue de 1,5% (error estándar [EE]: 0,08) en el 2001-2002 y de 2,9% (EE: 0,13) en el 2012-2013 ($P < 0,05$). Aunque no todos los consumidores de cannabis presentan problemas, casi 3 de cada 10 refirieron un trastorno por consumo de cannabis en el 2012-2013. Puesto que el riesgo de estos trastornos no aumentó entre los consumidores, el incremento de la prevalencia de trastornos por consumo de cannabis se debió a un aumento de la prevalencia de consumidores en la población adulta de los Estados Unidos. Con pocas excepciones, los aumentos de la prevalencia de trastornos por consumo de cannabis entre el 2001-2002 y el 2012-2013 también fueron estadísticamente significativos ($P < 0,05$) en los diferentes subgrupos demográficos (Hasin *et al.*, 2015).

Las estimaciones combinadas indican que la tasa de remisión de la dependencia del cannabis es de 17% por año (Calabria *et al.*, 2010).

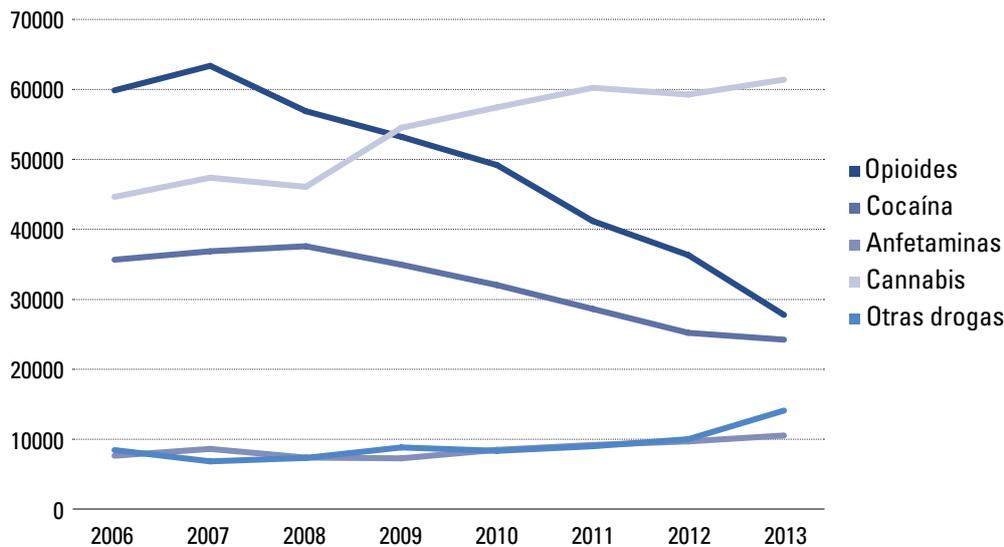
3.1.3 Tendencias en el tratamiento

Según datos de la OMS, 16% de los países incluidos en la reciente encuesta ATLAS (Atlas 2015, en prensa) indicaron que el consumo de cannabis es el principal motivo para buscar tratamiento para el abuso de sustancias psicoactivas. Esto hace que el cannabis ocupe el segundo lugar después del alcohol como razón para el inicio del tratamiento.

El número de personas que buscan tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis y afecciones asociadas ha aumentado desde la década de 1990 en muchos países desarrollados y en algunos países en desarrollo. El cannabis es actualmente la droga más preocupante en una proporción significativa de episodios de tratamiento en las regiones de la UNODC de África, Oceanía, los Estados Unidos y la Unión Europea (UNODC, 2015). El número de consumidores de cannabis que buscan ayuda ha aumentado en los dos últimos decenios en Australia, Europa y los Estados Unidos (OEDT, 2015a; Roxburgh *et al.*, 2010; OMS, 2010).

El consumo generalizado de cannabis en la Unión Europea y el aumento del consumo de esta droga en los últimos años se reflejan en la gran cantidad de consumidores de cannabis que actualmente buscan tratamiento en Europa (figura 3.2). En el 2012, 110 000 de las personas que iniciaron tratamiento especializado de la dependencia de drogas en la Unión Europea refirieron que el cannabis era la droga principal para la que habían buscado tratamiento. El cannabis ocupa el segundo lugar entre las drogas identificadas con mayor frecuencia como droga primaria para las cuales se solicita tratamiento, tanto en régimen de internamiento (18% de los clientes) como en ambulatorios (26% de los clientes) (OEDT, 2015b). Por ejemplo, en el 2011, el cannabis fue en los Países Bajos la principal droga problema del 48% de las personas que iniciaron un tratamiento de la drogodependencia y del 58% de los que iniciaron un tratamiento de la dependencia de drogas por primera vez (OEDT, 2014). No se sabe con certeza qué parte de la mayor demanda de tratamiento puede estar relacionada con el consumo de productos de cannabis con mayor contenido de THC en, por ejemplo, los Países Bajos y los Estados Unidos (Hall, 2015).

FIGURA 3.2. NUEVOS CLIENTES QUE COMIENZAN EL TRATAMIENTO, SEGUN LA DROGA PRINCIPAL, 2006-2013



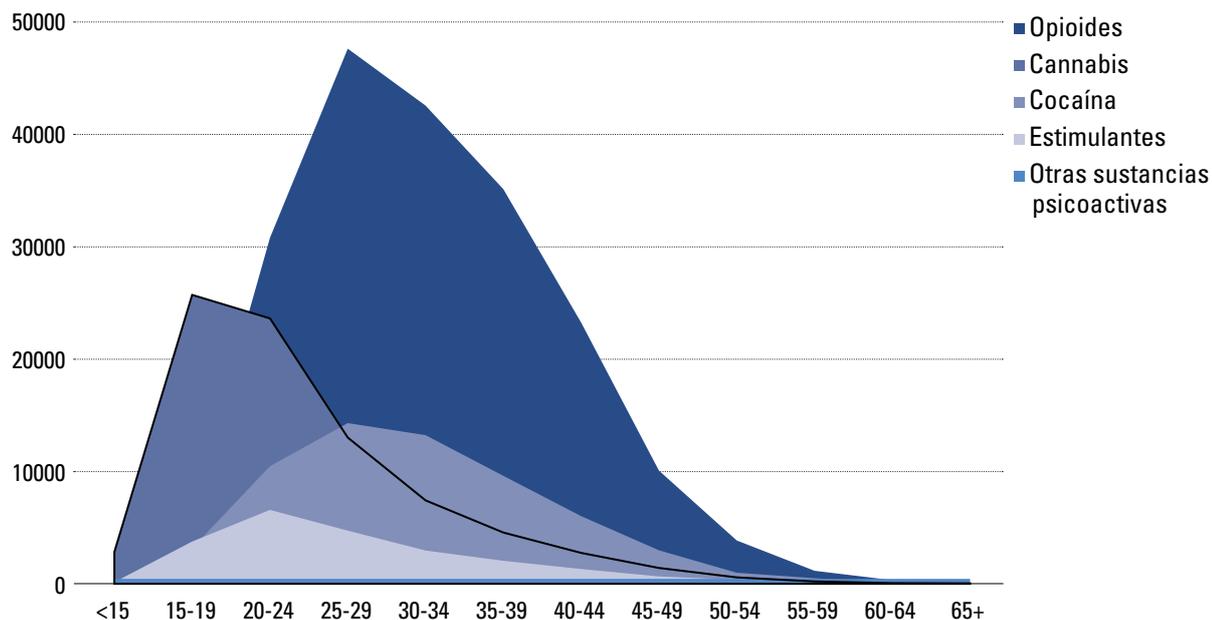
Fuente: OEDT. Boletín estadístico. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2015 (<http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado el 16 de febrero del 2016).

Los departamentos de urgencias notificaron que, del 2004 al 2011, aumentó sustancialmente la implicación del cannabis —solo o en combinación con otras drogas— en los casos tratados. Así pues, el cannabis representa 36% del consumo de drogas ilegales mencionado en los Estados Unidos, y 31% del señalado en un departamento de urgencias de una zona urbana de Suiza (SAMHSA, 2011; Liakoni *et al.*, 2015). En un consorcio de 16 centros centinela de Europa que notificaron la asistencia a departamentos de urgencias debido a toxicidad aguda por drogas, el cannabis ocupó el tercer lugar después de la heroína y la cocaína (Dines *et al.*, 2015b). También se ha referido que el cannabis constituye una pequeña pero creciente carga en los servicios de urgencias de Australia (Kaar *et al.*, 2015). Algunos datos obtenidos en los Estados Unidos y la Unión Europea indican que los síntomas físicos agudos, la ansiedad y, en ocasiones, los síntomas psicóticos inducidos por el cannabis son una de las razones por las que los consumidores de drogas ilegales acuden a los departamentos de urgencias hospitalarios (Dines *et al.*, 2015a; Liakoni *et al.*, 2015; SAMHSA, 2009; Davis *et al.*, 2015).

En algunos países, es también probable que la aceptación del tratamiento esté influida por la mayor disponibilidad y diversidad de opciones terapéuticas para los consumidores de cannabis, así como el mayor reconocimiento por parte de los prestadores de servicios de la necesidad de abordar los problemas relacionados con el consumo de esta droga.

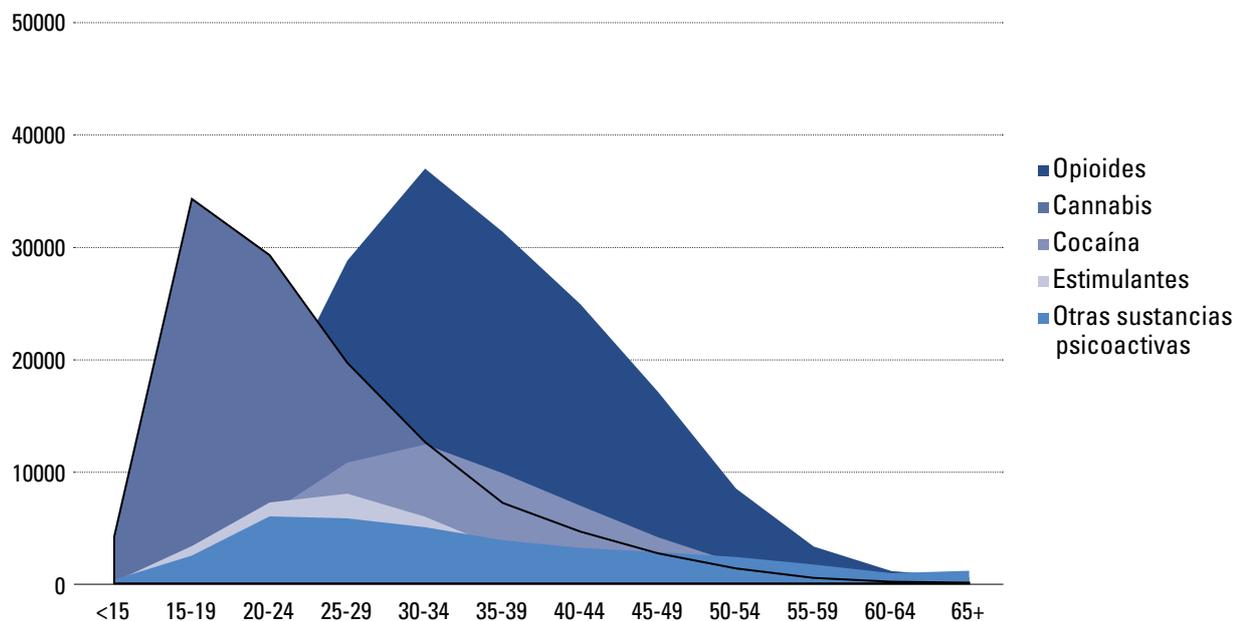
También ha variado algo el patrón de edad de las personas que buscan tratamiento según la principal droga que consumen. Las figuras 3.3 y 3.4, que se basan en datos de 26 países europeos, muestran el patrón de edad de los clientes que iniciaron tratamiento según la droga principal, en el 2006 y el 2013.

FIGURA 3.3. PATRON DE EDAD DE LOS CLIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO, SEGUN LA DROGA PRINCIPAL, 2006



Fuente: OEDT. Informe Europeo sobre Drogas 2015: Tendencias y novedades [en línea]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2015 (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, consultado el 5 de septiembre del 2015); y OEDT. Boletín estadístico. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2015 (<http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado el 16 de febrero del 2016).

FIGURA 3.4. ESTRUCTURA ETARIA DE LOS CLIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO, SEGÚN LA DROGA PRINCIPAL, 2013



Fuente: OEDT. Informe Europeo sobre Drogas 2015: Tendencias y novedades [en línea]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2015 (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, consultado el 5 de septiembre del 2015); y OEDT. Boletín estadístico. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2015 (<http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado el 16 de febrero del 2016).

Las consecuencias adversas sociales y sobre la salud del consumo del cannabis referidas por consumidores de esta droga que buscan tratamiento de la dependencia parecen ser menos graves que las referidas por personas dependientes del alcohol o de los opioides (Hall y Pacula, 2010; Degenhardt y Hall, 2012). Sin embargo, las tasas de recuperación de la dependencia del cannabis entre los consumidores que buscan tratamiento son similares a las de quienes reciben tratamiento para la dependencia alcohólica (Flórez-Salamanca *et al.*, 2013).

3.1.4 Áreas que requieren más investigación

- Se necesitan datos mundiales sobre la frecuencia del consumo de cannabis (más de una vez al día, una vez al día, casi a diario, cada semana, etcétera) y de la prevalencia de las consecuencias sociales y para la salud.
- También se necesitan datos sobre las dosis típicas de THC y de otros cannabinoides (por ejemplo, cannabidiol [CBD]) que reciben los consumidores dependiendo de los diferentes modos de consumo (cannabis fumado, vaporizado, ingerido). Los datos sobre las tendencias de la potencia del cannabis a lo largo del tiempo y su repercusión en la salud (por ejemplo, cognición, psicosis, accidentes, motivación, menciones en servicios de urgencias, trastornos por consumo de cannabis) son escasos.
- La mayoría de las investigaciones epidemiológicas sobre el cannabis se han centrado en los fumadores de esta droga en un pequeño número de países de ingresos altos. Es preciso hacer más investigaciones sobre el consumo de cannabis en países de ingresos bajos y medianos.
- Es necesario realizar evaluaciones a escala mundial de la relación entre el consumo de cannabis y el de otras drogas.
- Con frecuencia se mezclan el cannabis y el tabaco, y se necesitan más datos procedentes de estudios adecuadamente diseñados sobre la prevalencia y las consecuencias para la salud en relación con los siguientes aspectos:
 - el cannabis fumado solo;
 - las diferentes vías de administración del cannabis;
 - la posibilidad de más riesgos para la salud debido al consumo de cannabis junto con tabaco;
 - el THC y otros preparados de cannabis, incluida la marihuana prensada, en diferentes partes del mundo (por ejemplo, en países latinoamericanos y en diferentes períodos).
- La mayoría de los estudios sobre los factores de riesgo y de protección del consumo del cannabis se han realizado en un pequeño número de países de ingresos altos. Existe cierta incertidumbre acerca de si se encuentran los mismos factores de riesgo en países de ingresos bajos y medianos.
- Faltan datos a escala mundial sobre las tendencias de la prevalencia del consumo nocivo de cannabis y de la dependencia del cannabis (trastornos por consumo de cannabis).

4. NEUROBIOLOGÍA DEL CONSUMO DE CANNABIS

4.1 ¿Qué sabemos?

4.1.1 Los componentes psicoactivos y la neurobiología del consumo de cannabis

El principal componente psicoactivo de *Cannabis sativa*, el THC (Iversen, 2012), actúa en receptores específicos del encéfalo. Estos receptores también responden a cannabinoides naturales (conocidos como cannabinoides endógenos o endocannabinoides), como la anandamida (Iversen, 2012). Los endocannabinoides regulan las acciones de los neurotransmisores que desempeñan funciones en la cognición, la emoción y la memoria en el ser humano y los animales (Cascio y Pertwee, 2012).

Se han identificado dos tipos de receptores de cannabinoides en los que actúa el THC: receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB1) y de tipo 2 (CB2). Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el encéfalo, donde se concentran principalmente en regiones que intervienen en la memoria (hipocampo), las respuestas emocionales (amígdala), la cognición (corteza cerebral), la motivación (prosencéfalo límbico) y la coordinación motora (cerebelo) (Hu y Mackie, 2015; Iversen, 2012). Los receptores CB2 se encuentran principalmente en el organismo, donde parecen desempeñar un papel en la regulación del sistema inmunitario (Iversen, 2012) y tienen muchas otras funciones, incluidas sus acciones en el tubo digestivo, el hígado, el corazón, los músculos, la piel y los órganos reproductores (Madrás, 2015). Los receptores CB1 desempeñan una función clave en los efectos psicoactivos del cannabis. Los fármacos que bloquean las acciones de los receptores CB1 bloquean el efecto psicoactivo del cannabis en el ser humano y hacen que los animales dejen de autoadministrarse cannabis (Huestis *et al.*, 2001; Iversen, 2012).

Las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa del cerebro contienen tanto receptores CB1 como CB2. Los estudios realizados en animales y seres humanos indican que estos receptores responden al THC aumentando la liberación de dopamina, lo que probablemente explica los efectos euforizantes del cannabis. El THC produce una menor liberación de dopamina que la cocaína o las metanfetaminas, pero es más rápida con el cannabis, dado que este normalmente se fuma (Volkow, 2015). El THC puede detectarse en el plasma en un plazo de segundos después de fumar cannabis y tiene una vida media de dos horas. Las concentraciones plasmáticas máximas de THC son de aproximadamente 100 µg/l después de fumar entre 10 a 15 mg de cannabis en un período de 5 a 7 minutos. El THC es muy lipófilo y se distribuye por todo el organismo (Moffatt, Osselton y Widdop, 2004).

La dopamina participa en el control de la cognición, la atención, la emocionalidad y la motivación (Bloomfield *et al.*, 2014). El cannabis altera la percepción del tiempo y la coordinación al actuar en los receptores de cannabinoides de los ganglios basales, la corteza frontal y el cerebelo, que son regiones encefálicas que intervienen en el control motor y la memoria. El cannabis también afecta a la función psicomotora. Altera el movimiento y la coordinación, la manipulación y la destreza, la habilidad, la fuerza y la velocidad. La evidencia indica que haber fumado recientemente o tener una concentración sanguínea de THC de 25 ng/ml se asocia a un deterioro importante de la capacidad de conducir, sobre todo en los fumadores esporádicos (Hartman y Huestis, 2013). Los efectos del cannabis sobre el cerebelo probablemente explican la alteración de la capacidad de conducir producida por el cannabis (Volkow *et al.*, 2014a), que se describe detalladamente en la sección 5.1. Estudios realizados en animales y en seres humanos muestran que las funciones cognitivas y psicomotoras resultan directamente alteradas tras consumir cannabis (Iversen, 2012) y que estas alteraciones pueden persistir durante varios días después del consumo (Crean, Crane y Mason, 2011; Volkow *et al.*, 2014a).

4.1.2 Neurobiología del consumo de cannabis a largo plazo

El consumo diario de cannabis durante años y decenios parece producir alteraciones persistentes de la memoria y la cognición, sobre todo cuando este consumo comienza en la adolescencia (Meier *et al.*, 2012; Volkow *et al.*, 2014a). La neurobiología del sistema cannabinoide indica que estos efectos pueden surgir porque el consumo crónico de THC reduce el número de receptores CB1 (es decir, los "regula a la baja") en regiones cerebrales que intervienen en la memoria y la cognición (Iversen, 2012). Estudios experimentales indican que los animales expuestos al THC durante la pubertad pueden ser más vulnerables a estos efectos del cannabis (Schneider, 2012).

En estudios de diagnóstico por imágenes encefálicas en los que se comparó a escolares que eran consumidores habituales de cannabis a largo plazo y escolares que no eran consumidores, se observó característicamente en los primeros peores resultados cognitivos y grandes disminuciones de la perfusión en las tomografías por emisión de positrones (SPECT) (Mena *et al.*, 2013). Estos cambios pueden explicar en parte los menores logros educativos y menores grados formativos alcanzados por los consumidores crónicos de cannabis (Volkow *et al.*, 2014a) y se comentan detalladamente en la sección 6.1.2.

En estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) se han encontrado diferencias estructurales entre los cerebros de adultos consumidores crónicos de cannabis y los de adultos de referencia no consumidores de cannabis. Pueden observarse cambios en la sustancia gris y la sustancia blanca, en mediciones encefálicas globales (Batalla *et al.*, 2013), y en la conectividad (Lopez-Larson, Rogowska y Yurgelun-Todd, 2015). Se han observado anomalías encefálicas en zonas ricas en CB1 implicadas en funciones cognitivas. Por otra parte, se ha encontrado una reducción del volumen del hipocampo en estudios de neurodiagnóstico por imágenes (Ashtari *et al.*, 2011; Cousijn *et al.*, 2012; Matochik *et al.*, 2005; Yücel *et al.*, 2008). En algunos estudios, estas reducciones persisten después de la abstinencia (Ashtari *et al.*, 2011) y se han asociado a una alteración de la memoria (Lorenzetti *et al.*, 2015). En los estudios de neurodiagnóstico por imágenes también se ha observado una reducción del volumen de la amígdala, el cerebelo y la corteza frontal en consumidores crónicos de cannabis (Batalla *et al.*, 2013; Yücel *et al.*, 2008). En una gran población de estudio (1574 participantes), en la que se midió el grosor cortical mediante RMN, se encontró una asociación entre el consumo de cannabis al principio de la adolescencia y la reducción del grosor cortical en participantes de sexo masculino con una puntuación de riesgo poligénico alta. Los adultos que han fumado cannabis desde la adolescencia muestran una reducción de la conectividad neuronal en las zonas prefrontales encargadas del funcionamiento ejecutivo y de control inhibitor, así como en las redes subcorticales que son responsables de los hábitos y las rutinas (Volkow *et al.*, 2014a). El precúneo —un lobulillo implicado en la integración de diversas funciones cerebrales, como la conciencia y el estado de alerta— está particularmente afectado en quienes consumen frecuentemente cannabis. El consumo de cannabis a largo plazo es peligroso para la sustancia blanca del cerebro en desarrollo; existe evidencia del daño de la conectividad axonal en tres fascículos: el hipocampo (fimbria derecha), el esplenio del cuerpo calloso y las fibras comisurales (que conectan los hemisferios cerebrales). El daño fue mayor cuando el inicio del consumo regular de cannabis tuvo lugar a una edad más temprana (Volkow *et al.*, 2014a).

La fimbria es una parte del hipocampo que interviene en el aprendizaje y la memoria (Zalesky *et al.*, 2012). Estos datos concuerdan con la observación de que la alteración de la memoria es una queja habitual de los consumidores de cannabis que buscan tratamiento (Hall, 2015). Se ha señalado que después de la abstinencia a largo plazo se produce una recuperación de la conectividad del hipocampo (Yücel *et al.*, 2016). En adolescentes con un consumo importante de cannabis, se observaron patrones atípicos de conectividad funcional orbitofrontal en redes implicadas en la atención y la función ejecutiva, funciones motoras y el sistema de recompensa. Estas anomalías pueden reflejarse en una insuficiente capacidad de toma de decisiones y un aumento de la impulsividad (Lopez-Larson, Rogowska y Yurgelun-Todd, 2015). También se ha demostrado que el consumo crónico de cannabis reduce la capacidad del cerebro de sintetizar o liberar dopamina (Bloomfield *et al.*, 2014), lo que puede explicar por qué los consumidores de cannabis tienen mayores puntuaciones en la evaluación de la emocionalidad negativa (Volkow *et al.*, 2014b).

4.1.3 Neurobiología de la exposición prenatal al cannabis

El consumo de múltiples drogas hace difícil estudiar los efectos del cannabis en el desarrollo infantil, dado que los efectos de otras drogas, tanto ilegales como legales, pueden influir en los resultados de los estudios. En un gran estudio multicéntrico en el que participaron más de 10 000 embarazadas, se observó que el consumo de múltiples drogas era frecuente en las mujeres consumidoras de drogas. Específicamente, encontraron que 93% de todas las mujeres que consumieron, por ejemplo, cocaína u opiáceos durante el embarazo también consumieron alcohol, tabaco o cannabis (Konijnenberg, 2015).

No obstante, la evidencia acumulada indica que la exposición prenatal al cannabis puede interferir en el desarrollo y la maduración normal del cerebro. En los niños con exposición intrauterina al cannabis se observaron alteraciones de la atención, el aprendizaje y la memoria, impulsividad y problemas conductuales, así como una mayor probabilidad de consumo de cannabis al madurar (Sonon *et al.*, 2015; Noland *et al.*, 2005; Goldschmidt, Day y Richardson, 2000; Goldschmidt *et al.*, 2004; Goldschmidt *et al.*, 2008; Day, Leech y Goldschmidt, 2011).

En estudios en animales, se observa que la exposición prenatal al THC puede hacer que el sistema de recompensa del cerebro sea más sensible a los efectos de otras drogas (DiNieri y Hurd, 2012). La investigación en seres humanos ha indicado que la exposición intrauterina al cannabis puede alterar la regulación del sistema dopamínico mesolímbico en los niños de ambos sexos (DiNieri *et al.*, 2011). Los expuestos prenatalmente al cannabis también tienen mayores tasas de alteraciones neuroconductuales y cognitivas (Tortoriello, 2014), lo que puede relacionarse con alteraciones en la formación de las conexiones axonales entre las neuronas durante el desarrollo fetal (Volkow, 2014a). Cabe señalar que es posible que los efectos negativos de la exposición prenatal a drogas no sean evidentes hasta etapas posteriores del desarrollo. Por consiguiente, es esencial hacer el seguimiento, hasta bien entrada la adolescencia, de los niños de ambos sexos expuestos al cannabis; en este aspecto, la investigación en el ser humano sigue siendo limitada, lo que contrasta con la investigación sobre la nicotina o el alcohol.

4.1.4 Neurobiología de los efectos del cannabis en la adolescencia

La evidencia acumulada muestra que el consumo importante y habitual de cannabis durante la adolescencia se asocia a resultados negativos más graves y persistentes que el consumo durante la edad adulta. Como se menciona en la sección 3.1.2, se ha calculado que el riesgo de dependencia es de 16% en las personas que comienzan a consumir cannabis en la adolescencia (Anthony, 2006) y de 33% a 50% en quienes consumen cannabis a diario (Van der Pol *et al.*, 2013).

El cerebro de los adolescentes parece ser más vulnerable al cannabis que el cerebro de los adultos, y el inicio temprano del consumo importante de cannabis parece alterar la trayectoria del desarrollo cerebral normal. Los adolescentes con un consumo importante o habitual de cannabis manifiestan una serie de déficits cognitivos, como afectación de la atención, el aprendizaje y la memoria, así como incapacidad para cambiar ideas o respuestas. Estos déficits son similares en los adultos, pero en los adolescentes es más probable que persistan, y pueden recuperarse solo tras períodos de abstinencia más prolongados (Fried, Watkinson y Gray, 2005). Quienes comienzan a consumir antes muestran una mayor afectación de los dominios cognitivos, incluidos el aprendizaje y la memoria, la atención y otras funciones ejecutivas (Pope *et al.*, 2003; Gruber *et al.*, 2012). El deterioro de la función ejecutiva se correlaciona con el inicio del consumo de cannabis durante la adolescencia (Pope *et al.*, 2003).

En un reciente estudio longitudinal a gran escala se realizó el seguimiento de una gran cohorte de personas desde la infancia hasta los 38 años de edad, y se evaluó el funcionamiento neuropsicológico en múltiples momentos de valoración. El estudio reveló que los adolescentes que consumieron cannabis semanalmente, o que presentaban un trastorno por consumo de cannabis antes de cumplir 18 años, presentaban un deterioro neuropsicológico mayor y una reducción del coeficiente intelectual (CI) más pronunciada que aquellos cuya dependencia del cannabis comenzó en la edad adulta (Meier *et al.*, 2012). Los resultados son coherentes con datos transversales obtenidos en poblaciones de adultos, y reafirman la conclusión de que es posible que la abstinencia mantenida no permita que se recupere la función cognitiva si el consumo comienza en la adolescencia. Un reanálisis posterior mostró que la disminución sostenida del CI no se debía a diferencias socioeconómicas (Moffitt *et al.*, 2013; Solowij *et al.*, 2011).

Como se indica en la sección 4.1.1, los receptores CB1 y CB2 se expresan en el encéfalo y los tejidos periféricos (Mackie, 2005). En el encéfalo, los receptores CB1 son los receptores acoplados a proteínas G que más abundan, e intervienen en la mayoría de los efectos psicoactivos del THC del cannabis, si no en todos. Los receptores CB2 del encéfalo también modulan la liberación de señales químicas implicadas principalmente en funciones del sistema inmunitario (por ejemplo, citocinas). En general, las pruebas de diagnóstico por imágenes cerebrales mostraron cambios de los cerebros de adolescentes y de adultos que comenzaron a consumir cannabis en la adolescencia (Lorenzetti *et al.*, 2013; Bossong *et al.*, 2014; Jacobus y Tapert, 2014). El consumo frecuente de cannabis se asocia a un menor tamaño de todo el cerebro y del hipocampo, a una reducción de la sustancia gris cortical y a un grosor cortical insular que varía de acuerdo con el nivel de consumo (Churchwell, Lopez-Larson y Yurgelun-Todd, 2010; Lopez-Larson *et al.*, 2011). En algunos estudios se han encontrado correlaciones entre los cambios encefálicos y las deficiencias en el aprendizaje y la memoria (Ashtari *et al.*, 2011). La edad de inicio del consumo de cannabis aparentemente no es tan importante como causa de la reducción del hipocampo como lo son la cantidad consumida o la frecuencia de consumo (Lorenzetti *et al.*, 2014). Las modificaciones del volumen cortical pueden preceder y predisponer a las personas al consumo de cannabis, pero esto es improbable en lo que respecta a las alteraciones del hipocampo (Cheetham *et al.*, 2012), que parece ser vulnerable al consumo intenso de cannabis, independientemente de la edad.

En estudios realizados en roedores se ha demostrado que la exposición a cannabinoides a largo plazo durante la adolescencia reduce la liberación de dopamina en las regiones del sistema de recompensa del cerebro (Pistis *et al.*, 2004; Schneider, 2012). Los efectos del consumo temprano de cannabis en las vías dopaminérgicas posiblemente pueden explicar, además de factores de riesgo ambientales, el papel del cannabis como “droga de iniciación” evidente, es decir, una droga cuyo consumo temprano aumenta el riesgo de consumo posterior de otras drogas ilegales (véase también la sección 6.1.3.2). El consumo temprano de alcohol y de nicotina también funciona como vía de iniciación para el consumo de cannabis, al preparar al cerebro para producir respuestas dopaminérgicas elevadas al cannabis y a otras drogas, si bien no pueden descartarse explicaciones alternativas basadas en la susceptibilidad general al comportamiento de consumo de drogas y la mayor accesibilidad de la marihuana (Volkow, 2014b).

4.1.5 Modificadores del riesgo: la interacción entre genética y ambiente

Los efectos agudos y a largo plazo del consumo de cannabis dependen de interacciones entre predisposiciones genéticas y factores ambientales (Danielsson *et al.*, 2015). Quizá sea más probable que consuman cannabis ciertas personas con determinados rasgos de personalidad, en particular las que obtienen puntuaciones más altas en las escalas de búsqueda de sensaciones (Muro y Rodríguez, 2015), extroversión y neuroticismo, o agresión de los adolescentes, así como en aquellas que tienen un comportamiento antisocial (Hayatbakhsh *et al.*, 2009). Véase también la sección 2.1.4 sobre los factores de riesgo y de protección.

En un metanálisis de estudios en gemelos se calculó que, en los varones, 51% del consumo problemático de cannabis podría atribuirse a genes compartidos, 20% a un entorno compartido y 29% a un entorno no compartido. Entre las mujeres, 59% se atribuyó a la genética, 15% a un entorno compartido y 26% a un entorno no compartido (Verweij *et al.*, 2010).

Una variante génica del receptor de cannabinoides 1 (CNR1) ha sido asociada a problemas relacionados con el cannabis en consumidores frecuentes. Esta variante parece moderar la relación entre rasgos de personalidad impulsiva y problemas relacionados con el consumo de cannabis. Las personas que consumen frecuentemente cannabis y tienen variantes de riesgo del CNR1 tienen rasgos de personalidad más pronunciados y mayor riesgo de desarrollar problemas relacionados con el consumo de cannabis (Bidwell *et al.*, 2013). Gerra y *otros* observaron que variantes génicas del transportador de serotonina (5-HTT) se relacionaban con el comienzo del consumo de cannabis, pero que el entorno desempeñaba un papel importante a través de los efectos estresantes de la negligencia parental percibida, un factor que se relaciona constantemente con el inicio del consumo de cannabis (Gerra *et al.*, 2010). La falta de control y de apoyo parentales aumenta la probabilidad de inicio en el consumo de cannabis mediante la interacción con la estabilidad emocional y la extroversión (Creemers *et al.*, 2015).

4.1.6 Áreas que requieren más investigación

Gran parte de la investigación sobre los efectos neurobiológicos del cannabis se realiza en personas que siguen siendo consumidores importantes de cannabis o que solo recientemente han dejado de consumirlo. Esto hace difícil saber si los efectos neurobiológicos —y específicamente los deterioros cognitivos— que se encuentran en estos consumidores mejoran tras un año o más de abstinencia. La limitada evidencia disponible apunta en dos sentidos: en algunos estudios se han encontrado deterioros persistentes, mientras que en otros se ha observado que las alteraciones mejoran de forma significativa tras una abstinencia prolongada (Solowij y Pesa, 2012; Meier *et al.*, 2012).

- Es preciso hacer mejores estudios para evaluar el grado de recuperación cognitiva en consumidores habituales de cannabis después de una abstinencia mantenida, como una función de la edad de comienzo del consumo, la potencia en términos de cantidad de THC, la frecuencia de consumo y parámetros similares.
- Son necesarias investigaciones “traslacionales inversas” para verificar, en animales, si los cambios observados en la estructura o la función del cerebro humano (por ejemplo, la liberación de dopamina) pueden reproducirse utilizando cannabis o THC.
- Tanto los estudios en el ser humano como en animales requieren la confirmación de múltiples grupos que utilicen una cantidad suficientemente grande de sujetos para lograr una significación estadística robusta. En la investigación sobre los efectos de la exposición prenatal al cannabis, es esencial hacer el seguimiento, hasta bien entrada la adolescencia, de los niños expuestos al cannabis.
- Es necesario hacer investigaciones longitudinales a gran escala sobre los adolescentes, comenzando antes del inicio del consumo de drogas y continuando hasta entrada la edad adulta.

5. EFECTOS A CORTO PLAZO DEL CANNABIS

5.1 ¿Qué sabemos?

5.1.1 Cognición y coordinación

Crean, Crane y Mason (2011) examinaron una amplia serie de funciones cognitivas, denominadas “funciones ejecutivas”, e identificaron estudios que indicaban que la atención, la concentración, la toma de decisiones, la impulsividad, la inhibición (autocontrol de las respuestas), el tiempo de reacción, la adopción de riesgos, la fluidez verbal y la memoria operativa estaban alterados agudamente de manera proporcional a la dosis, aunque estos efectos no se observaron constantemente.

El cannabis altera de forma aguda varios componentes de la función cognitiva, afectando de manera más importante la memoria episódica y operativa a corto plazo, la planificación y la toma de decisiones, la velocidad de respuesta, la exactitud y la latencia (Ranganathan y D’Souza, 2006). En algunos estudios también se ha señalado un aumento de la adopción de riesgos y de la impulsividad (Crean, Crane y Mason, 2011). En los consumidores de cannabis con menos experiencia, los efectos de la intoxicación sobre la atención y la concentración son más intensos que en los consumidores que ya tienen tolerancia a esta droga. El cannabis también altera de forma aguda la coordinación motora, interfiere en la capacidad de conducir y aumenta el riesgo de lesiones. Existe evidencia que indica que haber fumado recientemente cannabis o tener una concentración sanguínea de THC de 25 ng/ml se asocia a una afectación importante de la capacidad de conducir, sobre todo en los fumadores esporádicos, con implicaciones para el trabajo en posiciones sensibles a la seguridad o cuando se operan medios de transporte, incluyendo aeronaves (Hartman y Huestis, 2013). El complejo desempeño humano-máquina puede alterarse hasta 24 horas después de fumar una dosis moderada de cannabis, y es posible que el consumidor no sea consciente de la influencia de la droga (Leirer, Yesavage y Morrow, 1991).

5.1.2 Ansiedad y síntomas psicóticos

Una minoría de las personas que consumen cannabis por primera vez presentan una gran ansiedad, crisis de angustia, alucinaciones y vómitos; estos síntomas pueden ser suficientemente molestos para hacer que busquen atención médica (Smith, 1968; Thomas, 1993; Weil, 1970). Los consumidores crónicos también pueden tener experiencias negativas si usan productos de cannabis más potentes que de costumbre, o si consumen el cannabis por una vía a la que no están acostumbrados (por ejemplo, ingiriéndolo) y que no les permite alcanzar su dosis habitual de THC. Se pueden producir alucinaciones después de usar dosis muy altas de THC, algo que puede ocurrir con dosis menores en personas con vulnerabilidad previa a la psicosis (por ejemplo, personas que han presentado síntomas psicóticos o que tienen algún familiar de primer grado con un trastorno psicótico). Estas experiencias molestas a menudo tienen una duración limitada y por lo general pueden tratarse tranquilizando a la persona y utilizando una sedación leve en un entorno seguro (Dines *et al.*, 2015).

5.1.3 Toxicidad aguda

El riesgo de una sobredosis mortal por cannabis es extremadamente bajo en comparación con los riesgos de la sobredosis de opioides y drogas estimulantes (Gable, 2004). La dosis de THC que provoca con seguridad la muerte de roedores es extremadamente alta, y la dosis mortal equivalente en el ser humano, extrapolada a partir de los estudios realizados en animales, oscila entre 15 g (Gable, 2004) y 70 g (Iversen, 2007; Lachenmeier y Rehm, 2015). Esta dosis es mucho mayor que la cantidad de cannabis que consumiría en un día una persona con un consumo de cannabis muy importante (Gable, 2004). No se han referido casos de sobredosis mortales en publicaciones epidemiológicas (Calabria *et al.*, 2010). La ausencia de sobredosis con afectación respiratoria es coherente con la ausencia de receptores de cannabinoides en las zonas del tallo cerebral que controlan la respiración (Iversen, 2012).

5.1.4 Efectos cardiovasculares agudos

La exposición aguda al cannabis aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, y en algunos casos puede provocar hipotensión ortostática (Pacher y Kunos, 2013; Schmid *et al.*, 2010). Existen informes de casos de

complicaciones cardiovasculares graves, incluidos síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares, en consumidores de cannabis (Jouanjus, 2014). Mittleman y *otros* encontraron que el riesgo de infarto de miocardio era cuatro veces mayor en los pacientes con un infarto de miocardio reciente en la hora posterior a haber fumado cannabis, en comparación con los consumidores de cannabis sin antecedentes de infarto del miocardio (Mittleman *et al.*, 2001); a partir de allí el riesgo disminuyó rápidamente. Muchos de estos eventos más graves se han registrado en fumadores importantes de cannabis con consumo diario, y se comentan con más detalle en la sección 7.1.2.

5.1.5 Efectos agudos en los pulmones y las vías respiratorias

Los efectos bronquiales agudos de fumar tabaco y fumar cannabis difieren; fumar tabaco produce una broncoconstricción aguda, mientras que fumar cannabis provoca una broncodilatación aguda en proporción a la dosis de THC (Tashkin, 2015). Este efecto se ha registrado en consumidores de cannabis en los Estados Unidos, donde el cannabis suele fumarse solo. Los consumidores de muchas partes del mundo frecuentemente fuman cannabis junto con tabaco (en especial cuando se utiliza resina de cannabis), y es probable que esta combinación dé lugar a efectos bronquiales agudos diferentes. Los efectos que fumar cannabis a largo plazo tiene en la función pulmonar se consideran con más detalle en la sección 7.1.1.

5.1.6 Lesiones y muertes causadas por el tránsito

En la época en que se publicó el último informe de la OMS sobre el cannabis (OMS, 1997), en estudios de laboratorio se demostró que el cannabis y el THC producían alteraciones relacionadas con la dosis en el tiempo de reacción, el procesamiento de la información, la coordinación perceptivo-motora, el desempeño motor, la atención y la conducta de seguimiento (Moskowitz, 1985; Robbe y O'Hanlon, 1993). Estos resultados indicaban que el cannabis puede causar accidentes de tránsito si los usuarios conducen bajo los efectos de la droga. No obstante, en 1997 no estaba claro si el consumo de cannabis aumentaba los accidentes de tránsito. Los resultados de estudios realizados en simuladores de conducción indicaban que los conductores afectados por el consumo de cannabis eran conscientes de esta afectación y la compensaban reduciendo la velocidad y corriendo menos riesgos. Se obtuvieron resultados similares en el pequeño número de estudios sobre los efectos del consumo de cannabis en la conducción en carretera (Smiley, 1999). No obstante, en algunos de estos estudios los conductores afectados por el cannabis respondieron menos eficazmente a emergencias simuladas en comparación con los conductores de referencia (Robbe, 1994).

La mayoría de los estudios epidemiológicos de los fallecimientos por accidentes de tránsito realizados en la década de 1990 solo informaban de la presencia de metabolitos del cannabis. Indicaban solo que el cannabis se había consumido entre horas y días antes del accidente; no determinaban si los conductores estaban bajo los efectos del cannabis en el momento del accidente. Además, una proporción sustancial de conductores con cannabinoides en sangre también tenían una alcoholemia elevada, lo que hacía difícil distinguir los efectos del cannabis y del alcohol en el riesgo de accidentes (Hall, Solowij y Lemon, 1994).

En los dos últimos decenios, se ha observado en estudios mejor diseñados que el riesgo de tener un accidente de tránsito se duplicaba (Asbridge, Hayden y Cartwright, 2012). Existe evidencia que indica que haber fumado recientemente cannabis se asocia a una afectación importante de la capacidad de conducir, sobre todo en los fumadores esporádicos. En estos estudios, el riesgo elevado de accidentes automovilísticos persistió después del ajuste estadístico en función de factores de confusión. Por ejemplo, Mura *et al.* (2003) encontraron un riesgo elevado de accidentes en un estudio de casos y controles de 900 personas hospitalizadas en Francia por padecer lesiones por accidente automovilístico y 900 sujetos controles emparejados según la edad y el sexo, que fueron ingresados en los mismos hospitales por motivos distintos de los traumatismos. Laumon *et al.* (2005) compararon las concentraciones de THC en sangre en 6766 conductores culpables y 3006 conductores no culpables en Francia entre octubre del 2001 y septiembre del 2003. La culpabilidad fue mayor en los conductores con concentraciones de THC superiores a 1 ng/ml (razón de disparidad: 2,87) y hubo una relación dosis-respuesta entre el TCH en sangre y la culpabilidad, relación que persistió después del control en función de la alcoholemia, la edad y el momento del accidente.

En un metanálisis de nueve estudios de casos y controles y de estudios de la culpabilidad (Asbridge, Hayden y Cartwright, 2012) se observó que el consumo reciente de cannabis (indicado por la presencia de THC en sangre o por el consumo de cannabis notificado por los propios sujetos) duplicaba el riesgo de un accidente

automovilístico (razón de disparidad: 1,92; IC del 95%: 1,35; 2,73). El riesgo fue mayor en los estudios mejor diseñados (2,21 frente a 1,78), en los estudios de casos y controles más que en los estudios de la culpabilidad (2,79 frente a 1,65) y en los estudio de las defunciones más que en los estudios de las lesiones (2,10 frente a 1,74). Se obtuvieron resultados muy similares en un metanálisis de Li *et al.* (2012), que notificaron una estimación combinada del riesgo de 2,66, así como en una revisión sistemática de estudios de laboratorio y epidemiológicos (Hartman y Huestis, 2013). El riesgo de accidente aumenta sustancialmente si los consumidores de cannabis también tienen una alcoholemia elevada, como ocurre en muchos casos (Hartman y Huestis, 2013).

Por último, se realizó un metanálisis de 72 estimaciones en 46 estudios del riesgo de lesión por consumo de cannabis, incluidos algunos de los estudios antes mencionados además de otros (Elvik, 2015). Mediante un modelo de análisis de efectos aleatorios se realizaron estimaciones del riesgo de lesiones asociado al consumo de cannabis (IC del 95% entre paréntesis) y después un ajuste en función del sesgo de publicación (cuadro 5.1).

CUADRO 5.1. ESTIMACIONES DEL RIESGO DE LESIONES ASOCIADO AL CONSUMO DE CANNABIS

	No ajustado	Ajustado en función del sesgo de publicación
Lesión mortal	1,37 (1,24; 1,52)	1,37 (1,24; 1,51)
Lesión grave	1,96 (1,27; 3,02)	1,84 (1,19; 2,85)
Otras lesiones (sin especificación de la gravedad)	1,41 (0,97; 2,05)	1,12 (0,78; 1,62)
Solo daño de la propiedad	1,43 (1,26; 1,63)	1,11 (0,93; 1,32)

Una prueba para detectar sesgos de publicación indicó sesgos en todos los niveles de gravedad de las sesiones, pero no suficientemente importantes para influir mucho en las estimaciones globales del riesgo.

Este análisis también encontró una relación entre la prevalencia de consumo de cannabis en los conductores y el riesgo de lesiones asociadas al consumo de cannabis. Cuanto menor fue el número de conductores que consumieron cannabis, mayor fue el riesgo asociado a su consumo. Este patrón probablemente reflejaba el reclutamiento selectivo de conductores temerarios que consumieran cannabis.

El estudio DRUID (del inglés: *driving under the influence of drugs, alcohol, and medicines*) fue un estudio poblacional de los riesgos de accidentes relacionados con el consumo de cannabis y de otras drogas en nueve países de la Unión Europea (Hels *et al.*, 2012). Un análisis combinado indicaba que los conductores con resultados positivos en la prueba de detección de THC tenían una probabilidad de 1 a 3 veces mayor de sufrir un accidente que los conductores sobrios. Esto es comparable a una alcoholemia de 0,05 g/dl a <0,10 g/dl, aunque los intervalos de confianza de estas estimaciones eran amplios. En un estudio de casos y controles del Departamento de Transporte de los Estados Unidos se encontró que los conductores con resultados positivos en la prueba de detección de THC tenían un riesgo 1,25 veces mayor de colisión que un conductor sobrio, pero la asociación desapareció cuando se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la etnia y la alcoholemia (Berning, Compton y Wochinger, 2015).

La evidencia existente apunta a un pequeño impacto causal del cannabis en las lesiones por accidentes de tránsito. Existen varias vías biológicas verosímiles, y al agrupar los estudios se encuentran efectos significativos del cannabis. En general, incluso aunque el efecto sea pequeño en comparación con los del alcohol, las lesiones por accidentes de tránsito pueden ser el resultado adverso más importante en materia de salud pública del cannabis en términos de mortalidad en los países de ingresos altos (Fischer *et al.*, 2015).

5.1.7 Otras lesiones (no relacionadas con la conducción)

Algunos estudios epidemiológicos recientes del consumo de cannabis y el riesgo general de lesiones han obtenido resultados diversos. Gerberich *et al.* (2003) observaron que, de los 64 657 pacientes de una organización para el mantenimiento de la salud, los consumidores de cannabis tenían mayores tasas de

hospitalización por lesiones por todas las causas que los ex consumidores de cannabis y que quienes nunca lo habían consumido. En un metanálisis de estudios sobre lesiones relacionados con consumidores de cocaína y de cannabis, se encontró que el consumo de cannabis se relacionaba con las lesiones intencionales, así como con las lesiones en general, en clientes de servicios de tratamiento de adicciones que eran consumidores de cannabis (Macdonald *et al.*, 2003). Sin embargo, los autores argumentaban que la evidencia no era concluyente en lo que respecta al riesgo de lesión en los consumidores de cannabis. En un estudio canadiense mediante encuesta de 1999 adultos que refirieron antecedentes de lesión encefálica traumática, tenían mayores probabilidades de reportar uso diario de tabaco fumado durante el último año (razón de disparidad [*odds ratio*] ajustada [ORA]: 2,15), consumo de cannabis (ORA: 2,80) y consumo de opioides sin fines médicos (ORA: 2,90) en el último año fueron mayores (Ilie *et al.*, 2015).

En un estudio de casos cruzados en una muestra de pacientes de ambos sexos lesionados que fueron atendidos en el departamento de urgencias de un hospital de Lausanne (Suiza), se observó que el consumo agudo de cannabis (en el plazo de seis horas antes de la lesión) se asociaba a un riesgo reducido de lesiones (Gmel *et al.*, 2009). El consumo combinado de cannabis y alcohol no se asoció a un aumento del riesgo de lesiones (Gmel *et al.*, 2009). Los autores sugerían que la incoherencia entre sus resultados y los de otros estudios podría explicarse por el hecho de que los sujetos de su estudio que consumían cannabis lo hacían en el hogar, mientras que los sujetos que consumían alcohol solían hacerlo en bares donde no era frecuente fumar cannabis (Gmel *et al.*, 2009). En otro estudio reciente de pacientes lesionados que acudieron al departamento de urgencias de un hospital de Vancouver (Canadá), tampoco se encontró un aumento del riesgo de lesiones asociado al consumo de cannabis. No obstante, se observó que el consumo combinado de alcohol y drogas (siendo el cannabis la droga notificada con mayor frecuencia) aumentaba el riesgo del individuo de sufrir una lesión en comparación con los sujetos controles que no consumían drogas (Cherpitel *et al.*, 2012). En ambos estudios se utilizaron datos notificados por los propios sujetos sobre el consumo de cannabis antes de la lesión y en el período de control.

5.1.8 El cannabis en el lugar de trabajo

Son preocupantes los efectos del consumo de cannabis en la cognición en el contexto del trabajo y de la vida diaria, así como la posibilidad de que el consumo de cannabis fuera del lugar de trabajo ponga en peligro a la persona consumidora o a sus compañeros durante el trabajo (Phillips *et al.*, 2015, Goldsmith *et al.*, 2015). Esta cuestión todavía no se ha investigado sistemáticamente en los últimos años.

5.1.9 Áreas que requieren más investigación

A. Cada vez hay más evidencia epidemiológica sobre los efectos del cannabis en la conducción, pero sigue siendo poca en comparación con la evidencia sobre los efectos del alcohol.

- Es preciso hacer estudios más amplios y mejor controlados:
 - para aclarar la magnitud del riesgo de lesiones por accidentes de tránsito y resolver la cuestión de los resultados dispares obtenidos en estudios recientes (Berning, Compton y Wochinger, 2015);
 - sobre la manera en que la tolerancia puede afectar al riesgo de accidentes en consumidores habituales de cannabis. Los consumidores crónicos de bebidas alcohólicas con un consumo importante desarrollan tolerancia al alcohol y muestran menos signos obvios de intoxicación incluso con alcoholemias extremadamente altas. En muchos casos pueden conducir un automóvil con niveles de alcoholemia que a personas con menor tolerancia no les permitirían conducir (Chesher, Greeley y Saunders, 1992).
- También es necesario investigar las diferencias en las alteraciones que se producen con la misma dosis de THC en personas que consumen por primera vez cannabis y las que ya son consumidoras (Berning, Compton y Wochinger, 2015).
- Se necesitan estudios para investigar los efectos de las concentraciones altas de THC en la conducción.
- Es preciso hacer estudios para comparar los efectos del cannabis fumado y el cannabis ingerido en la conducción.

B. Algunos estudios sobre la conducción publicados utilizan como marcador el consumo de cannabis notificado por los propios sujetos.

- Las investigaciones futuras deben fundamentarse exclusivamente en muestras biológicas, que son marcadores más fiables del consumo de cannabis. Al menos un artículo encontró incoherencias entre el consumo de cannabis notificado por los sujetos y las muestras biológicas obtenidas de víctimas de

accidentes de tránsito (Asbridge *et al.*, 2014), aunque todas las determinaciones mostraron un riesgo elevado.

C. Algunos países desarrollados han introducido controles de drogas en carretera para disuadir a los conductores de conducir mientras están bajo los efectos del cannabis.

- Las evaluaciones de la efectividad de estas contramedidas aportarán ciertas indicaciones sobre la magnitud del efecto del consumo de cannabis en el riesgo de accidentes de tránsito (Hall, 2012).

D. Aunque un estudio reciente no encontró un riesgo elevado de lesiones asociado al consumo de cannabis, lo que indica que el entorno donde se consume el cannabis puede influir en el riesgo (Gmel *et al.*, 2009), otros estudios demuestran que el consumo de cannabis se asocia a un aumento de lesiones en los adolescentes y un aumento de las quemaduras.

- Es preciso hacer investigaciones para conocer el efecto sobre el riesgo de lesiones que tiene el entorno social donde habitualmente se consume el cannabis.

6. SALUD MENTAL Y RESULTADOS PSICOSOCIALES DEL CONSUMO PROLONGADO DE CANNABIS

6.1 ¿Qué sabemos?

Los resultados adversos psicosociales y en materia de salud que se correlacionan con el consumo prolongado de cannabis se ven con mayor frecuencia en quienes lo consumen a diario o casi a diario. En esta sección del documento se resume la evidencia sobre los resultados en materia de salud mejor estudiados, esto es, la dependencia, los resultados educativos, el consumo de otras drogas ilegales, el deterioro cognitivo, los trastornos mentales (psicosis, depresión y otros trastornos) y la propensión al suicidio (riesgo de suicidio, ideas suicidas suicidio, intentos de suicidio y mortalidad por suicidio).

6.1.1 Consumo de cannabis a largo plazo y dependencia

La dependencia del cannabis es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan tras el consumo reiterado de cannabis. Para realizar el diagnóstico de dependencia es preciso que se hayan cumplido tres o más de los siguientes criterios en el último año:

- a. un deseo intenso o sensación de compulsión a consumir la sustancia;
- b. dificultades para controlar el comportamiento de consumo de la sustancia en lo que se refiere al inicio del consumo, su conclusión o las cantidades consumidas;
- c. un cuadro fisiológico de abstinencia [...] y F1x.4 [síndrome de abstinencia con delirium]) cuando se interrumpe o reduce el consumo de la sustancia, que se evidencia por: el síndrome de abstinencia característico de la sustancia o por el consumo de la misma sustancia (u otra parecida) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia;
- d. pruebas de tolerancia, como la necesidad de aumentar las dosis de las sustancias psicoactivas para lograr efectos que originalmente se obtenían con dosis menores (ejemplos claros de esto se encuentran en personas dependientes del alcohol o de opiáceos que pueden tomar dosis diarias suficientes para incapacitar o provocar la muerte de consumidores sin tolerancia);
- e. abandono progresivo de placeres o intereses alternativos debido al consumo de la sustancia psicoactiva, aumento de la cantidad de tiempo necesario para obtener o consumir la sustancia o para recuperarse de sus efectos;
- f. consumo persistente de la sustancia a pesar de las pruebas claras de sus consecuencias perjudiciales, como el daño hepático debido al consumo excesivo de bebidas alcohólicas, los estados de ánimos depresivos como consecuencia de los períodos de consumo importante de sustancias psicoactivas, o la alteración de la función cognitiva relacionada con la droga; se deben adoptar medidas para averiguar si el consumidor tiene conocimiento, o puede suponerse que lo tiene, de la naturaleza y amplitud del daño (OMS, 1992).

El consumo nocivo de cannabis y la dependencia de esta droga son las formas más frecuentes de trastornos por consumo de drogas en las encuestas epidemiológicas realizadas en Australia, Canadá y los Estados Unidos. Estos trastornos afectan del 1% al 2% de los adultos en el último año, y del 4% al 8% de los adultos a lo largo de la vida (Hall y Pacula, 2010; Anthony, 2006). Como se ha mencionado, se ha calculado que el riesgo de dependencia es de 16% de las personas que comienzan a consumir cannabis en la adolescencia (Anthony, 2006) y de 33% a 50% en quienes consumen cannabis a diario (Van der Pol *et al.*, 2013). No sabemos de qué manera estas estimaciones del riesgo de principios de la década de 1990 pueden haber sido afectadas por los cambios de los criterios diagnósticos de dependencia del DSM-V o por cambios de la potencia de los productos del cannabis. Sin embargo, basándose en el DSM-IV y en un gran estudio estadounidense representativo, la encuesta NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), parece que una mayor proporción de consumidores permanentes han desarrollado trastornos por consumo de cannabis (Lev-Ran *et al.*,

2013; Fischer *et al.*, 2015), y en los Estados Unidos casi 3 de cada 10 consumidores de cannabis manifestaron un trastorno por consumo de cannabis en el período 2012-2013 (Hasin *et al.*, 2015).

Los seres humanos desarrollan tolerancia al THC (Lichtman y Martin, 2005), y los consumidores de cannabis que buscan ayuda para resolver problemas relacionados con el consumo de cannabis a menudo refieren síntomas de abstinencia como ansiedad, insomnio, alteración del apetito y depresión (Budney y Hughes, 2006). Estos síntomas tienen suficiente gravedad para afectar al funcionamiento cotidiano (Allsop *et al.*, 2012) y disminuyen notablemente al tomar dosis de un extracto oral de cannabis (Sativex) que contiene THC (Allsop *et al.*, 2014).

La dependencia del cannabis por sí misma no es el único problema de las personas con un consumo importante. Al aumentar la duración del consumo habitual, la dependencia también puede incrementar el riesgo de cualquier riesgo a largo plazo para la salud por el cannabis —que puede tener lugar tras decenios de consumo—, como son las enfermedades cardiovasculares y respiratorias y, posiblemente, los cánceres. Estos riesgos se comentan en el capítulo 7 de este informe.

La mortalidad de los pacientes con dependencia del cannabis es también una cuestión preocupante. En un estudio, se realizó durante 16 años el seguimiento de 46 548 personas hospitalizadas en California entre 1990 y el 2005 con diagnósticos según la CIE-9 de dependencia del cannabis y abuso de cannabis. Se calcularon las tasas de mortalidad normalizadas ajustadas en función de la edad, el sexo y la raza. En la cohorte total de personas con diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis, se identificaron 1809 fallecimientos a lo largo de todos esos años (Callaghan *et al.*, 2012). Esto supone un riesgo de mortalidad aproximadamente cuatro veces mayor que el de la población general. No se conocen las razones de fondo de estas elevadas tasas de mortalidad normalizadas en la cohorte de consumidores de cannabis.

6.1.2 Consumo de cannabis a largo plazo y función cognitiva

En los estudios de casos y controles realizados en la década de 1990 se observó que los consumidores habituales de cannabis tenían peor funcionamiento cognitivo que los sujetos de referencia que no eran consumidores de cannabis (Hall, Solowij y Lemon, 1994). El reto estribaba en decidir si el consumo de cannabis alteraba el funcionamiento cognitivo, si era más probable que las personas con peor funcionamiento cognitivo se convirtieran en consumidores habituales de cannabis, o ambas cosas (Hall, Solowij y Lemon, 1994). Desde entonces, en estudios de casos y controles (Crane *et al.*, 2013; Solowij y Battisti, 2008; Grant *et al.*, 2003; Schreiner y Dunne, 2012) se han observado constantemente deficiencias en el aprendizaje verbal, la memoria y la atención en consumidores habituales de cannabis (véase la sección 5.1.1). Estas deficiencias habitualmente se correlacionaban con la duración y la frecuencia del consumo de cannabis, la edad a la que se comenzó a consumir y la dosis acumulada calculada de THC (Solowij, 2002; Solowij y Pesa, 2012; Solowij *et al.*, 2011). Sigue sin estar claro si la función cognitiva se recupera completamente tras abandonar el consumo de cannabis, y son dispares los resultados de los estudios realizados (Solowij, 2002; Solowij y Pesa, 2012).

Un estudio longitudinal de la cohorte de nacimiento de Dunedin (Nueva Zelanda) indicaba que un consumo de cannabis importante durante varios decenios producía un deterioro sustancial del funcionamiento cognitivo que quizá no era completamente reversible. En este estudio se evaluaron los cambios del coeficiente intelectual entre los 13 años de edad (antes de consumir cannabis) y los 38 años en 1037 neozelandeses nacidos en 1972 o 1973 (Meier *et al.*, 2012). Los sujetos con un consumo temprano y persistente de cannabis presentaron por término medio una disminución de 8 puntos en el coeficiente intelectual, en comparación con los que no habían consumido cannabis y con consumidores de cannabis cuyo consumo no era tan persistente. Rogeberg (2013) argumentaba que el efecto aparente del consumo persistente de cannabis en el coeficiente intelectual podría deberse a que no se había logrado realizar el control en función de la situación socioeconómica. Un análisis posterior de los datos de Dunedin no respaldaba la hipótesis de Rogeberg (Moffitt *et al.*, 2013). Un estudio reciente realizado en los Estados Unidos ha respaldado el estudio de Meier *et al.* al encontrar una asociación entre una peor memoria verbal y el consumo diario persistente de cannabis a lo largo de la vida adulta (Auer *et al.*, 2016).

Como se observa en la sección 4.1, los estudios de la estructura y la función cerebral en consumidores de cannabis respaldan en cierta medida estos resultados epidemiológicos. En estudios de RMN se han encontrado cambios estructurales en el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo en consumidores crónicos de cannabis (Yücel *et al.*, 2008); estos cambios fueron mayores en las personas que consumieron cannabis durante más

tiempo. En una revisión sistemática reciente (Lorenzetti *et al.*, 2013) se encontró una reducción constante del volumen del hipocampo en los consumidores de cannabis a diario y a largo plazo.

Ha sido difícil descartar la posibilidad de una causalidad inversa como explicación de estos resultados, dado que es más probable que personas más jóvenes con peor funcionamiento cognitivo se conviertan en consumidores habituales de cannabis. También existen factores de riesgo compartidos en lo que respecta al consumo habitual de cannabis y al funcionamiento cognitivo insuficiente. Desde el punto de vista biológico es verosímil un papel causal del consumo habitual de cannabis, ya que el cannabis afecta de forma aguda al funcionamiento cognitivo, y en estudios de neurodiagnóstico por imágenes se han observado relaciones entre la frecuencia y la duración del consumo de cannabis y cambios estructurales y funcionales en regiones del cerebro implicadas en la memoria y la cognición.

6.1.3 Consecuencias psicosociales a largo plazo del consumo de cannabis de los adolescentes

6.1.3.1 Resultados sociales y educativos

En estudios longitudinales realizados desde la década de 1990 se ha observado que el consumo de cannabis antes de los 15 años de edad es un factor predictivo del abandono escolar temprano, resultado que persiste tras el ajuste en función de factores de confusión (por ejemplo, Ellickson *et al.*, 1998). Este resultado fue confirmado por un metanálisis de tres estudios longitudinales realizados en Australia y Nueva Zelanda (Horwood *et al.*, 2010). En estudios longitudinales también se ha demostrado que el inicio temprano del consumo importante de cannabis se asocia a menores ingresos, a un menor grado de conclusión de los estudios universitarios, una mayor necesidad de ayuda económica, al desempleo y al consumo de otras drogas (Fergusson *et al.*, 2016; Fergusson y Boden, 2008; Brook *et al.*, 2013).

Es verosímil que los resultados educativos de los consumidores habituales de cannabis se vean afectados por una combinación de motivos: un mayor riesgo previo de problemas educativos en quienes se convierten en consumidores habituales de cannabis, los efectos adversos del consumo habitual de cannabis en el aprendizaje en la escuela, la mayor relación de los consumidores habituales de cannabis con otros consumidores de cannabis que rechazan la escuela, y el intenso deseo de los consumidores de cannabis más jóvenes de hacer una transición prematura a la vida adulta, abandonando para ello la escuela (Lynskey y Hall, 2000).

En un reciente estudio de gemelos australianos han surgido dudas acerca de la interpretación causal de la asociación entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el abandono escolar temprano (Verweij *et al.*, 2013). Se observó en este estudio que la asociación entre el consumo temprano de cannabis y el abandono escolar temprano podía explicarse por factores de riesgo genéticos y ambientales compartidos. Estos resultados han sido respaldados por dos estudios en gemelos realizados en los Estados Unidos (Grant *et al.*, 2012; Bergen *et al.*, 2008), que indican que la asociación puede explicarse por un mayor nivel de selección de consumidores de cannabis en adolescentes que tienen mayor riesgo de abandono escolar temprano.

En un estudio australiano anterior, los sujetos que habían comenzado a consumir cannabis a temprana edad tenían tasas significativamente mayores de consumo de sustancias psicoactivas en etapas posteriores de la vida, delincuencia juvenil, problemas de salud mental, desempleo y abandono escolar. Los vínculos entre el inicio temprano del consumo de cannabis y desenlaces posteriores se explicaban en gran medida por dos vías que relacionaban el consumo de cannabis con el ajuste posterior. En primer lugar, quienes comenzaron a consumir cannabis pertenecían a un grupo poblacional de alto riesgo caracterizado por ser un grupo socialmente desfavorecido, por adversidades en la niñez, dificultades conductuales de inicio temprano y por la relación con iguales problemáticos. En segundo lugar, el inicio temprano del consumo de cannabis se asoció a relaciones posteriores con iguales delincuentes y consumidores de sustancias psicoactivas, al abandono del hogar y de la escuela, factores que a su vez se asociaban a un aumento del riesgo psicosocial (Fergusson y Horwood, 1997). Una proporción sustancial de quienes comenzaron a consumir cannabis siguieron fumando tabaco y consumiendo bebidas alcohólicas de una forma nociva o peligrosa, y era más probable que consumieran otras drogas ilegales (Hasin *et al.*, 2015).

6.1.3.2 Consumo de otras drogas ilegales

En estudios epidemiológicos realizados en las décadas de 1970 y 1980 en Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos, se observó que los consumidores habituales de cannabis tenían mayor probabilidad de

consumir heroína y cocaína, y que cuanto más temprano era el inicio del consumo de cannabis más probable era que consumieran otras drogas (Kandel, 2002). Se dieron tres explicaciones de estos patrones: 1) que los consumidores de cannabis tenían más oportunidades de consumir otras drogas ilegales debido a que estas se suministraban en el mismo mercado negro que el cannabis; 2) que quienes comenzaban a consumir cannabis a edades más tempranas era más probable que consumieron otras drogas ilegales por motivos no relacionados con el consumo de cannabis (por ejemplo, su propensión a asumir riesgos, a comportarse de manera impulsiva o adoptar conductas de búsqueda de sensaciones); y 3) que los efectos farmacológicos del cannabis aumentaban el interés de la persona joven por el consumo de otras drogas (Hall y Pacula, 2010).

En investigaciones epidemiológicas, se han obtenido patrones de implicación de las drogas similares a los hallados en los Estados Unidos (Swift *et al.*, 2012), aunque el orden en que se consumen las drogas varía con la prevalencia de consumo de diferentes drogas ilegales en los adultos (Degenhardt *et al.*, 2010). Otras investigaciones también respaldaron las dos primeras hipótesis, al observarse que jóvenes de los Estados Unidos que han consumido cannabis refieren haber tenido más oportunidades para consumir cocaína a una edad más temprana (Wagner y Anthony, 2002). Por otra parte, los jóvenes socialmente inadaptados (que también es más probable que consuman cocaína y heroína) comienzan consumiendo cannabis a menor edad que sus iguales (Fergusson, Boden y Horwood, 2008).

Simulaciones realizadas indican que existen factores de riesgo compartidos que pueden explicar estas relaciones entre el consumo de cannabis y el de otras drogas ilegales (Morrall, McCaffrey y Paddock, 2002). La hipótesis de los factores de riesgo compartidos se ha examinado en estudios longitudinales evaluando si es más probable que los consumidores de cannabis refieran el consumo de heroína y de cocaína tras el control estadístico en función de factores de confusión (Lessem *et al.*, 2006; Fergusson, Boden y Horwood, 2006). El ajuste en función de factores de confusión redujo esta relación, pero no la eliminó (Hall y Lynskey, 2005).

Se han utilizado estudios de gemelos discordantes en cuanto al consumo de cannabis (es decir, uno consumía cannabis y el otro no) para examinar si la vulnerabilidad genética compartida explica las mayores tasas de consumo de drogas ilegales en las personas con un consumo importante de cannabis. Lynskey *et al.* (2003) observaron que el gemelo que había consumido cannabis antes de los 17 años de edad era más probable que consumiera otras drogas ilegales en comparación con el gemelo que no era consumidor de cannabis. Esta relación persistió después del control en función de factores de riesgo ambientales no compartidos. Se han referido resultados similares en estudios en gemelos discordantes en los Estados Unidos (Grant *et al.*, 2010) y los Países Bajos (Lynskey, Vink y Boomsma, 2006).

Estudios preclínicos de la exposición a THC al principio de la adolescencia respaldan estos resultados. La probabilidad de consumir heroína de ratas adultas tratadas previamente con THC durante la adolescencia y a las que luego se dejó madurar hasta la edad adulta sin THC era mayor que en ratas no expuestas al cannabis durante la adolescencia. El sistema opioide endógeno también estaba alterado en el cerebro de adultos expuestos al THC durante la adolescencia (Ellgren, Spano y Hurd, 2007; Ellgren *et al.*, 2008; Tomasiewicz *et al.*, 2012).

6.1.3.3 Consumo de tabaco y alcohol

A principios de la década de 1990, el hábito tabáquico en muchos países desarrollados generalmente comenzaba antes que el consumo de cannabis, el tabaquismo habitual era un factor predictivo del consumo habitual de cannabis y se consideraba una puerta de entrada al consumo de cannabis. En los 20 últimos años, la relación entre el consumo de cannabis y de tabaco ha cambiado en algunos países en desarrollo, con una baja prevalencia de tabaquismo y una alta prevalencia de consumo de cannabis. En Australia y los Estados Unidos, como resultado de campañas de salud pública para prevenir el tabaquismo en los jóvenes, estos comenzaron cada vez más a fumar cannabis en lugar de tabaco (Johnston *et al.*, 2010). En estos países, el consumo de cannabis aumenta el riesgo de ser fumador de tabaco; este patrón se denomina "puerta de entrada inversa" (Patton *et al.*, 2005). Ambos patrones de acceso probablemente reflejan una vía de administración compartida (ambos se fuman) (Agrawal y Lynskey, 2009), el hecho de que los fumadores de cannabis se vinculan con fumadores de tabaco, y los efectos de mezclar tabaco y cannabis en los cigarrillos.

En relación con la Encuesta sobre el Consumo de Alcohol y otras Drogas en Colegios Europeos (ESPAD) del 2011, se llevó a cabo un estudio especial sobre la prevalencia del policonsumo de drogas en estudiantes de

países europeos que participaron en dicha encuesta (Hibell *et al.*, 2012). Se definió el policonsumo de drogas como el consumo de más de una de las siguientes sustancias: tabaco (más de 5 cigarrillos al día de los últimos 30 días), alcohol (consumo en 10 o más ocasiones en los últimos 30 días), cannabis (cualquier consumo en los últimos 30 días), otras drogas ilegales (cualquier consumo a lo largo de la vida) y tranquilizantes o sedantes sin receta (cualquier consumo a lo largo de la vida). La prevalencia general de policonsumo de drogas (dos o más sustancias psicoactivas) en la muestra total se aproximó mucho a 9% en ambos años de la encuesta. Se encontró la combinación de tabaco y cannabis en 9,7% del grupo de encuestados con policonsumo, y la combinación de alcohol y cannabis en 5,7%. La combinación más frecuente fue la de tabaco y alcohol, presente en 12,4% del grupo (Hibell *et al.*, 2012).

6.1.4 Psicosis y esquizofrenia

Al tratar las relaciones entre el consumo de cannabis, la psicosis y la esquizofrenia, es necesario definir claramente la psicosis y la esquizofrenia. La esquizofrenia es un trastorno mental y conductual clasificado en la CIE-10. Se caracteriza por distorsiones del pensamiento, la percepción, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Las voces alucinatorias y los delirios son experiencias frecuentes (OMS, 1992). Se ha referido que el consumo habitual de cannabis es más común en las personas que padecen esquizofrenia (Myles, Myles y Large, 2015). El consumo habitual de cannabis con un contenido alto de THC y menor concentración de cannabidiol (CBD) puede aumentar el riesgo de esquizofrenia y disminuir la edad de inicio de la enfermedad (Di Forti *et al.*, 2014, 2015).

En un estudio de seguimiento de la esquizofrenia de 15 años de duración en el que participaron 50 465 reclutas suecos de sexo masculino, se observó que los reclutas que ya habían consumido cannabis antes de los 18 años tenían una probabilidad 2,4 veces mayor de ser diagnosticados de esquizofrenia en los 15 siguientes años, en comparación con quienes no lo habían consumido (Andréasson *et al.*, 1987). Tras realizar el ajuste estadístico en función de los antecedentes personales de trastornos psiquiátricos a los 18 años de edad y en función de una serie de factores de confusión psicosociales, quienes habían consumido cannabis 10 o más veces antes de cumplir 18 años tenían una probabilidad 2,3 veces mayor de ser diagnosticados de esquizofrenia que quienes no habían consumido cannabis.

Zammit *et al.* (2002) informaron sobre el seguimiento de la cohorte sueca antes mencionada durante 27 años. También encontraron una relación dosis-respuesta entre la frecuencia de consumo de cannabis a los 18 años y el riesgo de padecer esquizofrenia durante todo el período de seguimiento (aunque la importancia de la relación disminuyó con la edad). Este efecto persistió después de realizar el control estadístico en función de factores de confusión. Los investigadores calcularon que 13% de los casos de esquizofrenia se habrían evitado si ninguno de los sujetos de la cohorte hubiera consumido cannabis.

Los resultados obtenidos en esta cohorte sueca se confirmaron en estudios longitudinales con un tamaño muestral menor que se realizaron en los Países Bajos (Van Os *et al.*, 2002), Alemania (Henquet *et al.*, 2004) y Nueva Zelanda (Arseneault *et al.*, 2002; Fergusson, Horwood y Swain-Campbell, 2003; Stefanis *et al.*, 2014). En todos estos estudios se descubrió una relación entre el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos o los síntomas psicóticos; esta relación persistió después de realizar el ajuste en función de factores de confusión. En un metanálisis de estos estudios longitudinales (Moore *et al.*, 2007) se observó que los síntomas psicóticos o los trastornos psicóticos eran mayores en los consumidores habituales de cannabis que en los no consumidores (razón de disparidad: 2,09 [IC 95%: 1,54; 2,84]).

La causalidad inversa es una posible explicación de estos resultados si las personas que padecen esquizofrenia consumen cannabis para aliviar los síntomas de su enfermedad. Esta posibilidad se ha tratado en cierta medida en algunos de estos estudios longitudinales mediante la exclusión de casos que notificaron síntomas psicóticos al inicio de los estudios, o mediante el ajuste estadístico en función de los síntomas psicóticos preexistentes. Sin embargo, varios estudios con muestras grandes demuestran que el consumo de cannabis precedió al inicio de la psicosis (Andréasson *et al.*, 1987; DiForti *et al.*, 2009; Fergusson *et al.*, 2003).

Una segunda posibilidad es la hipótesis de la causa común, es decir, que la asociación se explica por otros factores (por ejemplo, riesgo genético, maltrato infantil) que aumentan el riesgo de que los jóvenes consuman cannabis y desarrollen una esquizofrenia. Esta posibilidad se trató en algunos estudios mediante la comparación de la tasa de esquizofrenia en personas que abusan de diferentes drogas. En Chile, en una cohorte nacional de

30 547 pacientes que recibían tratamiento para trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, se encontró un aumento del riesgo de diagnóstico de esquizofrenia en los consumidores de cannabis en comparación con los pacientes que consumían otras drogas (riesgo relativo [RR]: 2,08; IC de 95%: 1,6; 2,7) y una asociación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis y el riesgo de diagnóstico de esquizofrenia (Libuy, Angel e Ibáñez, 2015).

La hipótesis de la causa común ha sido más difícil de descartar debido a que la asociación entre el consumo de cannabis y la psicosis disminuye tras el ajuste estadístico en función de posibles factores de confusión en muchos estudios, y ningún estudio ha podido evaluar todos los factores de confusión verosímiles. En estudios epidemiológicos genéticos se ha evaluado el grado en el que factores de riesgo genéticos compartidos pueden explicar la asociación entre el consumo de cannabis y las psicosis. Entre ellos se encuentran estudios de parejas de hermanos (McGrath *et al.*, 2010), estudios del grado de relación entre el consumo de cannabis y la psicosis en personas que difieren en cuanto a la relación genética (Giordano *et al.*, 2014) y correlaciones entre la puntuación de riesgo poligénico de esquizofrenia y el consumo de cannabis en grandes muestras de gemelos (Power *et al.*, 2014). Estos estudios indican que factores genéticos compartidos pueden explicar parte de la asociación entre el cannabis y la psicosis, pero no toda.

Los investigadores que están a favor de una explicación causal apuntan a su verosimilitud biológica (por ejemplo, Di Forti *et al.*, 2009). Esto indican estudios con doble enmascaramiento que muestran que el THC produce aumentos relacionados con la dosis de los síntomas positivos y negativos de psicosis en personas que tienen y que no tienen psicosis (D'Souza *et al.*, 2004; Morrison *et al.*, 2009; Murray *et al.*, 2013). También se han referido síndromes psicóticos en pacientes tratados con el extracto de cannabinoides Sativex (Therapeutic Goods Administration, 2013). En comparación con sujetos de referencia emparejados, los sujetos con trastornos psicóticos, y sus hermanos, son más sensibles a los efectos psicoticomiméticos de la administración aguda de THC (D'Souza *et al.*, 2005; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Un estudio reciente de casos y testigos realizado por Di Forti *et al.* (2009) indicaba que el consumo regular de cannabis con una concentración elevada del THC y concentración baja de CBD aumenta de 3 a 5 veces el riesgo de desarrollar esquizofrenia.

Los investigadores que siguen siendo escépticos acerca del papel causal del cannabis (por ejemplo, Gage, Zammit y Hickman, 2013) apuntan a la ausencia de un aumento de la incidencia de esquizofrenia a medida que el consumo de cannabis aumentaba en los adultos jóvenes. La evidencia es dispar. En un estudio de modelado realizado en Australia no se encontró ningún aumento notable de la incidencia tras el aumento pronunciado del consumo de cannabis durante las décadas de 1980 y 1990 (Degenhardt, Hall y Lynskey, 2003), mientras que en un estudio de modelado similar realizado en el Reino Unido (Hickman *et al.*, 2007) se argumentaba que era demasiado temprano para afirmarlo. En dos estudios de registros de casos en Reino Unido (Boydell *et al.*, 2006) y Suiza (Ajdacic-Gross *et al.*, 2007), se notificó un aumento de la incidencia de psicosis en cohortes de nacimiento recientes, pero no en un estudio del Reino Unido de pacientes de atención primaria (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2008).

La evidencia disponible apunta a un discreto papel causal del cannabis en la esquizofrenia. En diversos estudios prospectivos se ha encontrado una relación dosis-respuesta uniforme entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el riesgo de desarrollar síntomas psicóticos o esquizofrenia. La automedicación no es verosímil, y una relación causal es biológicamente verosímil (véase Evins, en Haney y Evins, 2016). Los investigadores a quienes no convencen estos datos argumentan que estos estudios no han descartado la posibilidad de que la relación se explique por factores de confusión residuales (véase Haney, en Haney y Evins, 2016).

6.1.5 Otros trastornos mentales

La depresión es un problema de salud mental frecuente y uno de los principales factores que contribuyen a la carga mundial de enfermedad (Ustün *et al.*, 2004; Moussavi *et al.*, 2007). Los resultados de una alta prevalencia de consumo de cannabis y depresión concomitantes se han reproducido en muchos estudios transversales a gran escala y encuestas de salud mental. Las personas con trastornos por consumo de cannabis tienen mayores tasas de trastornos depresivos (Swift, Hall y Teesson, 2001). En estudios longitudinales, la relación entre el consumo habitual de cannabis y la depresión ha sido mucho menor que en el caso del consumo de cannabis y la psicosis (Degenhardt y Hall, 2012; Manrique-García *et al.*, 2012; Fergusson y Horwood, 1997). En metanálisis de estos estudios (Moore *et al.*, 2007) se ha encontrado una asociación discreta entre el consumo habitual o

importante de cannabis y los trastornos depresivos (Moore *et al.*, 2007: razón de posibilidades de 1,49 [IC de 95%: 1,15; 1,94]; Lev-Ran *et al.*, 2013: razón de disparidad de 1,62 [IC de 95%: 1,21; 2,16]). Muchos de estos estudios no realizaron un control adecuado de los factores de confusión, o descartaron la posibilidad de que los jóvenes deprimidos tuvieran mayor probabilidad de consumir cannabis (Horwood *et al.*, 2012); en algunos estudios las asociaciones desaparecen cuando se hace un mejor control (Feingold *et al.*, 2015).

Lo mismo ha ocurrido con estudios de los trastornos por consumo de cannabis en personas con diagnóstico de trastornos bipolares (por ejemplo, Lai y Sitharthan, 2012; Lev-Ran *et al.*, 2013; Silberberg, Castle y Koethe, 2012; Agrawal, Nurnberger y Lynskey, 2011). En un estudio longitudinal, el consumo de cannabis al inicio del estudio predijo un aumento del riesgo de síntomas maníacos en un período de seguimiento de tres años (Henquet *et al.*, 2006). Sin embargo, en estos estudios no se realizó un control adecuado en función de variables de confusión ni se descartó una causalidad inversa, según la cual el cannabis podría utilizarse para mejorar el estado de ánimo depresivo y reducir la excitación maníaca (Silberberg, Castle y Koethe, 2012).

Las personas con trastornos por consumo de cannabis también tienen mayores tasas de ansiedad, trastornos conductuales, trastornos alimentarios y trastornos de la personalidad (Goodman y George, 2015). Los motivos de estos patrones comunes de comorbilidad no se han investigado tan bien en estudios prospectivos como en estudios de las relaciones entre los trastornos por consumo de cannabis y la psicosis y la depresión. Todavía falta por descubrir si estos trastornos aumentan los riesgos de consumo de cannabis (algo que es verosímil en el caso de los trastornos de la conducta y la personalidad), si los trastornos por consumo de cannabis empeoran sus resultados, y hasta qué punto estos trastornos comparten factores de riesgo comunes con los trastornos por consumo de cannabis (Hall, Degenhardt y Teesson, 2009).

La elevada prevalencia de comorbilidad entre los trastornos por consumo de drogas y otros trastornos mentales no significa que unos provoquen los otros, sino que la comorbilidad entre los trastornos mentales y los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas es sumamente prevalente en todos los países. En general, las personas que padecen un trastorno por consumo de sustancias psicoactivas tienen tasas más elevadas de trastornos mentales concomitantes que al contrario, y las personas con trastornos por consumo de drogas tienen las tasas más elevadas de trastornos mentales concurrentes. En general, aunque existen asociaciones entre el consumo habitual de cannabis o los trastornos por consumo de cannabis y la mayoría de los trastornos mentales, no se ha determinado la causalidad. No se pueden descartar la causalidad inversa ni factores de riesgo compartidos como explicaciones de estas relaciones.

6.1.6 Riesgo de suicidio, ideación suicida e intentos de suicidio

Bagge y Borges (Bagge y Borges, 2015) llevaron a cabo un estudio de casos cruzados de 363 personas que recientemente habían intentado suicidarse y fueron tratadas en un hospital de traumatología por un intento de suicidio en las 24 horas previas en el estado de Misisipi (Estados Unidos). Los investigadores compararon las tasas de consumo de cannabis en las 24 horas anteriores al intento de suicidio (período de caso) con las 24 horas del día anterior al intento de suicidio (período de referencia [control]). Observaron que 10,2% de las personas que intentaron suicidarse habían consumido cannabis en el período de caso, mientras que 13,2% consumieron cannabis en el período de referencia.

La red DAWN (Drug Abuse Warning Network) de los Estados Unidos calculó las tasas de consumo de cannabis en consultas relacionadas con drogas de personas que acudieron a departamentos de urgencias hospitalarios por un intento de suicidio en el 2011 (SAMHSA, 2013). El consumo de cannabis se calificó como positivo en el caso de que el personal hospitalario determinara que había sido la causa o un factor que contribuyó a la visita al departamento de urgencias. Se calculó que el cannabis estaba implicado en 6,5% de los intentos de suicidio relacionados con drogas; en 46% de los intentos de suicidio se había consumido también alcohol. En el 23% de los intentos de suicidio relacionados con drogas con informes toxicológicos, en 16,8% se obtuvieron resultados positivos en la detección de cannabis, aunque es posible que este consumo de cannabis hubiera tenido lugar días o incluso hasta una semana antes. En general, 9,5% de todos los informes toxicológicos de muertes por suicidio (Borges, Bagge y Orozco, 2016) muestran la presencia de cannabis. Existe evidencia preliminar de una mayor detección de cannabis en casos de muerte por suicidio en los que no estaba implicada la sobredosis (CDC, 2006) y más detecciones en varones suicidas que no utilizaron la sobredosis como método de suicidio en comparación con las mujeres (Darke, Dufloy y Torok, 2009; Shields *et al.*, 2006). Las tasas de detección de

cannabis en el momento de la muerte parecen ser mayores en las víctimas de homicidios que en los suicidas (Darke, Dufrou y Torok, 2009; Sheehan *et al.*, 2013).

En general, los resultados de estudios sobre el consumo de cannabis y la ideación suicida y los intentos de suicidio son dispares. En un estudio neozelandés de casos y testigos de 302 casos de intentos de suicidio graves atendidos en un hospital general y de sujetos de referencia de la comunidad local (Beautrais, Joyce y Mulder, 1999) se encontró una asociación entre el consumo nocivo de cannabis y el intento de suicidio. La asociación disminuyó sustancialmente tras realizar el ajuste estadístico en función de factores de confusión. En un pequeño estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos no se encontró ninguna asociación (Petronis *et al.*, 1990). Los resultados de estudios longitudinales son más numerosos y han variado en cuanto a si las asociaciones persistieron después del ajuste en función de factores de confusión, registrándose asociaciones positivas en estudios más recientes y mayores. Fergusson *et al.* (Fergusson, Lynskey y Horwood, 1996; Fergusson y Horwood, 1997) han observado que el consumo habitual de cannabis a la edad de 15 años era un factor predictivo de la ideación suicida y los intentos de suicidio a los 16 y 17 años en Nueva Zelanda, pero estas asociaciones desaparecieron tras realizar el control en función de factores de confusión (Fergusson y Horwood, 1997). En un seguimiento de 30 años de la cohorte (Van Ours *et al.*, 2013), se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis y la ideación suicida que persistió después del control en función de variables de confusión. En la cohorte de nacimiento de Dunedin (Nueva Zelanda) (McGee, Williams y Nada-Raja, 2005) también se observó una asociación entre el consumo de cannabis a los 15 años de edad y las ideas suicidas entre los 18 y los 21 años de edad, pero esta asociación dejó de ser estadísticamente significativa tras realizar el ajuste en función de factores de confusión. Un análisis conjunto de estudios de cohortes australianos y neozelandeses encontró una relación dosis-respuesta entre la frecuencia de consumo de cannabis antes de los 17 años de edad y los intentos de suicidio entre los 17 y los 25 años de edad (Silins *et al.*, 2014).

En estudios longitudinales realizados en los Estados Unidos y otros países se han encontrado asociaciones entre el consumo de cannabis y la propensión al suicidio durante períodos de seguimiento variables. En algunos estudios las asociaciones varían con la edad y la medición del consumo de cannabis (por ejemplo, Newcomb, Vargas-Carmona y Galaif, 1999; Newcomb, Scheier y Bentler, 1993). Otros han encontrado asociaciones con la ideación suicida, pero no con los intentos de suicidio (Juon y Ensminger, 1997). En algunos estudios la asociación ha existido después del control en función de variables de confusión (por ejemplo, Bovasso, 2001; Borowsky, Ireland y Resnick, 2001; Clarke *et al.*, 2014; Pedersen, 2008), mientras que en otros estudios dicha asociación no se ha mantenido o solo ha persistido en subgrupos (por ejemplo, Wilcox y Anthony, 2004; Zhang y Wu, 2014; Wichstrom, 2000).

6.1.7 Mortalidad por suicidio

Se han hecho muy pocos estudios sobre las asociaciones entre el consumo habitual de cannabis y la muerte por suicidio. En un estudio de seguimiento de reclutas suecos (Andréasson y Allebeck, 1990) se observó que quienes habían consumido cannabis en más de 50 ocasiones hasta los 18 años de edad tenían un riesgo elevado de muerte por suicidio. Se encontró la misma asociación en un seguimiento de 33 años (Price *et al.*, 2009), pero dejó de ser significativa tras realizar el ajuste en función del consumo de alcohol, de tabaco y de otras drogas y en función de trastornos psiquiátricos al inicio.

En un estudio de casos y controles realizado en Cali (Colombia) en 108 personas que se suicidaron y 108 que fallecieron en accidentes, emparejados por edad y sexo, se encontró un aumento de la razón de disparidad (razón de posibilidades: 2,85 [IC de 95%: 1,31; 6,24]) en quienes padecían trastornos por consumo de cannabis (Palacio *et al.*, 2007). En un gran estudio de casos y controles de 1463 suicidios y 7392 muertes naturales (Kung, Pearson y Liu, 2003; Kung, Pearson y Wei, 2005) se encontró una asociación entre cualquier consumo de cannabis y el riesgo de suicidio después de realizar el ajuste en función de la depresión, el consumo de alcohol y la utilización de servicios de salud mental. También se observó en un seguimiento de cuatro años de un gran grupo de pacientes con trastornos por consumo de cannabis realizado en Dinamarca, en el que se encontró un riesgo elevado de suicidio (razón de disparidad en los varones: 2,28 [IC de 95%: 1,54; 3,37]; razón de disparidad en las mujeres: 4,82 [IC de 95%: 2,47; 9,39]) en los pacientes con trastornos por consumo de cannabis (Arendt *et al.*, 2013).

6.1.8 Áreas que requieren más investigación

Artículos recientes han referido mayores proporciones de consumidores crónicos de cannabis que parecen haber desarrollado trastornos por consumo de cannabis, por lo que es preciso llevar a cabo investigaciones

longitudinales actualizadas (que incluyan la relación dosis-respuesta, la potencia, la frecuencia de consumo, así como la edad de inicio y el motivo del consumo) para averiguar si hay más consumidores que desarrollan trastornos por consumo de cannabis y en tal caso por qué.

Se necesitan mejores estudios epidemiológicos y longitudinales para determinar la asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de diferentes tipos de trastornos mentales, ideación suicida, intentos de suicidio y muerte por suicidio. Estos estudios deben incluir un amplio intervalo de edad, diversos grupos poblacionales sociales y geográficos, y han de medir mejor el consumo de cannabis para evaluar las relaciones dosis-respuesta.

- Se deben elegir determinaciones iniciales para descartar una causalidad inversa y, en la medida de lo posible, terceras causas, como el consumo concomitante de otras sustancias psicoactivas, los trastornos mentales y la vulnerabilidad genética.
- Se necesitan estudios genéticos mejorados para investigar el solapamiento entre el genotipo y el fenotipo de la esquizofrenia y los trastornos por consumo de cannabis.
- Las personas con trastornos por consumo de cannabis tienen mayores tasas de trastornos depresivos. En muchos de estos estudios no se controlaron adecuadamente los factores de confusión, o se descartó la posibilidad de que los jóvenes deprimidos tuvieran mayor probabilidad de consumir cannabis.
- Las personas con trastornos por consumo de cannabis también tienen mayores tasas de ansiedad, trastornos conductuales, trastornos alimentarios y trastornos de la personalidad. No se han estudiado adecuadamente los motivos de estos patrones comunes de comorbilidad en estudios prospectivos. Es necesario realizar tales investigaciones.

Aunque la evidencia tiende a indicar que el consumo de cannabis se asocia a la ideación suicida y la conducta suicida, la falta de homogeneidad de la determinación de la exposición al cannabis entre los estudios y, en algunos casos, la falta de un control sistemático en función de conocidos factores de riesgo son limitaciones evidentes del conocimiento actual (Borges, Bagge y Orozco, 2016).

- En lo que respecta específicamente a la conducta suicida, se deben hacer esfuerzos para diferenciar cualquier efecto del consumo habitual de cannabis de los efectos a corto plazo del consumo en la ideación y la conducta suicidas.

7. CONSUMO PROLONGADO DE CANNABIS Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

7.1 ¿Qué sabemos?

7.1.1 Enfermedades respiratorias

7.1.1.1 Bronquitis crónica

Son considerables las investigaciones epidemiológicas y clínicas que han evaluado si fumar cannabis es un factor de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los principales síntomas de la EPOC son la bronquitis crónica, la opresión torácica, la tos y la expectoración aumentadas la mayoría de los días del año durante dos o más años. En la mayor parte de estos estudios, quienes solo fumaban cannabis era más probable que notificaran que habían tenido tos, expectoración y sibilancias, pero no fue más probable que notificaran que habían tenido dificultad para respirar en comparación con los sujetos controles que no fumaban cannabis (Aldington *et al.*, 2007; Bloom *et al.*, 1987; Moore *et al.*, 2005; Tan *et al.*, 2009; Tashkin *et al.*, 1987; Taylor *et al.*, 2000).

En estudios de seguimiento de consumidores habituales de cannabis, los que dejaron de fumarlo mostraron reducciones de la tos, la expectoración y las sibilancias en comparación con quienes seguían fumando cannabis. Por ejemplo, un análisis detallado de una gran cohorte, adecuadamente caracterizada, de prácticamente 1000 sujetos cuyo seguimiento se prolongó desde el nacimiento hasta los 38 años y que evaluó los síntomas respiratorios a los 18, 21, 26, 32 y 38 años, encontró asociaciones notables entre el consumo actual de cannabis y la tos y la expectoración matutinas y las sibilancias durante múltiples evaluaciones a diferentes edades. Estos síntomas mejoraron notablemente en los sujetos que dejaron de fumar cannabis o redujeron sustancialmente el consumo de cannabis fumado (Hancox *et al.*, 2015). Previamente se habían referido resultados similares (Tashkin, Simmons y Tseng, 2012). En conjunto, estos y otros resultados indican que la bronquitis crónica inducida por el humo del cannabis es reversible (Hancox *et al.*, 2015; Tashkin, Simmons y Tseng, 2012).

Un signo frecuente en los estudios de videobroncoscopia en fumadores de cannabis solo es la presencia de inflamación y edema que bloquean y ocluyen parcialmente los bronquios (Roth *et al.*, 1998). Esto es coherente con un discreto aumento de la resistencia de las vías respiratorias, de importancia clínica poco clara (Tashkin *et al.*, 1987; Aldington *et al.*, 2007; Hancox *et al.*, 2010). Los resultados de biopsias de la mucosa bronquial en fumadores de cannabis solo indican, en comparación con los no fumadores, una mayor sustitución de las células ciliadas normales que recubren las vías respiratorias por células secretoras de moco y otras células (Roth *et al.*, 1998; Fligiel *et al.*, 1997). La reducción de las células ciliadas y el subsiguiente aumento de la secreción de moco por parte de un mayor número de células secretoras de moco, probablemente explican el aumento de los síntomas de bronquitis crónica en los fumadores habituales de cannabis (Tashkin, 2015).

7.1.1.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es una enfermedad progresiva que produce disminuciones anuales de la función pulmonar relacionadas con la edad, a un ritmo más rápido que lo normal en los fumadores de tabaco. Los estudios realizados no han encontrado un aumento del riesgo de EPOC en fumadores de cannabis solo. Se ha observado que la bronquitis crónica tiene lugar sin que haya EPOC en la mayoría de los estudios de los fumadores de cannabis (por ejemplo, Hancox *et al.*, 2015; Kempker, Honig y Martin, 2015; Pletcher *et al.*, 2012; Sherrill *et al.*, 1991; Tashkin *et al.*, 1980; Taylor *et al.*, 2000). No se han observado alteraciones de la función respiratoria en 3 de los 4 estudios longitudinales de la función pulmonar realizados en fumadores habituales de cannabis (Hancox *et al.*, 2010; Pletcher *et al.*, 2012; Tashkin *et al.*, 1997). Aunque los fumadores de cannabis no parecen tener mayor riesgo de EPOC, presentan una pérdida de la función pulmonar más rápidamente que los no fumadores, incluso aunque la velocidad de disminución de la función pulmonar sea menor que en los fumadores de tabaco.

La única anomalía que se encontró en las pruebas de la función pulmonar fue un discreto aumento de la resistencia de las vías respiratorias (Tashkin *et al.*, 1987; Aldington *et al.*, 2007; Hancox *et al.*, 2010), probablemente debido al edema de las vías respiratorias de quienes solo fuman cannabis. En algunos estudios, los fumadores de cannabis tuvieron volúmenes pulmonares mayores que quienes no eran fumadores de cannabis, probablemente porque las inhalaciones profundas que se hacen al fumar cannabis distienden los pulmones (Tashkin, 2015).

El humo de tabaco activa los macrófagos alveolares, las principales células inmunitarias de los pulmones. Estos macrófagos liberan citocinas y quimiocinas que estimulan la liberación de productos que dañan los tejidos y pueden causar bronquitis crónica y enfisema. Los fumadores de cannabis, a diferencia de los fumadores de tabaco, presentan una reducción de la actividad de los macrófagos, presumiblemente debido a la actividad inmunosupresora del THC (Tashkin, 2015).

7.1.1.3 Otras enfermedades respiratorias

Se han dado casos de enfermedad pulmonar bullosa (aumento patológico de los espacios aéreos en el parénquima pulmonar, con un tamaño superior a 1 cm) en fumadores de cannabis que consumían cantidades variables de tabaco (Johnson *et al.*, 2000; Phan, Lau y Li, 2005; Hii *et al.*, 2008). Esta enfermedad puede deteriorar la función pulmonar y predisponer al neumotórax, aunque no está clara la relación causal con el cannabis (Tan, Hatam y Treasure, 2006).

También se han referido varios casos de neumonía por *Aspergillus* y otras formas de neumonía en fumadores de cannabis inmunodeprimidos (Tashkin, 2015). Fumar cannabis altera la función de los macrófagos alveolares, que son células inmunitarias efectoras clave en la defensa de los pulmones frente a las infecciones (Baldwin *et al.*, 1997). La pérdida de los cilios y el aumento de las células secretoras de moco en las vías respiratorias de los fumadores habituales de cannabis (Fligiel *et al.*, 1997) pueden afectar la limpieza mucociliar, con el consiguiente aumento del riesgo de neumonía. El consumo de cannabis puede predisponer a la neumonía como consecuencia de la alteración, relacionada con el cannabis, de las defensas pulmonares frente a la infección. También se ha demostrado que el cannabis está frecuentemente contaminado por *Aspergillus fumigatus* (Kagen *et al.*, 1983) y por bacterias gramnegativas potencialmente patógenas (Ungerleider *et al.*, 1982), por lo que la introducción de estos microorganismos en los pulmones al fumar es un mecanismo adicional por el que el cannabis puede aumentar el riesgo de neumonía. Para investigar este riesgo, es necesario realizar estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados.

7.1.2 Enfermedades cardiovasculares

Uno de los signos más fiables de intoxicación por cannabis es la taquicardia o frecuencia cardíaca elevada (Chesher y Hall, 1999; Jones, 2002; Sidney, 2002). En el sistema cardiovascular se encuentran tanto receptores de cannabinoides CB1 como CB2 (Montecucco y Di Marzo, 2012). En estudios de laboratorio, jóvenes que consumían cannabis a diario desarrollaron tolerancia a estos efectos en un plazo de 2 a 4 semanas (Jones, 2002). Los varones de mediana edad con antecedentes de infarto de miocardio que fuman cannabis pueden presentar síntomas agudos de angina de pecho; ya en la década de 1970 se habían publicado este tipo de casos (Gottschalk, Aronow y Prakash, 1977). Además, se ha demostrado que el cannabis desencadena, antes que el tabaco, la aparición de síntomas de angina de pecho después de un esfuerzo físico en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria o de angina de pecho estable (Aronow y Cassidy, 1974).

El número de estudios epidemiológicos sobre las enfermedades cardiovasculares en fumadores de cannabis es limitado (Sidney, 2002). Mittleman *et al.* (2001) encontraron que el riesgo de infarto de miocardio era cuatro veces mayor en los pacientes con un infarto de miocardio reciente en la hora posterior a haber fumado cannabis, y que luego disminuyó rápidamente. Estos autores señalan que el riesgo era mucho menor que el de la cocaína (casi 24 veces en la primera hora después del consumo) (Mittleman *et al.*, 1999).

En un estudio prospectivo de 1913 adultos se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis y la mortalidad de causa cardiovascular durante un período de 3,8 años (Mukamal *et al.*, 2008). El riesgo fue 2,5 veces mayor en los consumidores de cannabis con una frecuencia que no llegaba a ser semanal y 4,2 veces mayor en los que consumían semanalmente o con mayor frecuencia. El consumo de cannabis no se asoció significativamente a la mortalidad a largo plazo en los pacientes de la misma cohorte tras 18 años

de seguimiento, aunque las tasas de mortalidad fueron sistemáticamente mayores en los consumidores de cannabis que en los que no eran consumidores (Frost *et al.*, 2013).

Recientes informes de casos y series de casos indican que fumar cannabis puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en fumadores de cannabis más jóvenes que, de otro modo, tienen un riesgo relativamente bajo (Arora *et al.*, 2012; Bailly *et al.*, 2010; Basnet, Mander y Nicolas, 2009; Canga *et al.*, 2011; Casier *et al.*, 2013; Deharo, Massoure y Fourcade, 2013; Duchene *et al.*, 2010; Hodcroft, Rossiter y Buch, 2014; Karabulut y Cakmak, 2010; Kocabay *et al.*, 2009; Pratap y Korniyenko, 2012; Renard *et al.*, 2012). Jouanjus, Lapeyre-Mestre y Micallef (2014) indicaron que entre el 2006 y el 2010 prestadores de atención de salud habían notificado a la red nacional Addictovigilance 35 casos de enfermedad cardiovascular en consumidores de cannabis franceses. Estas complicaciones tuvieron lugar en pacientes con una media de edad de 34 años y, teniendo en cuenta sus antecedentes clínicos, podían atribuirse al consumo de cannabis. Los autores utilizaron medidas de captura-recaptura para hacer una estimación de la tasa de notificación, que fue de 0,4% (Jouanjus *et al.*, 2012). Teniendo en cuenta este resultado, los 35 casos notificados deben considerarse como una infraestimación considerable del número de enfermedades cardiovasculares que podrían haber tenido lugar en jóvenes consumidores de cannabis en Francia durante el período de estudio. Durante este período, cabe mencionar que la porción de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el cannabis aumentó tres veces.

Un tercio de las hospitalizaciones relacionadas con el cannabis que tuvieron lugar en Toulouse (Francia) se atribuyeron a enfermedades cardiovasculares. Entre ellas se encontraban 7 casos de infarto de miocardio, 4 accidentes cerebrovasculares y 3 casos de tromboarteritis juvenil (Jouanjus *et al.*, 2011). En otro estudio de hospitalizaciones por enfermedades cardiovasculares en jóvenes (de 15 a 30 años), el cannabis estaba implicado en 18 de 20 casos de consumo de sustancias psicoactivas. Muchos de estos infartos de miocardio se registraron en jóvenes consumidores de cannabis con pocos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En conjunto, los datos publicados indican que generalmente se encontraron arterias normales en las angiografías coronarias, lo que indica que el vasoespasmo puede ser responsable de estos eventos. Además, fumar cannabis aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares al aumentar las concentraciones de carboxihemoglobina (Wu *et al.*, 1988). Como resultado, en Francia se identificó y confirmó la señal de un riesgo elevado de trastornos cardiovasculares graves relacionados con el cannabis. Las complicaciones cardiovasculares observadas en consumidores jóvenes de cannabis difirieron de las presentadas por pacientes de la misma edad que no eran consumidores.

Recientemente se ha comenzado a abordar y examinar la repercusión del consumo pasivo de humo de cannabis en la función del endotelio vascular. Esta investigación llegó a la conclusión de que el humo de cannabis y el humo de tabaco alteran la función endotelial de modo similar en condiciones de exposición comparables. También se llegó a la conclusión, como en algunos otros estudios, de que es el humo, y no el THC, el que provoca esta alteración.

7.1.2.1 Accidente cerebrovascular

En los últimos decenios, la incidencia de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes ha aumentado, y se han referido casos de accidente cerebrovascular en fumadores de cannabis (Wolff *et al.*, 2013). En el 2013, Wolff encontró solo 59 casos de accidentes cerebrovasculares asociados al cannabis en la literatura médica. Se trataba de accidentes cerebrovasculares isquémicos o accidentes isquémicos transitorios en personas con una media de edad de 33 años. Para el 2015, se habían publicado cerca de 100 casos de accidente cerebrovascular isquémico relacionado con el cannabis (Wolff *et al.*, 2013; Desbois y Cacoub, 2013; Hackam, 2015; Wolff *et al.*, 2015). Algunos estudios de casos y controles también indicaban que fumar cannabis era un factor de riesgo de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes (Barber *et al.*, 2013), y se publicaron al menos cinco casos de accidente cerebrovascular isquémico en personas que consumían cannabinoides sintéticos (Benson-Leung, Leung y Kumar, 2014; Freeman *et al.*, 2013; Takematsu *et al.*, 2014).

Wolff (Wolff *et al.*, 2011), por ejemplo, describió el caso de un varón de 21 años que sufrió un accidente isquémico cerebeloso tras fumar cannabis. Wolff argumentaba que se podía atribuir este accidente cerebrovascular a una estenosis arterial intracraneal multifocal por las siguientes razones: 1) el paciente tenía una angiografía craneal normal seis meses antes de que comenzara a consumir cannabis; 2) sus arterias cerebrales estaban estenosadas en el momento del accidente cerebrovascular; y 3) las estenosis revirtieron al cabo de tres meses de abstinencia del consumo de cannabis. Los accidentes cerebrovasculares asociados al cannabis suelen ocurrir

en consumidores crónicos o en consumidores actuales de cannabis que fuman tabaco (Wolff *et al.*, 2013). El accidente cerebrovascular tiene lugar mientras se fuma la droga o minutos después. Hay varios informes de casos de recidiva de accidentes cerebrovasculares en pacientes que no dejaron de consumir cannabis (Wolff *et al.*, 2013). Los efectos cardiovasculares del cannabis explican posibles mecanismos por los que se producen estos accidentes cerebrovasculares: hipotensión ortostática, función vasomotora cerebral alterada, hipertensión y cambios de la tensión arterial en decúbito, embolia cardíaca, vasculopatía, vasoespasmo y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (Wolff *et al.*, 2013). Además en un estudio francés de adultos jóvenes (menores de 45 años) que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico en un período de dos años, 13 de 48 sujetos eran consumidores de cannabis. En 10 de esos 13 sujetos, la causa del accidente cerebrovascular fue una estenosis arterial intracraneal multifocal (Wolff *et al.*, 2011). Se produjo una reversión de la vasoconstricción cerebral (documentada mediante pruebas de diagnóstico por imágenes vasculares tres meses después del diagnóstico) en todos los pacientes que dejaron de consumir cannabis. Esto indica que el consumo de cannabis puede producir un accidente cerebrovascular isquémico en adultos jóvenes al inducir una vasoconstricción cerebral reversible.

En un seguimiento de cinco años de casos de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible en 159 accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes jóvenes se encontró que el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible era la causa de 13% de estos accidentes cerebrovasculares, con mayor frecuencia en varones con una media de edad de 32 años. En 67% de estos casos el factor precipitante fue fumar resina de cannabis. La vasoconstricción cerebral se resolvió en 3 a 6 meses cuando los pacientes se abstuvieron de fumar cannabis (Wolff *et al.*, 2015). La vasoconstricción cerebral inducida por cannabis es un posible mecanismo de estos accidentes cerebrovasculares (Wolff *et al.*, 2015).

7.1.3 Cáncer

El THC y otros cannabinoides no son cancerígenos en ensayos microbianos (MacPhee, 1999; Marselos y Karamanakis, 1999) o pruebas en ratas y ratones. Sin embargo, el humo de cannabis fue cancerígeno en estos ensayos (MacPhee, 1999; Marselos y Karamanakis, 1999; Leuchtenberger, 1983). Esto indica que fumar cannabis, al igual que fumar cigarrillos, puede ser una causa de cánceres de pulmón, de las vías respiratorias y digestivas altas (boca, lengua, esófago) y de la vesícula biliar (MacPhee, 1999). Esto puede ser cierto, dado que existe una similitud cualitativa notable entre los carcinógenos que se encuentran en el humo de cannabis y el humo de tabaco. Los informes de casos existentes plantean una sospecha, pero proporcionan escaso apoyo a la hipótesis de que el consumo de cannabis puede provocar cánceres de las vías respiratorias altas. La calidad de los informes de casos es insuficiente, pues no comparan las tasas de consumo de cannabis en los casos y los controles; en su lugar, evalúan la exposición al cannabis retrospectivamente, sabiendo que el consumidor tiene cáncer, y sin control en función de factores de confusión como el consumo de alcohol y de tabaco (Hall y MacPhee, 2002).

7.1.3.1 Cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas

La evidencia sobre los riesgos de cáncer en las vías digestivas altas en los consumidores de cannabis es dispar. Dos estudios han mostrado un aumento del riesgo (Zhang *et al.*, 1999; Feng *et al.*, 2009), otros dos han mostrado una disminución del riesgo (Liang *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2002) y en cinco no se ha encontrado ninguna asociación (Aldington *et al.*, 2008a; Hashibe *et al.*, 2006; Llewellyn, Johnson y Warnakulasuriya, 2004; Llewellyn *et al.*, 2004; Rosenblatt *et al.*, 2004). En los análisis agrupados no se ha encontrado ninguna asociación general en el caso del cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas (cáncer de cabeza y cuello) (Berthiller *et al.*, 2008), pero existe un posible aumento del riesgo de cáncer bucofaríngeo y una reducción del riesgo de cánceres bucales y linguales (Marks *et al.*, 2014). Tres estudios sobre la relación entre el papilomavirus humano (HPV) y el cannabis y el riesgo de cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas indican que el HPV (que es un importante factor de riesgo de cáncer bucofaríngeo) puede ser un factor de riesgo modificador (Gillison *et al.*, 2008; Liang *et al.*, 2009; Marks *et al.*, 2014). Las futuras investigaciones sobre el cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas deben tener en cuenta los efectos del consumo concomitante de alcohol y de tabaco, y de la infección por el HPV.

7.1.3.2 Cánceres respiratorios

En el estudio de reclutas suecos (Callaghan, Allebeck y Sidorchuk, 2013) se observó que las tasas de cáncer pulmonar eran el doble en los reclutas que habían fumado cannabis 50 o más veces hasta la edad de 18 años.

Sin embargo, solo pudo llevar a cabo el control en función del consumo de tabaco al inicio del estudio. Estudios de casos y controles del cáncer pulmonar en el norte de África han encontrado asociaciones uniformes, pero en todos ellos el consumo de cigarrillos fue un factor de confusión del consumo de cannabis fumado (Mehra *et al.*, 2006). En un estudio tunecino de casos y controles de 100 casos de cáncer de pulmón diagnosticados en hospitales y 110 sujetos de referencia de la comunidad se encontró una asociación con el consumo de cannabis (razón de disparidad: 8,2) que persistió después del ajuste en función del consumo de cigarrillos. Un análisis combinado de tres estudios marroquíes de casos y controles también encontró un riesgo elevado de cáncer pulmonar en los fumadores de cannabis, aunque estos fumadores de cannabis también fumaban tabaco (Berthiller *et al.*, 2008). En un estudio neozelandés de casos y controles del cáncer pulmonar en 79 adultos menores de 55 años y 324 sujetos control de la comunidad (Aldington *et al.*, 2008b), se encontró una relación dosis-respuesta entre la frecuencia de consumo de cannabis y el riesgo de cáncer pulmonar. Un análisis conjunto colaborativo de estos estudios epidemiológicos no encontró ninguna asociación general entre el consumo de cannabis fumado y el cáncer pulmonar, ni tampoco pruebas de una relación dosis-respuesta (Zhang *et al.*, 2015).

7.1.3.3 Cáncer testicular

Tres estudios han encontrado una asociación entre el consumo de cannabis fumado y el cáncer testicular. Todos eran estudios estadounidenses publicados desde el 2009. Uno de ellos, de Daling *et al.* (2009), fue un estudio de casos y controles sobre el consumo de cannabis, en el que participaron 369 hombres con diagnóstico de tumor de células germinativas testiculares y 979 sujetos de referencia (controles) emparejados en función de la edad. Encontraron una tasa alta de consumo de cannabis entre los casos (razón de disparidad: 1,7 [IC de 95%: 1,1; 2,5]). El riesgo fue mayor en el caso de un tumor no seminomatoso (razón de disparidad: 2,3 [IC de 95%: 1,4; 4,0]) y fue mayor en los sujetos que consumieron cannabis antes de los 18 años de edad y en los que consumieron cannabis con una frecuencia superior a la semanal. Estos resultados se han obtenido también en dos estudios posteriores de casos y controles (Lacson *et al.*, 2012; Trabert *et al.*, 2011). En otro estudio de casos publicado por la Universidad del Sur de California en Los Ángeles (Estados Unidos) se observó que los varones con estos tumores tenían una probabilidad unas dos veces mayor de tener antecedentes de consumo de cannabis. Un metanálisis de estos estudios (Gurney *et al.*, 2015) encontró una razón de disparidad de 1,5 en los sujetos que consumían cannabis con gran frecuencia y de 1,5 en los que habían consumido cannabis durante 10 o más años. Se trata de una relación moderada y uniforme y, dado que fumar tabaco no causa cáncer testicular, no existe ninguna posibilidad de confusión debida al consumo de tabaco fumado. En los testículos hay receptores de cannabinoides, de modo que no es inverosímil una relación causal.

7.1.3.4 Otros cánceres

Con el consumo de cannabis, existe una tendencia a un aumento del cáncer de próstata (riesgo tres veces mayor) y del cáncer cervicouterino (riesgo 1,4 veces mayor). Se notificó un riesgo elevado de cáncer de próstata en fumadores de cannabis en un estudio de seguimiento de 8,6 años de 64 855 miembros del programa Kaiser Permanente Medical Care Program (Sidney *et al.*, 1997). Los hombres que habían fumado cannabis tenían un riesgo elevado de cáncer de próstata, así como los hombres que eran fumadores activos de cannabis (Sidney *et al.*, 1997). La confusión debida a otros factores relacionados con el modo de vida fue una posible explicación del resultado, dado que el número de muertes relacionadas con el sida fue mayor en los consumidores de cannabis en este estudio.

En estudios de menor tamaño se ha implicado al consumo de cannabis en la aparición de cáncer de vesícula biliar y tumores de células germinativas testiculares. Las razones de la gran heterogeneidad en los estudios epidemiológicos que correlacionan el consumo de cannabis con el cáncer pueden relacionarse con dificultades para cuantificar el consumo de cannabis, con factores de confusión no medidos en los casos o en los sujetos control, y con la variable expresión de los receptores de cannabinoides en los tejidos estudiados.

Fumar cannabis durante el embarazo se ha asociado a cánceres en los hijos. En tres estudios de casos y testigos de diferentes cánceres se ha encontrado una asociación (Robinson *et al.*, 1989; Grufferman *et al.*, 1993; Kuijten *et al.*, 1992). Cada estudio examinó el consumo de cannabis como uno de muchos otros factores de riesgo de padecer estos cánceres y no hubo una razón *a priori* para esperar una relación entre el consumo de cannabis y los cánceres. No se ha vuelto a obtener ninguno de estos resultados. La incidencia de estos cánceres no aumentó durante el período 1979-1995 en los Estados Unidos, cuando el consumo de cannabis era común (Reis *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2000; Gurney *et al.*, 2000).

7.1.4 Áreas que requieren más investigación

Considerando la gran prevalencia del consumo de cannabis en todo el mundo, el resultado francés de un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares graves relacionados con el cannabis debe explorarse en otros países.

Entre las posibles direcciones para investigaciones futuras se encuentran las siguientes: 1) identificar los mediadores implicados en la aparición de efectos cardiovasculares de los cannabinoides; 2) estudiar el papel de factores de riesgo como las enfermedades cardiovasculares preexistentes; y 3) evaluar el posible valor terapéutico de cannabinoides médicos en la prevención del infarto de miocardio. Para obtener más datos sobre el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, se debe alentar a los prestadores de atención de salud a investigar sistemáticamente la exposición al cannabis, inclusive por exposición pasiva al humo del cannabis, en pacientes jóvenes que acudan a consulta con trastornos cardiovasculares y en pacientes que reciban tratamiento con productos farmacéuticos que contengan cannabinoides.

- Se necesitan mejores estimaciones de la tasa de accidentes cerebrovasculares isquémicos en consumidores jóvenes de cannabis. Los proveedores de atención de salud deben preguntar sistemáticamente acerca del consumo de cannabis, en particular sobre el consumo de resina de cannabis, cuando traten a pacientes jóvenes con accidente cerebrovascular isquémico.
- Es necesario hacer más investigaciones sobre los efectos del cannabis en las arterias cerebrales en pacientes que presentan un accidente cerebrovascular. Es indispensable que los médicos pregunten a los jóvenes con accidentes cerebrovasculares isquémicos acerca de su consumo de drogas, que hagan pruebas de diagnóstico por imágenes arteriales para buscar una estenosis arterial intracraneal y que evalúen la reversibilidad de las anomalías vasculares.
- Son necesarios estudios de casos y controles con cohortes más amplias y mejor diseñados, con el fin de controlar mejor los efectos del consumo de cigarrillos para aclarar los riesgos de cáncer de pulmón, de las vías respiratorias y digestivas altas, de próstata y de testículo entre quienes consumen cannabis fumado de manera habitual y a largo plazo.
- Las futuras investigaciones sobre el cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas deben tener en cuenta los efectos del consumo concomitante de alcohol y de tabaco, así como la infección por el papilomavirus humano.
- Se necesitan estudios para comparar los efectos de consumir cannabis mediante vaporización y de la ingestión de cannabis en la aparición de cáncer en diversos tejidos, y para tener en cuenta las concentraciones de THC y de otros cannabinoides.
- Fumar cannabis altera la función de los macrófagos alveolares, que son células inmunoefectoras clave en la defensa de los pulmones frente a las infecciones. La pérdida de los cilios y el aumento de las células secretoras de moco en las vías respiratorias de los fumadores habituales de cannabis pueden alterar la depuración mucociliar, con el consiguiente aumento del riesgo de neumonía.
- Es necesario realizar estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados para investigar este riesgo, así como la repercusión que fumar cannabis pudiera tener en otras personas aparte de los fumadores (por exposición al humo ambiental).

8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

8.1 ¿Qué sabemos?

8.1.1 Prevención del consumo de cannabis

Están surgiendo nuevas investigaciones sobre la prevención basada en la evidencia, y está aumentando el conocimiento sobre lo que es efectivo y lo que es necesario para aplicar intervenciones preventivas y aumentar su escala. La mayoría de las intervenciones preventivas (enfoques ambientales, universales, dirigidos e indicados) repercuten en varios comportamientos problemáticos, incluido el consumo de sustancias (tabaco, alcohol, drogas y nuevas sustancias psicoactivas); las intervenciones preventivas deben abarcar toda la cadena de prevención, desde la prevención universal y selectiva a la indicada. Esta sección se limita a un breve resumen de las intervenciones preventivas conductuales que tienen una especial repercusión beneficiosa o probablemente beneficiosa en el consumo de cannabis (además de otros resultados). Las intervenciones destinadas a reducir los daños asociados al consumo de cannabis por los jóvenes se incluyen en la sección 8.1.2, dedicada al tratamiento. En este informe no se abordan intervenciones de amplia aplicación pero sin pruebas sólidas de eficacia, como las campañas en medios de comunicación independientes o la información suministrada aisladamente para reducir el consumo de drogas en los jóvenes (Ferri *et al.*, 2013; Jepson *et al.*, 2010).

8.1.1.1 Intervenciones dirigidas a las familias

Se considera que las estrategias de prevención familiar son “probablemente beneficiosas” (OEDT, 2013). En un estudio de prevención familiar integral en el que se realizó la capacitación de los padres, los hijos y la familia colectivamente, se encontró que era eficaz en lo que respecta a la reducción del consumo de cannabis a lo largo de la vida y en el último año en los adolescentes (Gates *et al.*, 2006).

Además, una revisión Cochrane de la prevención del consumo de sustancias encontró que los programas de prevención en las familias eran más eficaces que los programas dirigidos solo a los jóvenes (Foxcroft y Tsertsvadze, 2011). Se han obtenido más resultados alentadores en lo que respecta a los efectos a largo plazo de las intervenciones familiares sobre el consumo de sustancias de los jóvenes (Foxcroft, 2014). En 7 de los 8 programas familiares que se examinaron en ensayos comparativos (6 universales y 2 selectivos) se encontraron efectos positivos durante un período de al menos dos años (OEDT, 2015).

Algunos programas proporcionan a los adolescentes o a los padres servicios específicos para sus necesidades particulares (Medina-Mora, 2005) y abordan simultáneamente diversos niveles de riesgo (universales, selectivos e indicados) de problemas tanto individuales como familiares. Algunos programas de este tipo se han adaptado y probado, y se ha observado que aquellos que se han evaluado tienen buenos resultados (Sanders, 1999). Quizá sea menos estigmatizante llegar a estos adolescentes y a estas familias en el marco de actividades de prevención universal dirigidas a la población general más que en entornos con enfoques de intervenciones adaptadas individualmente (como los “programas para familias con necesidades”).

8.1.1.2 Intervenciones en entornos escolares

Se ha demostrado que los programas de aptitudes para la vida que combinan tanto un programa de aprendizaje de competencias sociales como enfoques de influencia social reducen el consumo de cannabis al cabo de 12 meses de seguimiento y posteriormente, en comparación con los sujetos de referencia (Faggiano *et al.*, 2005). Este tipo de intervención escolar incluye lecciones sobre habilidades sociales y ensayos interpersonales, actividades para potenciar la autoestima, habilidades de rechazo, habilidades para reconocer situaciones de alto riesgo y métodos educativos normativos. En un ensayo clínico aleatorizado se ha observado que las intervenciones de influencia social realizadas en la escuela son, por sí solas, eficaces en la reducción del consumo de cannabis (Faggiano *et al.*, 2010).

En otra revisión de estudios que se llevaron a cabo en escuelas se ha descubierto que los planes de estudios interactivos sobre las drogas son más eficaces que los programas no interactivos basados en conferencias. Más de 200 de estos estudios han encontrado un retraso en el inicio del consumo de cannabis y una reducción del consumo de cannabis por los jóvenes (Tobler *et al.*, 2000). En una revisión sistemática, las intervenciones en el ámbito escolar dirigidas por pares en las que se utiliza a escolares como educadores también han demostrado ser eficaces en la reducción del consumo de todas las sustancias (McGrath *et al.*, 2006). Sin embargo, este efecto disminuyó en el seguimiento realizado al cabo de un año y de dos años.

Una revisión Cochrane del 2014 llegó a la conclusión de que los programas basados en una combinación de enfoques de competencia social e influencia social parecían tener mejores resultados que otros tipos de enfoques, con resultados efectivos en lo que respecta a la prevención del consumo de cannabis con un seguimiento a más largo plazo y a la prevención del consumo de cualquier droga. Las intervenciones basadas en conocimientos no mostraron diferencias en cuanto a los resultados, aparte del conocimiento, que mejoró en los participantes en los programas (Faggiano *et al.*, 2014).

Se ha demostrado que la gestión eficaz del aula crea un entorno escolar positivo que puede ser una vía proactiva para prevenir varios problemas —incluido el inicio temprano del consumo de cannabis —y a la vez crea un entorno de aprendizaje positivo.

8.1.1.3 Intervenciones dirigidas a jóvenes vulnerables

Se ha observado que los programas sociales interactivos dirigidos a jóvenes vulnerables son eficaces en la reducción del consumo de cannabis en el último mes. Los programas que ofrecen contenido para el desarrollo de aptitudes para la vida, la formación de equipos, la comunicación interpersonal y el aprendizaje introspectivo que incluya la autocrítica resultan ser eficaces en la reducción del consumo de cannabis en jóvenes de alto riesgo (Springer *et al.*, 2004).

En una revisión sistemática se ha observado que otros enfoques integrales que combinan la implicación de la comunidad, la escuela y la familia son eficaces (Jones *et al.*, 2006). Este esfuerzo combinado redujo el consumo, retrasó el inicio del consumo y previno el consumo en adolescentes de alto riesgo en comparación con los programas exclusivamente comunicativos o exclusivamente escolares (Jones *et al.*, 2006).

8.1.2 Tratamientos de los trastornos por consumo de cannabis

8.1.2.1 Evolución natural de los trastornos por consumo de cannabis

En el caso de muchos jóvenes, el consumo de cannabis es por un período limitado; es más frecuente en las personas de 20 a 23 años y concluye hacia los 27 a 29 años (Hall y Degenhardt, 2015). Los consumidores frecuentes de cannabis a largo plazo que han intentado abandonar el hábito y no lo han logrado es más probable que tengan trastornos por consumo de cannabis y que busquen ayuda de los servicios de tratamiento. Muchas personas que cumplen los criterios de dependencia dejan de consumir cannabis sin tratamiento y siguen sin cumplir los criterios de dependencia cuando se realiza el seguimiento algunos años después. En Australia, en el estudio VAHCS (Victorian Adolescent Health Cohort Study), que hizo el seguimiento de personas dependientes del cannabis durante cuatro años, se encontró que más de la mitad de quienes inicialmente cumplían los criterios de dependencia ya no los cumplían al cabo de cuatro años (Coffey *et al.*, 2003). En un estudio alemán, más de 80% de las personas que cumplían los criterios de dependencia en una evaluación inicial se encontraban “en remisión” en el seguimiento realizado al cabo de 10 años (Perkonig *et al.*, 2008).

8.1.2.2 Tratamientos para los trastornos por consumo de cannabis

Se ha demostrado que las intervenciones psicológicas breves basadas en técnicas de entrevista motivacional aumentan las tasas de abandono del consumo de cannabis a los tres meses (RR: 3,33 [IC de 95%: 1,99; 5,56]) y a los 8 a 12 meses (RR: 2,41 [IC de 95%: 1,01; 5,73]) (NCCMH, 2008). Aunque esta evidencia se ha utilizado para promover intervenciones oportunistas muy breves (incluso de tan solo cinco minutos) en entornos de atención primaria, los ensayos señalados en esta intervención utilizaban psicólogos capacitados para aplicar intervenciones que duraban de 30 a 60 minutos.

Aunque sean eficaces en lo que respecta al consumo nocivo de cannabis, las intervenciones de una sola sesión tienen un valor limitado en el tratamiento de la dependencia del cannabis. En una revisión reciente realizada por la OMS se encontró evidencia procedente de ensayos clínicos que respaldan el uso de varios enfoques para el tratamiento de la dependencia del cannabis, como combinaciones de medidas para aumentar la motivación (con terapia motivacional mejorada, terapia cognitivo-conductual y manejo de contingencias que proporciona recompensas específicas), junto con intervenciones de terapia familiar en adolescentes (OMS, 2015).

La terapia cognitivo-conductual, la terapia motivacional mejorada y una combinación de ambas y de terapia psicosocial de resolución de problemas fueron más eficaces que un control de listas de espera. La terapia cognitivo-conductual y la terapia motivacional mejorada dieron lugar a una reducción de 50% en determinaciones continuas del consumo de cannabis y fueron igualmente eficaces en ensayos comparativos directos. En los adolescentes con dependencia del cannabis, las intervenciones familiares fueron más eficaces que el asesoramiento individual, en lo que respecta al logro de la abstinencia, y las intervenciones familiares y sociales fueron más eficaces que la psicoeducación sola.

En una revisión sistemática del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) se encontraron resultados similares (OEDT, 2015). La terapia cognitivo-conductual y la terapia familiar multidimensional, un tipo de terapia familiar, reducen el consumo de cannabis moderadamente en los adolescentes. Se ha demostrado que la combinación de terapia motivacional mejorada y terapia cognitivo-conductual junto con el manejo de contingencias mejora las tasas de abstinencia en este grupo. A diferencia de lo observado en la revisión de la OMS, los resultados en cuanto al efecto de la terapia motivacional mejorada sola son similares a los de la psicoeducación. De igual modo, en la revisión de la OEDT de tratamientos de consumidores adultos, la combinación de la terapia cognitivo-conductual y de entrevistas motivacionales fue útil; el efecto de las entrevistas motivacionales solas fue pequeño (OEDT, 2015). En una revisión de ensayos que incluyó a pacientes con diferentes trastornos por consumo de sustancias, teniendo en cuenta que el cannabis es la droga más citada como motivo de la entrada en el tratamiento, se observó que las intervenciones familiares —específicamente la terapia familiar específica breve, las entrevistas motivacionales y la terapia cognitivo-conductual— inducen reducciones del consumo pequeñas pero significativas (OEDT, 2015).

No se ha encontrado ningún medicamento que sea eficaz en el tratamiento de la dependencia del cannabis. Una revisión Cochrane publicada en el 2014 (Marshall *et al.*, 2014) encontró que los antidepresivos, el bupropión, la bupiróna y la atomoxetina eran ineficaces, y que faltaban datos probatorios de otros posibles medicamentos terapéuticos, como el THC, la gabapentina y la N-acetilcisteína.

8.1.2.3 Tratamiento de la intoxicación aguda por cannabis y del síndrome de abstinencia del cannabis

Se han empleado varios medicamentos para tratar los efectos agudos del cannabis, como la ansiedad, la taquicardia, las arritmias y los síntomas psicóticos. Entre ellos se encuentran los betabloqueantes, los antiarrítmicos, los antagonistas de los receptores CB1 y de los receptores de GABA-benzodiacepinas, los antipsicóticos y el cannabidiol. Para tratar la intoxicación por cannabis se han usado el propranolol, el rimonabant, la flecainidina, la propafenona, el flumazenil, la olanzapina y el haloperidol. Faltan datos sobre la eficacia comparativa de diferentes compuestos en el tratamiento de muchas de las presentaciones agudas de la intoxicación cannábica; sin embargo, los betabloqueantes reducen la taquicardia y la hipertensión asociadas a la intoxicación por cannabis. Es probable que las benzodiacepinas mitiguen la ansiedad en los trastornos de angustia inducidos por esta droga, aunque esta cuestión no se ha examinado específicamente (Crippa *et al.*, 2012).

Las arritmias producidas por la intoxicación cannábica pueden normalizarse usando antiarrítmicos como la flecainida, la propafenona y la digoxina (Rubio *et al.*, 1993; Kosior *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 2005). El flumazenil, un antagonista del complejo receptor de GABA-benzodiacepinas, ha sido eficaz en el tratamiento de estados comatosos inducidos por el cannabis, que afortunadamente son muy raros y suelen ocurrir cuando los niños ingieren accidentalmente productos de cannabis (Crippa *et al.*, 2012). Se ha observado que el haloperidol y la olanzapina son eficaces en la reducción de los síntomas psicóticos (Berk, Brook y Trandafir, 1999). Se ha demostrado que el cannabidiol, un componente del cannabis que no produce efectos psicoactivos, mitiga los síntomas de ansiedad y psicóticos inducidos por el THC (Zuardi *et al.*, 1982).

Se evaluaron diferentes medicamentos para el tratamiento del síndrome de abstinencia del cannabis, incluidos el litio (Winstock *et al.*, 2009), la lofexidina (Haney *et al.*, 2008), la nefazodona y el bupropión (Carpenter *et al.*, 2009) y, más recientemente, agonistas de receptores de cannabinoides como el dronabinol y Sativex, y se obtuvieron resultados prometedores (Allsop *et al.*, 2014; Allsop *et al.*, 2015). Sin embargo, todavía no se ha determinado adecuadamente la eficacia de estos medicamentos en este campo.

8.1.2.4 Prevención de la recidiva

Como ocurre con otros trastornos por consumo de sustancias, es frecuente la recidiva tras suspender el consumo de cannabis. Para reducir la probabilidad de recidiva del consumo de esta droga y la dependencia, puede ser útil prestar atención a los factores de riesgo y de protección asociados al consumo de drogas. Entre los factores de riesgo en los adolescentes se encuentran los conflictos en la familia y el hecho de tener amigos que consumen cannabis. Son factores de protección en la adolescencia las relaciones positivas con los padres, que proporcionan una estructura y límites, un entorno escolar positivo y la participación en actividades significativas. Entre los factores protectores en la edad adulta se encuentran el empleo, la vivienda y el apoyo social, y entre los factores de riesgo se encuentran las afecciones de salud mental no tratadas.

8.1.3 Áreas que requieren más investigación

- Las consecuencias adversas sociales y para la salud del consumo del cannabis que refieren los consumidores de cannabis que buscan tratamiento de la dependencia son menos graves que las referidas por personas dependientes del alcohol o de los opioides (Hall y Pacula, 2010; Degenhardt, 2012). Sin embargo, las tasas de recuperación de la dependencia del cannabis entre los consumidores que buscan tratamiento son similares a las de quienes buscan tratamiento de la dependencia alcohólica (Flórez-Salamanca *et al.*, 2013). Ensayos clínicos de la terapia cognitivo-conductual para la dependencia del cannabis han mostrado que solo una minoría siguen sin consumir esta droga entre 6 y 12 meses después del tratamiento. No obstante, el tratamiento reduce sustancialmente la gravedad de los problemas relacionados con el cannabis y la frecuencia de consumo (Roffman y Stephens, 2006; Danovitch y Gorelick, 2012).
- La evidencia sobre la eficacia de las intervenciones telefónicas y por internet es limitada, aunque en algunas revisiones se han encontrado reducciones del consumo de cannabis. Se trata de un área para la investigación futura. Estas intervenciones pueden ser particularmente valiosas en personas que reconocen que tienen un problema de consumo de cannabis pero no están preparados para entrar en un programa de tratamiento de la adicción. Este enfoque es también una opción menos costosa para los países con recursos limitados.
- Son pocos los estudios que analizan la fidelidad de la aplicación de diferentes intervenciones psicológicas, por lo que resulta difícil saber con certeza si las intervenciones son las mismas en diversos países o incluso en diversos centros de tratamiento del mismo país.

9. CONCLUSIONES

9.1 ¿Qué sabemos?

En resumen, se sabe menos acerca de los efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos que sobre el consumo de alcohol o tabaco. Tomando como base esta revisión realizada por expertos, se presentan las siguientes conclusiones sobre los efectos conocidos y sobre las cuestiones acerca de las cuales necesitamos ampliar nuestros conocimientos.

9.1.1 ¿Qué sabemos sobre la neurobiología del consumo de cannabis?

Sabemos lo siguiente:

- Los receptores CB1 (que responden al THC [9-tetrahidrocannabinol], el principal componente psicoactivo del cannabis) están ampliamente distribuidos en el encéfalo, incluidas LAS zonas que controlan la atención, la toma de decisiones, la motivación y la memoria.
- Estos receptores modulan los efectos de otros sistemas de neurotransmisores.
- El consumo de cannabis a corto y a largo plazo inhibe estos receptores de maneras tales que pueden explicar los efectos a corto y largo plazo del cannabis en la memoria operativa, la planificación y la toma de decisiones, la velocidad de respuesta, la exactitud y la latencia, la motivación, la coordinación motora, el estado de ánimo y la cognición.

9.1.2 ¿Qué sabemos sobre las características epidemiológicas del consumo de cannabis y de la dependencia del cannabis?

Sabemos lo siguiente:

- El cannabis es la droga ilegal más utilizada en todo el mundo. Se calcula que, en el 2013, 181,8 millones de personas de 15 a 64 años consumieron cannabis sin fines médicos en todo el mundo (estimaciones de la incertidumbre: 128,5-232,1 millones).
- El consumo de cannabis parece ser más frecuente en los países desarrollados que en los países en desarrollo, aunque no se dispone de buenos datos sobre la prevalencia del consumo en estos últimos.
- Los jóvenes a menudo consumen cannabis; en muchos países desarrollados, el consumo comienza entre los 15 y los 17 años.
- Se ha observado una tendencia al alza de la media del contenido de THC de todos los preparados de cannabis confiscados en los Estados Unidos y en algunos países europeos.
- La dependencia del cannabis existe y consiste en un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan tras el consumo reiterado de cannabis. Hay algunos indicios de que la prevalencia de la dependencia del cannabis aumentó en todo el mundo entre el 2001 y el 2010.
- Existe una importante demanda de sistemas de tratamiento de adicciones para los trastornos por consumo de cannabis en muchos países de ingresos altos y en algunos países de ingresos bajos y medianos.

9.1.3 ¿Qué sabemos sobre los efectos a corto plazo del consumo de cannabis?

Sabemos lo siguiente:

El efecto a corto plazo del cannabis sobre la salud que resulta más obvio es la intoxicación, caracterizada por trastornos del nivel de conciencia, la cognición, la percepción, el afecto o el comportamiento, y otras funciones y respuestas psicofisiológicas.

- Una minoría de las personas que consumen cannabis por primera vez presentan gran ansiedad, crisis de angustia, alucinaciones y vómitos. Estos síntomas pueden ser suficientemente preocupantes para hacer que los consumidores busquen atención médica.
- El consumo agudo afecta la capacidad de conducir y contribuye a que aumente el riesgo de lesiones por accidentes de tránsito.
- Existen algunos indicios de que el consumo de cannabis puede desencadenar eventos coronarios. Recientes informes de casos y series de casos indican que fumar cannabis puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en fumadores de cannabis jóvenes que, por lo demás, tienen un riesgo relativamente bajo.

9.1.4 ¿Qué sabemos sobre los efectos a largo plazo del consumo de cannabis?

Sabemos lo siguiente:

- Los consumidores habituales de cannabis puede desarrollar dependencia de la droga. El riesgo puede ser de aproximadamente 1 de cada 10 personas que han consumido cannabis en algún momento de su vida, 1 de cada 6 consumidores adolescentes y 1 de cada 3 consumidores de la droga a diario.
- Se ha documentado adecuadamente el síndrome de abstinencia en la dependencia del cannabis.
- Cada vez es más la evidencia que muestra que el consumo importante y habitual de cannabis durante la adolescencia se asocia a resultados negativos más graves y persistentes que el consumo durante la edad adulta.
- En una serie de estudios prospectivos existe una relación dosis-respuesta uniforme entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el riesgo de desarrollar síntomas psicóticos o esquizofrenia.
- Durante dos décadas se ha reconocido la asociación entre el consumo de cannabis y la psicosis o la esquizofrenia al menos por cinco vías:
 1. El cannabis produce una serie completa de síntomas positivos, negativos y cognitivos de tipo esquizofrénico y carácter transitorio en algunas personas sanas.
 2. En las personas que presentan un trastorno psicótico, el cannabis puede empeorar los síntomas, desencadenar una recidiva y tener consecuencias negativas en la evolución de la enfermedad.
 3. Cuando el consumo de cannabis es importante, las personas vulnerables de la población general desarrollan una enfermedad psicótica que se asocia con la edad a la que comenzó el consumo, el contenido de THC del cannabis, la frecuencia de consumo y su duración.
 4. El consumo de cannabis se asocia a una disminución de la edad a la que comienza a manifestarse la esquizofrenia; es probable que la exposición al cannabis sea una “causa componente” que interactúa con otros factores para desencadenar la esquizofrenia o algún trastorno psicótico, pero no es necesaria ni suficiente para provocarlos por sí sola. Los síntomas de esquizofrenia aumentan con el consumo de cannabis y su potencia. La magnitud de los síntomas se asocia con la cantidad consumida y la frecuencia de consumo.
 5. El consumo diario de los adolescentes y adultos jóvenes se asocia a diversos resultados negativos psicológicos y en materia de salud, como los siguientes:
 - abandono escolar temprano,
 - deterioro cognitivo,
 - aumento del riesgo de consumo de otras drogas ilegales,
 - aumento del riesgo de síntomas depresivos,
 - aumento de las tasas de ideación y conducta suicida.

Falta por determinar cuáles de estas asociaciones son causales.

- Fumar cannabis a largo plazo produce síntomas de bronquitis crónica y aguda, así como lesiones microscópicas de las células de revestimiento de los bronquios, pero no parece producir EPOC.
- El consumo prolongado e importante de cannabis fumado puede desencadenar infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en consumidores jóvenes.
- Fumar una mezcla de cannabis y tabaco puede aumentar el riesgo de cáncer y de otras enfermedades respiratorias, pero ha sido difícil determinar si los fumadores de cannabis tienen un riesgo más elevado que los fumadores de tabaco.
- Existe evidencia indicativa de que el cáncer de testículo está relacionado con el consumo de cannabis fumado, y es preciso investigar más esta posible relación.

9.1.5 ¿Qué sabemos sobre la prevención y el tratamiento?

Sabemos lo siguiente:

- Las intervenciones preventivas basadas en la evidencia deben abarcar toda la cadena de prevención, desde la prevención universal y selectiva a la indicada.
- Se ha observado que la prevención familiar integral que abarca la capacitación de los padres, los hijos y la familia colectivamente es eficaz en la reducción del consumo de cannabis a lo largo de la vida y en el último año en los adolescentes.

- Se ha demostrado que los programas de aptitudes para la vida que combinan tanto un programa de aprendizaje de competencias sociales como enfoques de influencia social reducen el consumo de cannabis al cabo de 12 meses de seguimiento y posteriormente.
- Los programas sociales interactivos dirigidos a jóvenes vulnerables son eficaces en la reducción del consumo de cannabis en el último mes.
- Una intervención psicológica breve de una sola sesión de 30 a 45 minutos aumenta la probabilidad de abandonar el consumo de cannabis si la persona en cuestión no es dependiente del cannabis.
- Muchas personas con trastornos por consumo de cannabis dejan de consumirlo sin tratamiento.
- En lo que respecta a las personas dependientes del cannabis, las intervenciones familiares son eficaces en los adolescentes, y la terapia cognitivo-conductual, la terapia motivacional mejorada y la terapia de resolución de problemas psicosociales son eficaces en los adultos.

9.2 Áreas prioritarias de investigación en el futuro

Uno de los objetivos de la reunión de expertos celebrada en el 2015 era identificar áreas para futuras investigaciones que nos permitan saber más acerca de la asociación del cannabis con consecuencias sociales y para la salud y de la causalidad de las mismas por parte del cannabis. Estas fueron las áreas que identificaron los expertos (9.2.1-9.2.6).

9.2.1 Contenido de la sustancia y prevalencia de consumo

Necesitamos saber más acerca de:

- el contenido de THC de los productos de cannabis utilizados por la mayoría de los consumidores en diferentes países;
- la dosis de THC que suelen recibir los consumidores habituales de cannabis, y si los usuarios ajustan la dosis de THC cuando utilizan productos de cannabis más potentes;
- si en el aumento de las tasas de búsqueda de tratamiento influye el mayor contenido de THC del cannabis, si los productos de cannabis con un contenido mayor de THC influyen en los efectos adversos para la salud del consumo de cannabis, y si el contenido elevado de THC se acompaña de una reducción del contenido de cannabidiol (CBD) de los productos de cannabis;
- la prevalencia de consumo en muchos países de ingresos bajos y medianos;
- el grado en que las encuestas domiciliarias y escolares llegan a todos los consumidores de cannabis;
- datos mundiales sobre la prevalencia de patrones de consumo nocivo de cannabis;
- la prevalencia del cambio de las vías de administración de cannabis (por ejemplo, uso de vaporizadores y de productos de cannabis comestibles);
- la prevalencia mundial de consumo intensivo de cannabis y de trastornos por consumo de cannabis.

9.2.2 Neurobiología del consumo de cannabis

Necesitamos saber más acerca de:

- el grado en que los cambios neurobiológicos, y especialmente el deterioro cognitivo, son reversibles en las personas con un consumo importante de cannabis;
- la duración de las alteraciones agudas producidas por el cannabis (el período después del consumo de cannabis en que el desempeño psicomotor y el cognitivo están alterados);
- los posibles resultados de estudios longitudinales que combinen métodos epidemiológicos y de neurodiagnóstico por imágenes para estudiar los efectos del consumo de cannabis en el funcionamiento cerebral;
- la posible replicabilidad de los estudios de neurodiagnóstico por imágenes de los consumidores de cannabis utilizando métodos de diagnóstico por imágenes normalizados, mejor que análisis estadísticos o muestras mayores;
- si la genética explica la observación de que las personas que tienen mayores puntuaciones en lo que respecta a la conducta de búsqueda de sensaciones, la agresividad y la conducta antisocial tienen un riesgo elevado de trastornos por consumo de cannabis.

9.2.3 Consecuencias para la salud

Necesitamos saber más acerca de:

- estudios de casos y testigos sobre los efectos del consumo de cannabis en los accidentes automovilísticos y la relación entre el consumo de cannabis y otros tipos de lesiones;
- la manera en que la tolerancia al cannabis en los consumidores habituales afecta a la capacidad de conducir;
- los efectos del cannabis desencadenantes de eventos cardíacos coronarios, en especial el infarto de miocardio;
- los efectos del consumo de cannabis durante el embarazo o la concepción mediante investigaciones en las que se utilicen mejores métodos para evaluar el consumo de cannabis;
- los efectos del consumo habitual de cannabis a largo plazo en el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer, específicamente:
 - cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, teniendo en cuenta los efectos del consumo concomitante de alcohol y de tabaco;
 - cánceres de las vías respiratorias, con un mejor control en función de los efectos del hábito tabáquico;
 - cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, con estratificación en función del estado respecto al papilomavirus humano;
- en los países con gran prevalencia de consumo de cannabis, la relación entre el consumo de cannabis fumado y las enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes, específicamente:
 - síndromes cardíacos e infartos de miocardio;
 - accidentes cerebrovasculares y eventos isquémicos cerebrales;
- los efectos posiblemente causales del consumo de cannabis a largo plazo en los riesgos de padecer trastornos mentales, específicamente:
 - psicosis y en particular la esquizofrenia;
 - depresión mayor y trastornos bipolares;
 - trastornos de ansiedad;
- los efectos del consumo agudo y habitual de cannabis en la ideación suicida, los intentos de suicidio y la muerte por suicidio, examinando a la vez las relaciones dosis-respuesta y realizando el control en función del consumo de otras drogas.

9.2.4 Costos sociales

Necesitamos saber más acerca de:

- las estimaciones epidemiológicas de los costos sociales y económicos del consumo de cannabis.

9.2.5 Prevención

Necesitamos saber más acerca de:

- el efecto de los programas preventivos para niños de familias afectadas por el cannabis (como resultado de una investigación más longitudinal);
- la mejor manera de ampliar la escala de la prevención, dirigirse a personas de diferentes grupos de edad y en diferentes entornos;
- lo que funciona en la prevención indicada.

9.2.6 Tratamiento

Necesitamos saber más acerca de:

- la eficacia y la costoeficacia del tamizaje y de intervenciones breves para el consumo peligroso y nocivo de cannabis, incluidas las realizadas en entornos educativos;
- la eficacia y la costoeficacia de las intervenciones a través de teléfono móvil y de internet para los trastornos por consumo de cannabis;
- la eficacia y la costoeficacia de intervenciones familiares para los trastornos por consumo de cannabis;
- la posible farmacoterapia eficaz para los trastornos por consumo de cannabis.

REFERENCIAS

Capítulo 1

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2013. *Lancet*. 386;9995:743-800.

Madras BK (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1, consultado el 16 de febrero del 2016).

UNODC (2015). Informe Mundial sobre las Drogas, 2015. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito.

OMS (1997). Cannabis: a health perspective and research agenda. Ginebra: Organización Mundial de la Salud:46.

OMS (2015). WHO Expert Committee on Drug Dependence: thirty-seventh report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (en prensa).

Capítulo 2

Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Zulfiqar F, Matsumoto RR, et al. (2008). Cannabinoid ester constituents from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod*. 71(4):536-42.

APA (2013). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición. Arlington (Virginia, Estados Unidos): American Psychiatric Association.

Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML (1995). Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther*. 272(2):560-9.

Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM (1992). Marijuana smoking: Effect of varying delta-9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther*. 261(1):114-22.

Bloor RN, Wang TS, Spanel P, Smith D (2008). Ammonia release from heated 'street' cannabis leaf and its potential toxic effects on cannabis users. *Addiction*. 103(10):1671-7.

Brands B, Sproule B, Marshman J, directores (1998). *Drugs & drug abuse*, tercera edición. Toronto: Addiction Research Foundation.

Bruçi Z, Papoutsis I, Athanaselis S, Nikolaou P, Pazari E, Spiliopoulou C, et al. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Sci Int*. 222(1-3):40-6.

Cannon DS, Clark LA, Leeka JK, Keefe CK (1993). A reanalysis of the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) and its relation to Cloninger's Type 2 Alcoholism. *Psychol Assessment*. 5:62-6.

Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: Findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat*. 182:330-6.

Collins D, Abadi MH, Johnson K, Shamblen S, Thompson K (2011). Non-medical use of prescription drugs among youth in an Appalachian population: prevalence, predictors, and implications for prevention. *J Drug Educ*. 41(3):309-26

Costello EJ, Angold A (2011). Causal thinking in developmental disorders. En: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, directores. *Causality and Psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures*. Oxford: University Press:279-96.

Daniel JZ, Hickman M, Macleod J, Wiles N, Lingford-Hughes A, Farrell M, et al. (2009). Is socioeconomic status in early life associated with drug use? A systematic review of the evidence. *Drug Alcohol Rev*. 28(2):142-53.

Davey Smith G (2011). Obtaining robust causal evidence from observational studies: Can genetic epidemiology help? En: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, directores. *Causality and psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures*. Oxford: University Press:206-51.

Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumark Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Depen*. 108(1-2):84-97.

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S (2014). The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 28(3): 216-25.

ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Ararat R, Yi B, Banahan BF (2000). Potency trends of delta(9)-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci*. 45(1):24-30.

Elsohly MA, Slade D (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 78(5):539-48.

- OEDT (2004). EMCDDA insights: an overview of cannabis potency in Europe. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas.
- OEDT (2015a). Informe Europeo sobre Drogas 2015: Tendencias y novedades. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, consultado el 8 de agosto de 2015).
- OEDT (2015b). EMCDDA perspectives on drugs, new developments in Europe's cannabis market. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.
- Fehr K, Kalant H, directores (1983). Cannabis and health hazards: proceedings of an ARF/WHO scientific meeting on adverse health and behavioral consequences of cannabis use. Toronto: Addiction Research Foundation.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT (1994). Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors. *J Am Acad Child Psy.* 33(8):1122-31.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL (2003). Cannabis and educational achievement. *Addiction.* 98(12):1681-92.
- Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15-21.
- Fergusson D, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96(1-2):165-77.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2015). Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 50:1317-26.
- Gaoni Y, Mechoulam R (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 86:1646-7.
- Gerra G, Angioni L, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bertacca S, et al. (2004). Substance use among high school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perceptions. *Subst Use Misuse.* 39(2):345-67.
- Gloss D (2015). An overview of products and bias in research. *Neurotherapeutics.* 12(4):731-4.
- Hall WD, Degenhardt L (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Curr Opin Psychiatry.* 20(4):393-7.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526-30.
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction.* 110:19-35.
- Hawkins J, Catalano R, Miller J (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull.* 112:64-105.
- Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganszer F, Havemann-Reinecke U, Preuus UW (2015). Risks associated with non-medical use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int [German Medical Journal International].* 112:271-8.
- Hill A (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* May; 58(5): 295-300.PMCID: PMC1898525
- Iversen L (2007). The science of marijuana, segunda edición. Oxford: Oxford University Press.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 30(10):515-27.
- Kandel DB, Andrews K (1987). Processes of adolescent socialisation by parents and peers. *Int J Addict.* 22:319-42.
- Kandel D (1993). Social demography of drug use. En: Bayer R, Oppenheimer GM, directores. *Drug policy, illicit drugs in a free society.* Cambridge: Cambridge University Press:24-77.
- Kendler K, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC, et al. (2012). Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci.* 15:181-9.
- King KM, Chassin L (2004). Mediating and moderated effects of adolescent behavioral under control and parenting in the prediction of drug use disorders in emerging adulthood. *Psychol Addict Behav.* 18:239-49.
- Korhonen T, Huizink AC, Dick DM, Pulkkinen L, Rose RJ, Kaprio J (2008). Role of individual, peer and family factors in the use of cannabis and other illicit drugs: a longitudinal analysis among Finnish adolescent twins. *Drug Alcohol Depend.* 97(1-2):33-43.
- Lascala E, Friesthler B, Gruenwald PJ (2005). Population ecologies of drug use, drinking and related problems. En: Stockwell T, Gruenwald PJ, Toumbourou JW, et al., directores. *Preventing harmful substance use: the evidence base for policy and practice.* Chichester: John Wiley & Sons.

- Lipkus IM, Barefoot JC, Williams RB, Siegler IC (1994). Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study. *Health Psychol.* 13(2):149-55.
- López-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 115(1-2):120-30.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 95(11):1621-30.
- Lynskey MT, Fergusson DM, Horwood LJ (1994). The effect of parental alcohol problems on rates of adolescent psychiatric disorders. *Addiction.* 89(10):1277-86.
- Lynskey MT, Fergusson DM (1995). Childhood conduct problems and attention deficit behaviors and adolescent alcohol, tobacco and illicit drug use. *J Abnorm Child Psych.* 23:281-302.
- Martin B, Cone E (1999). Chemistry and pharmacology of cannabis. En: Kalant H, Corrigal W, Hall W, et al., directores. *The health effects of cannabis.* Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:19-68.
- Mechoulam R, Hanus L (2012). Other cannabinoids. En: Castle D, Murray RM, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness, segunda edición.* Cambridge: Cambridge University Press:17-22.
- Mednick SC, Christakis NA, Fowler JH (2010). The spread of sleep loss influences drug use in adolescent social networks. *PLoS One.* 5(3):e9775.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. (2010). Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci.* 55(5):1209-17.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, directores (2004). *Clarke's analysis of drugs and poisons, third edition. Volume 2:743.* Londres: Pharmaceutical Press.
- Niesink RJ, Rigger S, Koeter MW, Brunt TM (2015). Potency trends of (9)-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction.* 110(12):1941-50.
- ONDCP (2007). Study finds highest levels of THC in U.S. marijuana to date. News release. Washington (DC): Office of National Drug Control Policy.
- Pinchevsky GM, Arria AM, Caldeira KM, Garnier-Dykstra LM, Vincent KB, O'Grady KE (2012). Marijuana exposure opportunity and initiation during college: parent and peer influences. *Prev Sci.* 13:43-54.
- Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Wilson L, El-Alfy AT, et al. (2008). Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry.* 69(14): 2627-33.
- Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, et al. (2015). Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod.* 78(6):1271-6.
- Richmond RC, Al-Amin A, Smith GD, Relton CL (2014). Approaches for drawing causal inferences from epidemiological birth cohorts: a review. *Early Hum Dev.* 90(11):769-80.
- Schulenberg JE, Merline AC, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Laetz VB (2005). Trajectories of marijuana use during the transition to adulthood: the big picture based on national panel data. *J of Drug Issues.* 35:255-80.
- Stone AL, Becker LG, Huber AM, Catalano RF (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addict Behav.* 37:747-75.
- Swift W, Wong A, Li KM, Arnold JC, McGregor IS (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One.* 8(7):e70052.
- Townsend L, Flisher AJ, King G (2007). A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 10(4):295-317.
- Tu AW, Ratner PA, Johnson JL (2008). Gender differences in the correlates of adolescents' cannabis use. *Subst Use Misuse.* 43(10):1438-63.
- UNODC (2015). *Informe Mundial sobre las Drogas, 2015.* Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito.
- Von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Wittchen HU (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 68(1):49-64.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H (2013). Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 14(2):136-48.
- OMS (1992). *CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- OMS (1993). *CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnosticos de investigación.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Wymbs BT, McCarty CA, King KM, McCauley E, Vander Stoep A, Baer JS, et al. (2012). Callous-unemotional traits as unique prospective risk factors for substance use in early adolescent boys and girls. *J Abnorm Child Psych.* 40(7):1099-110.

Zamengo L, Frison G, Bettin C, Sciarone R (2014). Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): a survey over the period 2010-2012. *Drug Test Anal.* 6(1-2):46-51.

Capítulo 3

Anthony J, Warner L, Kessler R (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp and Clin Psychopharm.* 2(3):244-68.

Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. En: Roffman RA, Stephens RS, directores. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press:58-105.

Bhana A (2015). Adolescent cannabis use in Africa [documento de antecedentes remitido a la Reunión Científica de la OMS sobre los Perjuicios para la Salud debidos al Cannabis, Estocolmo, 21-23 de abril del 2015].

Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lysneky M, et al. (2010). Systematic reviews of prospective studies investigating "remission" from amphetamine, cannabis, cocaine and opioid dependence. *Addict Behav.* 35:741-9.

Castillo Carniglia A (2015). Large increase in adolescent marijuana use in Chile. *Addiction.* 110(1):185-6.

Chopra RN, Chopra GS, Chopra IC (1942). Cannabis sativa in relation to mental diseases and crime in India. *Indian J Med Res.* 30:155-71.

Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD, Inter-American Drug Abuse Control Commission) (2015). Informe sobre uso de drogas en las Américas 2015. Washington (DC): CICAD (www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209, consultado el 5 de septiembre del 2015).

Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS (2004). Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA.* 291(17):2114-21.

Cooper ZD, Haney M (2014). Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend.* 136:85-91.

Davis JM, Mendelson B, Berkes JJ, Suleta K, Corsi KF, Booth RE (2015). Public health effects of medical marijuana legalization in Colorado. *Am J Prev Med.* doi:10.1016/j.amepre.2015.06.034 (publicación en línea antes que la versión impresa).

Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet.* 379(9810):55-70.

Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman R, McGrath J, et al. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 Study. *PLoS One.* 8(10):e76635.

Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015a). Presentations to the emergency department following cannabis use—a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol.* 11(4):415-21.

Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, et al. (2015b). Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol.* 53(9):893-900.

El Omari F, Toufiq J (2015). The Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs in Morocco. *Addicta.* 2:30-9.

Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, García-Rodríguez O, Wang S, Blanco C (2013). Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 132(1-2):127-33 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep>, consultado el 5 de septiembre del 2015).

OEDT (2014). European Drug Report 2014: trends and developments [publicación en línea]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea (www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf, consultado el 5 de septiembre del 2015).

OEDT (2015a). Informe Europeo sobre Drogas 2015: Tendencias y novedades [publicación en línea]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, consultado el 5 de septiembre del 2015).

OEDT (2015b). EMCDDA Perspectives on Drugs: new developments in Europe's cannabis market. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.

OEDT (2015c). Boletín Estadístico [publicación en línea]. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (<http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado el 5 de septiembre del 2015).

Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reedición de la primera edición del 2003). Cambridge: Cambridge University Press.

Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction.* 110:19-35.

- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. (2015). Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 72(12):1235-42.
- Horta RL, Horta BL, da Costa AW, do Prado RR, Oliveira-Campos M, Malta DC (2014). Lifetime use of illicit drugs and associated factors among Brazilian schoolchildren, National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 17:31-45.
- Jungerman FS, Menezes PR, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R, Laranjeira R (2009). Prevalence of cannabis use in Brazil: data from the I Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). *Addict Behav*. 35(3):190-3. doi:10.1016/j.addbeh.2009.09.022.
- Kaar SJ, Gao CX, Lloyd B, Smith K, Lubman DI (2015). Trends in cannabis-related ambulance presentations from 2000 to 2013 in Melbourne, Australia. *Drug Alcohol Depend*. 155:24-30.
- Kadri N, Agoub M, Assouab F, Tazi MA, Didouh A, Stewart R, et al. (2010). Moroccan national study on prevalence of mental disorders: a community-based epidemiological study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 122:340.
- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch K, Liechti ME (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 145:w14166.
- NACADA (2007). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse (<http://www.nacada.go.ke/wp-content/uploads/2010/06/rapidassessment-web.pdf>, consultado el 6 de septiembre del 2015).
- NACADA (2012). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse.
- NIH (2012). National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III). Bethesda: National Institutes of Health.
- SAMHSA (2012). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2010: national estimates of drug related emergency department visits. Publicación del HHS n.º (SMA)12-4733, serie D-38 de la DAWN. Rockville (Maryland, Estados Unidos): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SAMHSA (2013). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2011: national estimates of drug related emergency department visits. Publicación del HHS n.º (SMA) 13-4760, serie D-39 de la DAWN. Rockville (Maryland, Estados Unidos): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SENDA (2013). Décimo estudio nacional de drogas en población general de Chile 2012. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas. (http://www.senda.gob.cl/wpcontent/uploads/2011/04/2012_Decimo_EstudioNacional.pdf, consultado el 18 de agosto del 2015).
- SENDA (2014). Décimo estudio nacional de drogas en población escolar de Chile 2013. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas.
- SENDA (2015). Décimo primer estudio nacional de drogas en población general de Chile. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas (<http://www.senda.gob.cl/media/2015/08/Informe-Ejecutivo-ENPG-2014.pdf>, consultado el 18 de agosto del 2015).
- Roxburgh A, Hall WD, Degenhardt L, McLaren J, Black E, Copeland J, et al. (2010). The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993-2007. *Addiction*. 105(6):1071-9.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 2:37-47.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat*. 163:141-9.
- UNIAD/INPAD (2012). Unidade de pesquisas em álcool e drogas/Instituto nacional de ciência e tecnologia para políticas públicas do álcool e outras drogas. LENAD II (Levantamento Nacional de Álcool e Drogas II [segunda encuesta nacional sobre el alcohol y otras drogas]). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (<http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/Lenad-II-Relatório.pdf>, consultado el 5 de septiembre del 2015).
- UNODC (2015). Informe Mundial sobre las Drogas, 2015. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito.
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM*. 282:997-1000.
- OMS (2010). ATLAS on substance use (2010): resources for the preventions and treatment of substance use disorders. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Capítulo 4

- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. En: Roffman RA, Stephens RS, directores. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press:58-105.
- Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P, et al. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiat Res*. 45(8):1055-66.
- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, et al. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 8(2):e55821. doi:10.1371/journal.pone.0055821.

- Bidwell LC, Metrik J, McGeary J, Palmer RH, Francazio S, Knopik VS (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, and marijuana-related problems. *J Stud Alcohol Drugs*. 74(6):867-78.
- Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD (2014). Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 75(6):470-8.
- Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P (2014). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Curr Pharm Des*. 20(13):2114-25.
- Cascio MG, Pertwee RG (2012). The function of the endocannabinoid system. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press:23-34.
- Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol Psychiatry*. 71(8):684-92.
- Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA (2010). Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol*. 14(1):225.
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE (2012). Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 59(4):3845-51.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1-8.
- Creemers HE, Buil JM, van Lier PA, Keijsers L, Meeus W, Koot HM, et al. (2015). Early onset of cannabis use: does personality modify the relation with changes in perceived parental involvement? *Drug Alcohol Depend*. 146:61-7. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.004.
- Danielsson AK, Falkstedt D, Hemmingsson T, Allebeck P, Agardh E (2015). Cannabis use among Swedish men in adolescence and the risk of adverse life course outcomes: results from a 20 year-follow-up study. *Addiction*. 10(11):1794-802. doi:10.1111/add.13042.
- Day NL, Leech SL, Goldschmidt L (2011). The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 33(1):129-36.
- DiNieri JA, Hurd YL (2012). Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol*. 829:231-42.
- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, et al. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biol Psychiatry*. 70(8):763-9.
- Fried P, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. 27(2):231-9.
- Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, et al. (2010). Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 153B(3):715-22.
- Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 22(3):325-36.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 26(4):521-32.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Psy*. 47(3):254-63.
- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*. 26(3):496.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction*. 110:19-35.
- Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 59(3):478-92. doi:10.1373/clinchem.2012.194381.
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Bor W, O'Callaghan MJ, Williams GM (2009). Multiple risk factor model predicting cannabis use and use disorders: a longitudinal study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 35(6):399-407.
- Hu SS, Mackie K (2015). Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. En: Pertwee RG, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Nueva York (Nueva York, Estados Unidos):Springer:231:59-93.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heshman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 58(4):322-8.
- Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness*. Cambridge, Cambridge University Press:1-11.
- Jacobus J, Tapert SF (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des*. 20(13):2186-93.

- Konijnenberg C (2015). Methodological Issues in Assessing the Impact of Prenatal Drug Exposure. *Substance*;9(Suppl 2):39-44. PMID: 26604776
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, et al. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 220(1):164-172.
- Lopez-Larson MP, Rogowska J, Yurgelun-Todd D (2015). Aberrant orbitofrontal connectivity in marijuana smoking adolescents. *Dev Cogn Neurosci.* 16:54-62.
- Lorenzetti V, Solowij N, Whittle S, Fornito A, Lubman DI, Pantelis C et al. (2015). Gross morphological brain changes with chronic, heavy cannabis use. *Br J Psychiatry.* 206(1):77-8.
- Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yücel M (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 20(13):2138-67.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. En: Miller PM, editor. *Biological research on addiction.* San Diego (CA): Academic Press: 711-28.
- Mackie K (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* (168):299-325.
- Madras BK (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1 , consultado el 16 de febrero del 2016).
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 77(1):23-30.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 109(40):E2657-64.
- Mena I, Dörr A, Viani S, Neubauer S, Gorostegui ME, Dörr MP (2013). Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostrados mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT. *Salud mental.* 36:367-74.
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg and Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(11):E980-2.
- Muro I, Rodríguez A (2015). Age, sex and personality in early cannabis use. *Eur Psychiatry.* 30(4):469-73.
- Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, et al. (2005). Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol.* 27(3):429-38.
- Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry.* 56(2):86-94.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 69(3):303-10.
- Schneider M (2012). The impact of pubertal exposure to cannabis on the brain: a focus on animal studies. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness.* Cambridge: Cambridge University Press:82-90.
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology.* 216(1):131-44.
- Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long-term effects. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness, segunda edición.* Cambridge: Cambridge University Press:91-102.
- Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL (2015). Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 47:10-5.
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, et al. (2014). Miswiring the brain: Delta9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO Journal.* 33(7):668-85.
- Van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 133(2):352-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.
- Verweij KJ, Zietsch BP, Lysnkey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, et al. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction.* 105(3):417-30.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR (2014a). Adverse health effects of marijuana use. *NEJM.* 370(23):2219-27.
- Volkow ND, Wang GW, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Logan J, et al. (2014b). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(30):E3149-E3156.
- Volkow N (2015). Cannabis and the central nervous system [documento de antecedentes remitido a la Reunión Científica de la OMS sobre los Perjuicios para la Salud debidos al Cannabis, Estocolmo, 21-23 de abril del 2015].

Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 65:694-701.

Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, et al. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry*. 6:e710.

Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. (2012). Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 135(Pt 7):2245-55.

Capítulo 5

Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 344:14-7.

Asbridge M, Mann R, Cusimano MD, Trayling C, Roerecke M, Tallon JM, et al. (2014). Cannabis and traffic collision risk: findings from a case-crossover study of injured drivers presenting to emergency departments. *Int J Public Health*. 59(2):395-404.

Berning A, Compton R, Wochinger K (2015). Results of the 2013-2014 National roadside survey of alcohol and drug use by drivers. *Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 118*. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.

Cherpitel CJ, Ye Y, Watters K, Brubacher JR, Strenstrom R (2012). Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: a case-crossover study. *Drug Alcohol Rev*. 31(4):431-438.

Chesher G, Greeley J, Saunders J (1992). Tolerance to the effects of alcohol. En: Greeley J, Gladstone W, directores. *The effects of alcohol on cognitive, psychomotor, and affective functioning*. Kensington: National Drug and Alcohol Research Centre: 44-65.

Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1-8.

Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015). Presentations to the emergency department following cannabis use—a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol*. 11(4):415-21.

Elvik R (2015). Risk of road traffic injury associated with the use of drugs [documento de antecedentes remitido a la Consulta Técnica de la OMS sobre el Consumo de Drogas y la Seguridad Vial, Ginebra (Suiza), 17 y 18 de diciembre del 2014].

Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Public Health*. doi:10.1093/pubmed/fdv005.

Gable RS (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 99:686-96.

Gerberich S, Sidney S, Braun BL, Tekawa IS, Tolan KK, Quesenberry CP (2003). Marijuana use and injury events resulting in hospitalization. *Ann epidemiol*. 13(4):230-7.

Gmel G, Kuendig, H, Rehm J, Schreyer N, Daepfen JB (2009). Alcohol and cannabis use as risk factors for injury—a case-crossover analysis in a Swiss hospital emergency department. *Biomed Central Public Health*. 9:40.

Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, et al. (2015). Medical marijuana in the workplace: challenges and management options for occupational physicians. *J Occup Environ Med*. 57(5):518-25.

Hall W (2012). Driving while under the influence of cannabis (editorial). *BMJ*. 344:e595.

Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). *The health and psychological consequences of cannabis use* (vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.

Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 59(3):478-92.

Hels T, Bernhoft IM, Lyckegaard A, Houwing S, Hagenzieker M, Legrand SA (2012). Risk of injury by driving with alcohol and other drugs. Revision 2.0 DRUID - Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines; sixth framework programme deliverable D2.3.5. Copenhagen: Danmarks Tekniske Universitet y asociados para la Comisión Europea.

Ilie G, Adlaf EM, Mann RE, Ialomiteanu A, Hamilton H, Rehm J, et al. (2015). Associations between a history of traumatic brain injuries and current cigarette smoking, substance use, and elevated psychological distress in a population sample of Canadian adults. *J Neurotrauma*. 32(14):1130-4.

Iversen L (2007). *The science of marijuana*, segunda edición. Oxford: Oxford University Press.

Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press:1-11.

Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 3(2):e000638.

Lachenmeier DW, Rehm J (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep*. 5:8126.

- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB (2005). Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 331(7529):1371.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG (1991). Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med*. 62(3):221-7.
- Li MC, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G (2012). Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev*. 34(1):65-72.
- Macdonald S, Anglin-Bodrug K, Mann RE, Erickson P, Hathaway A, Chipman M, et al. (2003). Injury risk associated with cannabis and cocaine use. *Drug Alcohol Depend*. 72(2):99-115.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 103:2805-9.
- Moskowitz H (1985). Marihuana and driving. *Accid Anal Prev*. 17(4):323-45.
- Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. (2003). Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int*. 133(1-2):79-85.
- Pacher P, Kunos G (2013). Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS J*. 280(9):1918-43.
- Phillips JA, Holland MG, Baldwin DD, Meuleveld LG, Mueller KL, Perkison B, et al. (2015). Marijuana in the workplace: guidance for occupational health professionals and employers: joint guidance statement of the American Association of Occupational Health Nurses and the American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med*. 57(4):459-75.
- Ranganathan M, D'Souza DC (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*. 188(4):425-44.
- Robbe HWJ, O'Hanlon JF (1993). Marijuana and actual driving performance. Informe n.º DOT HS 808 078. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Robbe HW (1994). Influence of marijuana on driving. Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology.
- Schmid K, Schönlebe J, Drexler H, Mueck-Weymann M (2010). The effects of cannabis on heart rate variability and well-being in young men. *Pharmacopsychiatry*. 43(4):147-50.
- Smiley A (1999). Marijuana: on road and driving simulator studies. En: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., directores. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:171-91.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 2:37-47.
- Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):235-6. Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat*. 163:141-9.
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM*. 282:997-1000. OMS (1997). *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud:46.

Capítulo 6

- Advisory Council on the Misuse of Drugs (2008). *Cannabis: classification and public health*. Londres: Home Office.
- Agrawal A, Lynskey MT (2009). Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend*. 99(1-3):240-7.
- Agrawal A, Nurnberger JI Jr., Lynskey MT (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 185(3):459-61.
- Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rössler W (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophren Res*. 95(1-3):9-18.
- Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2012). Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS One*. 7(9):e44864.
- Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2014). Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 71(3):281-91.
- Andréasson S, Allebeck P (1990). Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Scand J Soc Med*. 18:9-15.
- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydeberg U (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 2(8574):1483-6.

- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. En: Roffman RA, Stephens RS, directores. Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press:58-105.
- Arendt M, Munk-Jørgensen P, Sher L, Wallenstein Jensen SO (2013). Mortality following treatment for cannabis use disorders: predictors and causes. *J Subst Abuse Treat.* 44(4):400-6.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 325(7374):1212-3.
- Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, Künzi A, Kertesz SG, Levine DA, et al. (2016). Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternalmed.2015.7841.
- Bagge CL, Borges G (2015). The acute and chronic effects of cannabis on suicidal ideation, non fatal attempts, and death by suicide drugs [documento de antecedentes remitido a la Reunión Científica de la OMS sobre los Perjuicios para la Salud debidos al Cannabis, Estocolmo, 21-23 de abril del 2015, disponible previa solicitud a la Secretaría de la OMS].
- Beautrais A, Joyce P, Mulder R (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction.* 94(8):1155-64.
- Bergen SE, Gardner CO, Aggen SH, Kendler KS (2008). Socioeconomic status and social support following illicit drug use: causal pathways or common liability? *Twin Res Hum Genet.* 11(3):266-74.
- Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW (2013). Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abus.* 34:298-305.
- Borges G, Bagge CL, Orozco R (2016). A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord.* 195:63-74.
- Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD (2001). Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics.* 107(3):485-93.
- Bovasso GB (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psych.* 158(12):2033-7.
- Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, et al. (2006). Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 36(10):1441-6.
- Budney AJ, Hughes JR (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 19:233-8.
- CDC (2006). Web-based injury statistics query and reporting system (WISQARS™). Atlanta (Georgia, Estados Unidos): Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (<http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>, consultado el 5 de septiembre del 2015).
- Clarke MC, Coughlan H, Harley M, Connor D, Power E, Lynch F, et al. (2014). The impact of adolescent cannabis use, mood disorder and lack of education on attempted suicide in young adulthood. *World Psychiatry.* 13(3):322-3.
- Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzales, R (2013). Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev.* 23(2):117-37.
- Darke S, Dufrou J, Torok M (2009). Drugs and violent death: comparative toxicology of homicide and non-substance toxicity suicide victims. *Addiction.* 104(6):1000-5.
- Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumark Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend.* 108(1-2):84-97.
- Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet.* 379(9810):55-70.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Reis Marques T, et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Brit J Psychiat.* 195(6):488-91.
- Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull.* 40(6):1509-17.
- Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2(3):233-8.
- D'Souza DC, Perry E, Macdougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 29(8):1558-72.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* 57:594-608.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL (2007) Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology.* 32(3):607-15.
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, et al. (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 18(11):826-34.
- Ellickson P, Bui K, Bell R, McGuigan KA (1998). Does early drug use increase the risk of dropping out of high school? *J Drug Issues.* 28(2):357-380.

- Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2015). The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord.* 172:211-8.
- Fergusson DM, Horwood L (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction.* 92(3):279-96.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ (1996). The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psych.* 24(4):499-512.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15-21.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction.* 101(4):556-69.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96(1-2):165-77.
- Fergusson DM, Boden JM (2008) Cannabis use and later life outcomes. *Addiction.* 103(6):969-76.
- Fergusson DM, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15-21.
- Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Pub Health.* doi:10.1093/pubmed/fdv005 (publicación en línea antes que la versión impresa).
- Gage SH, Zammit S, Hickman M (2013). Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports.* 5:2.
- Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sunquist J, Kendler K (2014). The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med.* 45(2):407-414.
- Goodman M, George T (2015). Is there a link between cannabis and mental illness? En: George T, Vaccarino F, directores. *Substance abuse in Canada: the effects of cannabis use during adolescence.* Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse:3247.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(5):679-89.
- Grant JD, Lynskey MT, Scherrer JF, Agrawal A, Heath AC, Bucholz KK (2010). A cotwin-control analysis of drug use and abuse/dependence risk associated with early-onset cannabis use. *Addict Behav.* 35:35-41.
- Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Agrawal A, Duncan AE, Haber JR, et al. (2012). Associations of alcohol, nicotine, cannabis, and drug use/dependence with educational attainment: evidence from cotwin-control analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 36(8):1412-20.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526-30.
- Hall WD, Lynskey M (2005). Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev.* 24(1):39-48.
- Hall WD, Pacula RL (2010). *Cannabis use and dependence: public health and public policy* (reedición de publicación de la primera edición del 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). *The health and psychological consequences of cannabis use* (vol. 25). Camberra: Australian Government Publishing Service.
- Haney M, Evins AE (2016). Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology.* 41(2):393-401.
- Hasin, D, Tulshi D, Kerridge B, Goldstein R, Chou P, Zhang H, et al. (2015) Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry.* 72(12):1235-42. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1858.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HW, et al. (2004). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal.* 330(7481):11.
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders.* 95(1-3):103-110.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A (2012). The 2011 ESPAD report: substance use among students in 36 European countries (http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011). Estocolmo: Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN).
- Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB (2007). Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 102(4):597-606.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, et al. (2010). Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 110(3):247-53.

- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, et al. (2012). Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 126(3):369-78.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE (2010). Marijuana use is rising; ecstasy use is beginning to rise; and alcohol use is declining among U.S. teens. Press release. Ann Arbor (MI): University of Michigan News Service (http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/10drugpr_complete.pdf, consultado el 11 de febrero del 2016).
- Libuy N, Angel V, Ibáñez C (2015). Risk of schizophrenia in marijuana users: Findings from a nationwide sample of drug users in Chile. Póster presentado en el NIDA INTERNATIONAL FORUM.
- Juon HS, Ensminger ME (1997). Childhood, adolescent, and young adult predictors of suicidal behaviors: a prospective study of African Americans. *J Child Psychol.* 38(5):553-63.
- Kandel D (2002). Stages and pathways of drug involvement: examining the gateway hypothesis. New York: Cambridge University Press.
- Kung HC, Pearson JL, Liu X. (2003). Risk factors for male and female suicide decedents ages 15-64 in the United States. Results from the 1993 National Mortality Followback Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 38(8):419-26.
- Kung HC, Pearson JL, Wei R (2005). Substance use, firearm availability, depressive symptoms, and mental health service utilization among white and African American suicide decedents aged 15 to 64 years. *Ann epidemiol.* 15(8):614-21.
- Lai H, Sitharthan T (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 38(6):567-74.
- Lessem J, Hopfer CJ, Haberstick BC, Timberlake D, Ehringer MA, Smolen A, et al. (2006). Relationship between adolescent marijuana use and young adult illicit drug use. *Behav Genet.* 36(4):498-506.
- Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 209(3):459-65.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. En: Miller PM, editor. *Biological research on addiction*. San Diego (CA): Academic Press: 711-28.
- Lichtman A, Martin B (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 168:691-717.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 95(11):1621-30.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PAF, Nelson EC, et al. (2003). Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA.* 289(4):427-33.
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI (2006). Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet.* 36(2):195-200.
- Manrique-Garcia E, Zamit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P (2012). Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry.* 12(112). doi:10.1186/1471-244X-12-112.
- McGee R, Williams S, Nada-Raja S (2005). Is cigarette smoking associated with suicidal ideation among young people? *Am J Psych.* 162(3):619-20.
- McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. (2010). Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 67(5):440-47.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(40):E2657-64.
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg & Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(11):E980-2.
- Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 370(9584):319-28.
- Morral A, McCaffrey D, Paddock S (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction.* 97(12):1493-504.
- Morrison PD, Zois V, Mckeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, et al. (2009). The acute effects of synthetic intravenous delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* 39(10):1607-16.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 370(9590):851-8.
- Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 162B:661-70.
- Myles H, Myles N, Large M (2015). Cannabis use in first episode psychosis: meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australasian and NZ J of Psychiatry.* doi:10.1177/0004867415599846 (publicación en línea antes que la versión impresa).
- Newcomb MD, Scheier LM, Bentler PM (1993). Effects of adolescent drug use on adult mental health: a prospective study of a

community sample. *Exp Clin Psychopharm.* 1(1-4):215-41.

Newcomb MD, Vargas-Carmona J, Galaif ER (1999). Drug problems and psychological distress among a community sample of adults: predictors, consequences, or confound? *J Community Psychol.* 27(4):405-29.

Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M (2005). Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction.* 100(10):1518-25.

Pedersen W (2008). Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 118(5):395-403.

Petronis KR, Samuels JF, Moscicki EK, Anthony JC (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 25(4):193-9.

Palacio C, García J, Diago J, Zapata C, López G, Ortiz J, et al. (2007) Identification of suicide risk factors in Medellín Colombia: a case-control study of psychological autopsy in a developing country. *Arch Suicide Res.* 11(3):297-308.

Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, Montgomery GW, Henders AK, Heath AC, et al. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry.* 19(11):1201-4.

Price C, Hemmingson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P (2009). Cannabis and suicide: longitudinal study. *Brit J Psychiat.* 195(6):492-7.

Rogeberg O (2013). Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(11):4251-4.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature.* 511:421-427.

Schreiner A, Dunne ME (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 20:420-9.

Sheehan CM, Rogers RJ, Williams GW, Boardman JD (2013). Gender differences in the presence of drugs in violent deaths. *Addiction.* 108(3):547-55.

Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC III, Ward MK (2006). Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol* 27(2):106-12.

Silberberg C, Castle D, Koethe D (2012). Cannabis, cannabinoids, and bipolar disorder. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness, segunda edición.* Nueva York (Nueva York, Estados Unidos): Cambridge University Press:129-36.

Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. (2014). Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry.* 1(4):286-93.

Solowij N (2002). Cannabis and cognitive functioning. En: Onaivi ES, editor. *Biology of marijuana: from gene to behaviour.* Londres: Taylor & Francis.

Solowij N, Battisti R (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev.* 1(1):81-98.

Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology.* 216(1):131-44.

Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long term effects. En: Castle D, Murray R, D'Souza DC, directores. *Marijuana and madness, second edition.* Nueva York (Nueva York, Estados Unidos): Cambridge University Press:91-102.

Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA (2014). The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophr Res.* 156: 211-6.

Swift W, Hall W, Teesson, M (2001). Cannabis use and dependence among Australian adults: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Addiction.* 96: 737-48.

Swift W, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Romaniuk H, Patton GC (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Commun H* 66(7):e26.

Therapeutic Goods Administration (2013). Australian public assessment report for Nabiximols: proprietary product name: Sativex. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited. Canberra: Commonwealth of Australia.

Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL (2012). Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol Psychiatry.* 72(10):803-10.

Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Brit J Psychiat.* 184:386-92.

Van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 133(2):352-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.

- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 156(4):319-27.
- Van Ours JC, Williams J, Fergusson D, Horwood LJ (2013). Cannabis use and suicidal ideation. *J Health Econ.* 32(3):524-37.
- Verweij KJH, Huizink AC, Agrawal A, Martin NG, Lynskey MT (2013). Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend.* 133(2):580-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.07.034.
- Wagner F, Anthony J (2002). Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol.* 155(10):918-25.
- Wichstrom L (2000). Predictors of adolescent suicide attempts: a nationally representative longitudinal study of Norwegian adolescents. *J Acad Child Psy.* 39(5):603-10.
- OMS (1992). CIE 10 : Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Wilcox HC, Anthony JC (2004). The development of suicide ideation and attempts: an epidemiologic study of first graders followed into young adulthood. *Drug Alcohol Depend.* 76 Suppl:S53-67.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantellis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 65:694-701.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 325(7374):1199-201.
- Zhang X, Wu LT (2014). Suicidal ideation and substance use among adolescents and young adults: a bidirectional relation? *Drug Alcohol Depend.* 142:63-73.

Capítulo 7

- Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, Mcnaughton A, et al. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax.* 62(12):1058-63.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008a). Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 138(3):374-80.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008b). Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J.* 31(2):280-6.
- Aronow WS, Cassidy J (1974). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on Angina Pectoris. *NEJM.* 291:65-7.
- Arora S, Goyal H, Aggarwal P, Kukar A (2012). ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries—it is not always cocaine! *Am J Emerg Med* 30(9):2091.e3-5.
- Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, Dorent R, Michel PL (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol.* 143(1):e4-6.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD (1997). Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med.* 156(5):1606-13.
- Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, et al. (2013). Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke,* 44(8):2327-9.
- Basnet S, Mander G, Nicolas R (2009). Coronary vasospasm in an adolescent resulting from marijuana use. *Pediatr Cardiol.* 30(4):543-5.
- Benson-Leung ME, Leung LY, Kumar S (2014). Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 23(5):1239-41.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, et al. (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol.* 3(12):1398-403.
- Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD (1987). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *BMJ.* 295:1516-8.
- Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A (2013). Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control.* 24(10):1811-20.
- Canga Y, Osmonov D, Karatas MB, Durmus G, Ilhan E, Kirbas V (2011). Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg [Revista Anatolia de Cardiología].* 11(3):272-4.
- Casier I, Vanduyhoven P, Haine S, Vrints C, Jorens PG (2013). Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? *Acta Cardiol.* 69(2):131-6.

- Chesher G, Hall W (1999). Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. En: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., directores. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435-58.
- Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C, et al. (2009). Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*. 115(6):1215-23.
- Desbois AC, Cacoub P (2013). Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 27(7):996-1005.
- Deharo P, Massoure PL, Fourcade L (2013). Exercise-induced acute coronary syndrome in a 24-year-old man with massive cannabis consumption. *Acta Cardiol*. 68(4):425-8.
- Duchene C, Olindo S, Chausson N, Jeannin S, Cohen-Tenoudji P, Smadja D (2010). Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol*. 166:438-42.
- Feng BJ, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, Bedadra W, et al. (2009). Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 101(7):1207-12.
- Fligel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP (1997). Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 112(2):319-26.
- Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS (2013). Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology*. 81(24):2090-3.
- Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA (2013). Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 165(2):170-5.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 100(6):407-20.
- Gottschalk L, Aronow W, Prakash R (1977). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry*. 12(2):255-66.
- Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, Maurer HM (1993). Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control*. 4(3):217-24.
- Gurney J, Young J, Roffers S, Smith MA, Bunin C (2000). Soft tissue sarcomas. En: Reis L, Eisner M, Kosary C, et al., directores. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997*. Bethesda: National Cancer Institute:11-123.
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D (2015). Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 15:897. doi:10.1186/s12885-015-1905-6.
- Hackam DG (2015). Cannabis and stroke. *Stroke*. 46:852-6.
- Hall WD, Macphée D (2002). Cannabis use and cancer. *Addiction*. 97:243-47.
- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 35(1):42-7.
- Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Searson MR (2015). Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 46(1):80-7.
- Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. (2006). Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15(10):1829-34.
- Hii S, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT (2008). Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 13:122-7.
- Hodcroft CJ, Rossiter MC, Buch AN (2014). Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J Emerg Med*. 47(3):277-81.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ (2000). Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 55:340-2.
- Jones RT (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 42(11):58S-63S.
- Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 3(2):e000638.
- Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-mestre M (2011). Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Brit J Clin Pharmacol*. 71(5):758-65.
- Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-mestre M (2012). Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 21(7):733-41.
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PC, Fink JN (1983). Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 71:389-93.
- Karabulut A, Cakmak M (2010). ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption. *Kardiol Pol [Polish Heart Journal]*. 68(11):1266-8.
- Kempker JA, Honig EG, Martin GS (2015). The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who

- participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc.* 12(2):135-141.
- Kocabay G, Yildiz M, Duran NE, Ozkan M (2009). Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man. *J Cardiovasc Med.* 10:669-70.
- Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT (1992). Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case control study. *Cancer Res.* 52(4):782-6.
- Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, Castelao EJ, Bernstein L, Cortessis VK (2012). Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer.* 118(21):5374-83.
- Leuchtenberger C (1983). Effects of marijuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. En: Fehr K, Kalant H, directores. *Cannabis and health hazards.* Toronto: Addiction Research Foundation.
- Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson H, et al. (2009). A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res.* 2(8):759-68.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA (2004). Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med.* 33(9):525-32.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S (2004). An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol.* 40(3):304-13.
- MacPhee D (1999). Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis. En: Kalant H, Corrigan W, Hall WD, et al., directores. *The health effects of cannabis.* Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435-58.
- Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. (2014). Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(1):160-71.
- Marselos M, Karamanakis P (1999). Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol.* 4(1):5-12.
- Mehra R, Serebriiskii IG, Dunbrack RL, Robinson MK, Burtness B, Golemis EA (2006). The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med.* 166(13):1359-67.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 103:2805-9.
- Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE (1999). Triggering myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 99(21):2737-41.
- Montecucco F, Di Marzo V (2012). At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 33(6):331-40.
- Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ (2005). Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med.* 20(1):33-7.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA (2008). An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 155(3):465-70.
- Phan TD, Lau KKP, Li X (2005). Lung bullae and pulmonary fibrosis associated with marijuana smoking. *Australas Radiol.* 49:411-4.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA.* 307(2):173-81.
- Pratap B, Korniyenko A (2012). Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. *Cardiovasc Toxicol.* 12:143-8.
- Reis L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al., directores (2000). *SEER cancer statistics review, 1973-1997.* Bethesda: National Cancer Institute.
- Renard D, Taieb G, Gras-Combe G, Labauge P (2012). Cannabis-related myocardial infarction and cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 21:82-3.
- Robinson L, Buckley J, Daigle A, Wells R, Benjamin D, Arthur D, et al. (1989). Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer.* 63:1904-11.
- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwarts SM (2004). Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 64(11):4049-54.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. (1998). Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(3 Part 1):928-37.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD (1991). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal

study in general population. *Int J Epidemiol.* 20:132-7.

Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS (1997). Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control.* 8(5):722-8.

Sidney S (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol.* 42(11 Suppl):64S-70S.

Smith MA, Gloekler-Reiss LA, Gurney J, Ross J (2000). Leukemia. En: Ries L, Smith MA, Gurney JG, et al., directores. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997.* Bethesda: National Cancer Institute:17-34.

Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW (2014). A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol.* 52(9):973.

Tan C, Hatam N, Treasure T (2006). Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. *J R Soc Med.* 99(2):77-80.

Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Can Med Assoc J.* 180(8):814-20.

Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc.* 12(2):235-36.

Tashkin DP, Calvarese BM, Simmons MS, Shapiro BJ (1980). Respiratory status of seventy-four habitual marijuana smokers. *Chest.* 78(5):699-706.

Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, et al. (1987). Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. *Am Rev Respir Dis.* 135:209-16.

Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH (1997). Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med.* 155(1):141-8.

Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH (2012). Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD.* 9(4):367-74.

Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction.* 95:1669-77.

Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, Mcglynn KA (2011). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer.* 117(4):848-53.

Ungerleider JT, Andrysiak T, Tashkin DP, Gale RP (1982). Contamination of marijuana cigarettes with pathogenic bacteria — possible source of infection in cancer patients. *Cancer Treat Rep.* 66:589-91.

Van Hoozen BE, Cross CE (1997). Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 15(3):243-69.

Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, et al. (2013). Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke.* 44(2):558-63.

Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul J, et al. (2011). Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke.* 42(6):1778-80.

Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, Rouyer O, Geny B (2015). Characteristics and prognosis of ischemic stroke in young cannabis users compared with non-cannabis users. *J Am Coll Cardiol.* 66(18):2052-3. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.867.

Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE (1988). Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *NEJM.* 318(6):347-51.

Zhang Z, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. (1999). Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8(12):1071-8.

Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. (2015). Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 136(4):894-903.

Zhu K, Levine RS, Brann EA, Hall HI, Caplan LS, Gnepp DR (2002). Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. *Int J Cancer.* 99(1):119-23.

Capítulo 8

Berk M, Brook S, Trandafir AI (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 14(3):177-80.

Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat.* 182:330-6.

Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW, et al. (2012). Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J.* 9:7.

Danovitch I, Gorelick DA (2012). State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am.* 35(2):309-26.

OEDT (2013). Drug treatment overview for Netherlands [sitio web]. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (<http://www.webcitation.org/6S4yjPY59>, consultado el 15 de junio del 2015).

OEDT (2015) Prevention of addict behaviors. Edición actualizada y ampliada sobre la prevención del abuso de sustancias. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/preventing-addictive-behaviours>, consultado el 5 de septiembre del 2015).

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2005). School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD003020.

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2010). The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: 18-Month follow-up of the EU-Dap cluster randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 108(1-2):56-64.

Faggiano F, Minozzi S, Versino E, Buscemi D (2014). Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev.* (12):CD003020. doi:10.1002/14651858.CD003020.pub3.

Ferri M, Allara E, Bo A, Gasparri A, Faggiano F (2013). Media campaigns for the prevention of illicit drug use in young people. *Cochrane Database Syst Rev.* (6):CD009287. doi:10.1002/14651858.CD009287.pub2.

Fisher BA, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J.* 22:679-80.

Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, García-Rodríguez O, Wang S, Blanco C (2013) Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 132(1-2):127-33 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep>, consultado el 5 de septiembre 2015).

Foxcroft DR, Tsertsvadze A (2011). Universal family-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep (9):CD009308.

Foxcroft DF (2014) Can prevention classification be improved by considering the function of prevention? *Prev Sci.* 15:818-22.

Gates S, McCambridge J, Smith L, Foxcroft D (2006). Interventions for prevention of drug use by young people delivered in non-school settings. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD005030.

Hall WD, Degenhardt L (2015). High potency cannabis: a risk factor for dependence, poor psychosocial outcomes, and psychosis. *BMJ.* 350:h1205. doi:10.1136/bmj.h1205.

Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.

Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C (2010). The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. *BMC Public Health.* 10:538.

Jones L, Sumnall H, Witty K, Wareing M, McVeigh J, Bellis M (2006). A review of community-based interventions to reduce substance misuse among vulnerable and disadvantaged young people. Liverpool: National Collaborating Centre for Drug Prevention.

Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G (2001). Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association. *Int J Cardiol.* 78:183-4.

Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B (2014). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* (12):CD008940. doi:10.1002/14651858.CD008940.pub2.

McGrath Y, Sumnall H, McVeigh J, Bellis M (2006). Drug use prevention among young people: a review of reviews. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Medina-Mora ME (2005). Prevention of substance abuse: a brief overview. *World Psychiatry.* 4(1):25-30.

Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, et al. (2008). The natural course of cannabis use, abuse, and dependence during the first decades of life. *Addiction.* 103:439-49.

Roffman R, Stephens R, directores (2006). Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press.

Rubio F, Quintero S, Hernández A, Fernández S, Cozar L, Lobato IM, et al. (1993). Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. *Lancet.* 341:1028-9.

Springer JF, Sale E, Hermann J, Sambrano S, Kasim R, Nistler M (2004). Characteristics of effective substance abuse prevention programs for high-risk youth. *J Prim Prev.* 25:171-194.

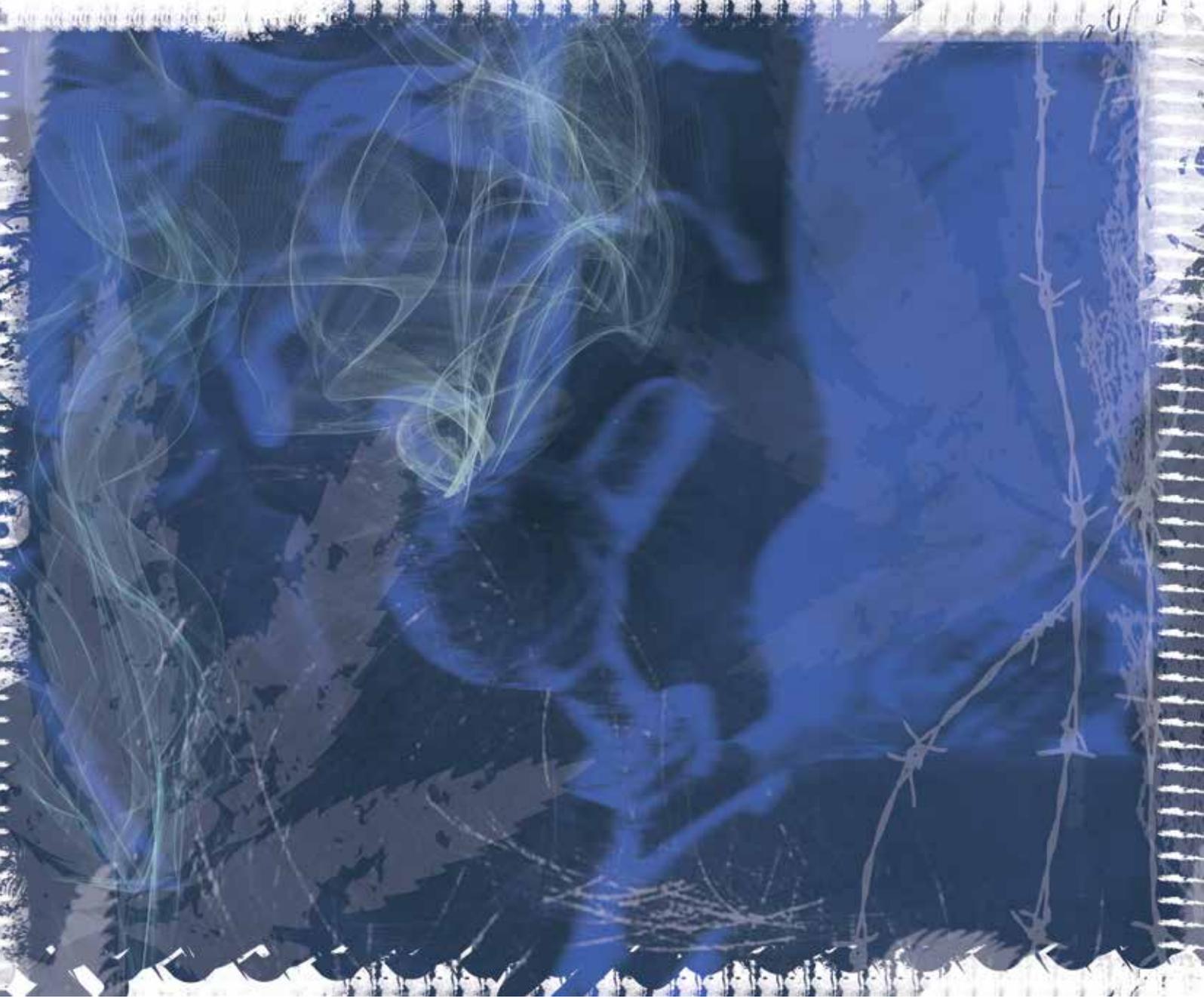
Tobler NS, Roona MR, Ochshorn P, Marshall DG, Streke AV, Stackpole KM (2000). School-based adolescent drug prevention programs: 1998 meta-analysis. *J Prim Prev.* 20:275-336.

Sanders MR (1999). Triple P-Positive Parenting Program: towards an empirically validated multilevel parenting and family support strategy for the prevention of behavior and emotional problems in children. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2(2):71-90.

OMS (2015), Psychosocial interventions for the management of cannabis dependence (actualizado en el 2015), puede

Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos

consultarse en: [http:// www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/substance_use_q4.pdf?ua=1](http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/substance_use_q4.pdf?ua=1).



ESCAPE DEL LABERINTO DEL
USO NOCIVO DE SUSTANCIAS Y
AYUDE A MEJORAR LA SALUD MUNDIAL

Contacto

Organización Mundial de la Salud
Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias.
20, Avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza
Tel: + 41 22 791 21 11
Email: msb@who.int
www.who.int/substance_abuse

ISBN 978 92 75 31992 5



9 789275 319925